Die approbierte Originalversion dieser Dissertation ist an der Hauptbibliothek der Technischen Universität Wien aufgestellt (http://www.ub.tuwien.ac.at).

The approved original version of this thesis is available at the main library of the Vienna University of Technology (http://www.ub.tuwien.ac.at/englweb/).

# DISSERTATION

## Räumlich hochaufgelöstes $^{1}$H Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging bei 1.5 und 3 Tesla am menschlichen Gehirn: Methodische Entwicklungen und Anwendungen bei Patienten mit hirneigenen Tumoren und Multipler Sklerose

ausgeführt zum Zwecke der Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der technischen Wissenschaften unter der Leitung von

Univ.–Prof. Dipl.–Ing. Dr. Gerald Badurek
E141
Atominstitut der Österreichischen Universitäten

eingereicht an der Technischen Universität Wien

Fakultät für Physik

von

Dipl.–Ing. Andreas Stadlbauer
Matrikelnummer: 9225062
Dommesgasse 1/2/6
A–1110 Wien
e-mail: andi@nmr.at

Wien, am 12.05.2004

Andreas Stadlbauer

# Inhaltsverzeichnis


Abstract (engl. Zusammenfassung) . . . . . 1
Zusammenfassung . . . . . 3

**1 Einleitung** **5**

**2 Grundlagen der NMR** **7**
2.1 Quantenmechanische Beschreibung . . . . . 7
2.2 Makroskopische Magnetisierung . . . . . 10
2.3 Bewegungsgleichung freier Spins . . . . . 13
2.4 Anregung – Wechselwirkung mit HF-Feldern . . . . . 14
2.5 Relaxation – Die Blochgleichungen . . . . . 17
2.6 Freier Induktionsabfall – FID . . . . . 21
2.7 Die chemische Verschiebung . . . . . 26
2.8 Die Spin-Spin-Kopplung . . . . . 28
2.9 Starke Kopplung . . . . . 33
2.10 Messung der $T_1$ Relaxation . . . . . 35
2.11 Das Spinecho . . . . . 40
2.11.1 Ungekoppelte Spins . . . . . 40
2.11.2 Gekoppelte Spins . . . . . 42
2.12 Digitale Fourier-Transformation-NMR . . . . . 44
2.12.1 Das Multiscan Prinzip . . . . . 44
2.12.2 Filterung in der Zeitdomäne . . . . . 46
2.12.3 Analog-zu-Digital Konvertierung . . . . . 49
2.12.4 Zero-Filling . . . . . 50

**3 Räumlich lokalisierte NMR-Spektroskopie** **52**
3.1 Single-Voxel Lokalisierung . . . . . 52
3.1.1 Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) . . . . . 52
3.1.2 Point Resolved Spectroscopy (PRESS) . . . . . 54
3.1.3 Das chemische Verschiebungsartefakt . . . . . 56
3.2 Wasserunterdrückung . . . . . 57
3.3 Multi-Voxel Lokalisierung (Spectroscopic Imaging) . . . . . 59

3.3.1 Prinzip des Spectroscopic Imaging . . . . . 59
3.3.2 Die Point-Spread-Funktion . . . . . 62
3.3.3 Sensitivität des Spectroscopic Imaging . . . . . 68
3.3.4 Hadamardkodierung . . . . . 70
3.3.5 Prozessieren und Darstellen von SI-Daten . . . . . 73

**4 In vivo $^1$H-MR-Spektroskopie 78**
4.1 $^1$H-MRS sichtbare Hirnmetabolite . . . . . 78
4.2 Absolutquantifizierung . . . . . 85
4.2.1 Quantifizierungsstrategien . . . . . 85
4.2.2 LCModel . . . . . 88

**5 Hardware 90**
5.1 Siemens MAGNETOM Sonata (1.5 Tesla) . . . . . 90
5.2 Bruker Medspec 30/80-DBX Avance (3 Tesla) . . . . . 91

**6 Studien zur Qualitätskontrolle 93**
6.1 Studien zur Scannerperformance . . . . . 93
6.1.1 Auflösungsstudien bei 1.5 Tesla . . . . . 93
6.1.2 Wirksamkeit des Hamming-Filters (1.5 Tesla) . . . . . 99
6.1.3 Variabilitätsstudie bei 1.5 Tesla . . . . . 103
6.1.4 Variabilitätsstudie bei 3 Tesla . . . . . 107
6.2 Vergleich 1.5 T versus 3 T . . . . . 109
6.2.1 Vergleichstudie am Phantom . . . . . 110
6.2.2 Vergleichsstudie an Probanden . . . . . 113

**7 Zweidimensionale $^1$H-MRSI bei 1.5 Tesla an Hirntumoren 116**
7.1 Einleitung . . . . . 116
7.2 Hypothese der Studie . . . . . 118
7.3 Material und Methoden . . . . . 118
7.3.1 Patienten und Probanden . . . . . 118
7.3.2 $^1$H-MRSI Datenakquisition und Datenanalyse . . . . . 120
7.3.3 Integration in die Neuronavigation . . . . . 125
7.3.4 Histopathologische Analyse . . . . . 127
7.4 Ergebnisse und Diskussion . . . . . 128
7.4.1 $^1$H-MRSI-unterstützte Hirntumorresektion . . . . . 128
7.4.2 Verbesserte Darstellung von Hirntumoren . . . . . 131
7.4.3 Verbesserte präoperative Diagnostik von Hirntumoren . 137
7.5 Zusammenfassung und Ausblick . . . . . 146

**8 Dreidimensionale $^{1}$H-MRSI bei 3 Tesla** **149**
8.1 Einleitung . . . . . 149
8.2 Hirntumore . . . . . 150
8.2.1 Material und Methoden . . . . . 150
8.2.2 Ergebnisse und Diskussion . . . . . 151
8.3 Multiple Sklerose . . . . . 154
8.3.1 Material und Methoden . . . . . 155
8.3.1.1 Datenakquisition und Datenanalyse . . . . . 155
8.3.2 Ergebnisse und Diskussion . . . . . 156
8.4 Zusammenfassung und Ausblick . . . . . 168
8.5 Akronyme . . . . . 188

# Abbildungsverzeichnis


2.1 Einstellmöglichkeiten eines Kernspins im Magnetfeld . . . . . 8
2.2 Kern-Zeeman Niveaus und nukleare Spinenergie . . . . . 9
2.3 Energieniveaus und Präzession der magnetischen Momente . . 10
2.4 Linear oszillierendes Magnetfeld . . . . . 14
2.5 Das rotierende Koordinatensystem . . . . . 16
2.6 Der Resonanzfall im rotierenden Koordinatensystem . . . . . 17
2.7 Präzession der Magnetisierung im Resonanzfall im Laborsystem 18
2.8 Zeitlicher Verlauf der longitudinalen Magnetisierung . . . . . 18
2.9 Zerfall der transversalen Magnetisierung . . . . . 19
2.10 Der freie Induktionsabfall . . . . . 21
2.11 3D-Darstellung des FID nach Anregung . . . . . 22
2.12 Komponenten einer Lorentzkurve und Phasenkorrektur . . . . 25
2.13 Abschirmung eines Protons im Magnetfeld . . . . . 27
2.14 Schematische Darstellung der Kernspin-Wechselwirkung . . . . 29
2.15 Kernmagnetisches Energieniveauschema für ein Zweispinsystem 30
2.16 Simulierte Spektren für AB- und $A_2B_2$-Spinsysteme . . . . . 34
2.17 Starke Kopplung am Beispiel GABA . . . . . 35
2.18 Die Saturation-Recovery-Methode . . . . . 36
2.19 Der Ernstwinkel . . . . . 38
2.20 Die Inversion-Recovery-Methode . . . . . 39
2.21 Das Spinecho bei ungekoppelten Spins . . . . . 41
2.22 Das Spinecho bei gekoppelten Spins . . . . . 43
2.23 Entwicklung der Magnetisierung bei skalarer Kopplung . . . . 45
2.24 Zusammenhang zwischen Zeit- und Frequenzdomäne . . . . . 47
2.25 Frequenzprofile von Gauss- und Lorentzlinie . . . . . 48
2.26 Analog-zu-Digital Konvertierung und Nyquist-Theorem . . . . 49
2.27 Das Zero-Filling . . . . . 51

3.1 Das stimulierte Echo . . . . . 53
3.2 STEAM-Pulssequenz für 3D-Lokalisation . . . . . 54
3.3 PRESS-Pulssequenz für 3D-Lokalisation . . . . . 55
3.4 STEAM-Lokalisierung mit Wasserunterdrückung . . . . . 58

3.5 Eine einfache SI-Spinecho-Pulssequenz . . . . . 59
3.6 Die Point-Spread-Funktion . . . . . 63
3.7 Simulierte Signalverteilung für 8 Phasenkodierungsschritte . . 64
3.8 Wirkung von k-Raum-Filterfunktionen . . . . . 65
3.9 k-Raum-Profile der Filterfunktionen . . . . . 66
3.10 Ein k-Raum-Mittelungsschema . . . . . 67
3.11 Eine Hybridsequenz aus 2D-CSI und PRESS-VOI-Selektion . . 71
3.12 Pulsprofile einer Hadamardkodierung 4.Ordnung . . . . . 73
3.13 Darstellung von SI-Daten durch selektierte Spektren . . . . . 75
3.14 Darstellung von SI-Daten durch Spektrenraster . . . . . 76
3.15 Darstellung von SI-Daten als Metabolic Maps . . . . . 77

4.1 $^{1}$H-MR-Spektren aus verschiedenen Hirnarealen . . . . . 79
4.2 Chemische Struktur von N-Acetyl-Aspartat (NAA) . . . . . 81
4.3 Chemische Struktur von Phosphokreatin . . . . . 82
4.4 Chemische Struktur der Cholin-Gruppe . . . . . 83
4.5 Chemische Struktur von Laktat . . . . . 84
4.6 LCModel-Analyse eines $^{1}$H-MRS Spektrums . . . . . 89

5.1 Siemens MAGNETOM Sonata (1.5 Tesla) . . . . . 91
5.2 Bruker Medspec 30/80-DBX Avance (3 Tesla) . . . . . 92

6.1 Ergebnisse der Auflösungsstudie am Phantom . . . . . 98
6.2 Ergebnisse der Auflösungsstudie am Probanden . . . . . 99
6.3 Variable Profile der Hammingfunktion . . . . . 100
6.4 Auswirkungen des Hamming-Filters auf die räumliche Auflösung 101
6.5 Auswirkungen des Hamming-Filters auf die spektrale Dimension 102
6.6 Auswirkungen des Hamming-Filters auf das SNR . . . . . 104
6.7 Variabilitätsstudie am Phantom bei 1.5 Tesla . . . . . 106
6.8 Variabilitätsstudie am Phantom bei 3 Tesla . . . . . 109
6.9 Verteilung der Linienbreiten bei 1.5 T und 3 T . . . . . 111
6.10 Verteilung des SNR bei 1.5 T und 3 T . . . . . 112
6.11 Vergleich der Wasserunterdrückung: 1.5 T versus 3 T . . . . . 113
6.12 In vivo Vergleich der MRSI-Sequenzen: 1.5 T versus 3 T . . . 114

7.1 Segmentierung der Tumor-MRIs . . . . . 119
7.2 Metabolic Maps eines Tumorpatienten . . . . . 122
7.3 Segmentierung des Tumors in der Cho/NAA-Map . . . . . 124
7.4 Bereitstellung des MRI/MRSI-Hybrid-Datensatzes . . . . . 126
7.5 Bildfusion von Hybrid-Datensatz und 3D-MRI . . . . . 127
7.6 $^{1}$H-MRSI-unterstützte neurochirurgische Planung . . . . . 129
7.7 $^{1}$H-MRSI-unterstützte Hirntumorresektion . . . . . 130

7.8 Vergleich von T2w und MRSI Tumorflächen und Biopsiepunkt 133
7.9 3D-Rekonstruktion eines Planes zur Biopsieentnahme . . . . . 134
7.10 Quantitativer Vergleich von T2w und MRSI Tumorflächen . . 135
7.11 LCModel-Fits von Spektren eines Tumorpatienten . . . . . 139
7.12 Korrelation zw. Cho-Konzentration und Tumorinfiltration . . . 140
7.13 Korrelation zw. tNAA-Konzentration und Tumorinfiltration . 140
7.14 Differenzierung zw. Tumorzentrum und Tumorrand . . . . . 141
7.15 Präoperatives Grading von Hirntumoren . . . . . 142

8.1 Vergleich verschiedener räumlicher Auflösungen . . . . . 151
8.2 3D $^{1}$H-MRSI eines Hirntumorpatienten bei 3 T . . . . . 153
8.3 $^{1}$H-MRSI und T2w MRI eines MS-Patienten . . . . . 158
8.4 Lesion load und metabolische Veränderungen: Teil 1 . . . . . 160
8.5 Lesion load und metabolische Veränderungen: Teil 2 . . . . . 161
8.6 Summenspektren einer MS-Patientin und einer Probandin . . 162
8.7 $^{1}$H-MRSI und T2w MRI einer einzelnen MS-Läsion . . . . . 163
8.8 $^{1}$H-MRSI und T1w MRI einer einzelnen MS-Läsion . . . . . 164

# Tabellenverzeichnis


2.1 Eigenschaften der für die in vivo NMR interessanten Kerne . . 12
2.2 Relevante Parameter eines AX-Spinsystems . . . . . 31

4.1 Parameter der wichtigsten $^1$-Hirnmetabolite . . . . . 81
4.2 Wichtige Referenzen/Ergebnisse zu verschiedenen Methoden der Absolutquantifizierung . . . . . 87

6.1 Zusammensetzung der Pufferlösung . . . . . 95
6.2 Zusammensetzung der Metabolitenlösung . . . . . 96
6.3 Meßparameter der Auflösungsstudien am Phantom und an einem Probanden . . . . . 97
6.4 Ergebnisse der Reproduzierbarkeitstests bei 1.5 Tesla . . . . . 106
6.5 Ergebnisse der Reproduzierbarkeitstests bei 3 Tesla . . . . . 108
6.6 Meßparameter der Vergleichsstudien am Phantom . . . . . 110
6.7 Vergleich der Linienbreiten: 1.5 T versus 3 T . . . . . 111

7.1 Übersicht der Tumorpatienten bei 1.5 Tesla . . . . . 121
7.2 Übersicht der alters- und geschlechtsgematchten Probanden der Tumorpatienten . . . . . 138

8.1 Meßparameter der Auflösungsstudie am Probanden bei 3 T . . 150
8.2 Vergleich der mit $^1$H-MRSI (3 T) und konventionellem MRI (1.5 T) detektiert Gesamtläsionenanzahl . . . . . 156

# Abstract

The aim of this work was to develop several strategies and software-packages for a range of clinical objectives and for the evaluation of in vivo data of the human brain, which were acquired with high-resolution $^1$H-MRSI at 1.5 and 3 T. Several experimental and clinical studies involving phantoms, healthy volunteers and patients were performed and spectra quantitatively evaluated in order to show the potential of $^1$H-MRS-methods in the clinical treatment of patients with brain tumour and multiple sclerosis.

Several quality assurance studies were conducted in order to optimise and to evaluate the applied MR-techniques and for evaluation of the reproducibility of of the data acquired at both field strenghts. We performed serial measurements on purpose designed phantoms and healthy volunteers in order to achieve the acquisition of valid and comparable data over the course of the clinical studies. Knowledge of the stability of the equipment and methods employed was an essential prerequisite in this. We evaluated the advantages and disadvantages of the different measurement techniques and field strengths with a qualitative comparision study between MRSI data from a 1.5 T clinical MR scanner (MAGNETOM Sonata, Siemens, Erlangen, Germany) and a 3 T research MR scanner (Medspec S30/80, Bruker, Ettlingen, Germany). Findings demonstrate that, even with clinical MR-scanners operating at 1.5 T, high-resolution MRSI experiments (nominal in vivo voxel size of 0.45 cm$^3$) can be conducted in reasonable measurement times. Variability studies confirmed the reproducibility of measurement techniques at both field strenghts and the results showed the advantages of the more advanced MRSI sequences and higher field strength (3 T).

A study involving patients with primary brain tumours (gliomas) was performed in cooperation with Dr. Oliver Ganslandt and Prof. Rudolf Fahlbusch (Department of Neurosurgery, University of Erlangen-Nuremberg, Germany). The objective was the improvement of visualization, differentiation and grading of primary brain tumors using high-resolution 2D $^1$H-MRSI. Additionally, this metabolic information could be used for neurosurgical planning as well as intraoperative control of tumor resection using a stereotactic system. It could be demonstrated that high-resolution $^1$H-MRSI experiments at 1.5 T were helpful to improve the visualization of tumor borders of primary brain tumors. Moreover, it was possible, for the first time, to use this technique for improved preoperative diagnosis, demonstrating a significant metabolic difference between WHO grade II and III gliomas in 20 patients. The methods developed in the course of this study, such as

the integration of MR spectroscopic data into a stereotactic system, the segmentation of metabolic maps for visualization of tumor borders and the correlation of metabolic changes with histopathological findings represent a package of vital information for diagnostics and therapy of primary brain tumors. In addition future potential use in diagnostics of neurodegenerative disorders or epilepsy may be envisaged.

In the course of two pilot-studies in cooperation with Dr. Stephan Gruber (MR-Centre of Excellence, Medical University of Vienna) the advantages of high-resolution 3D in vivo $^1$H-MRSI at 3 T were qualitatively evaluated via measurements on one patient with a brain tumor and four patients with multiple sclerosis (MS). Using a 3D measurement technique, 3D visualization of metabolic changes in the brain tumor was possible. Therefore, in comparision to the results at 1.5 T, the evaluation of the lesion pathology and size was fundamantally improved. The aim of a pilot study with four patients diagnosed with MS was to find correlations between metabolic changes in $^1$H-MRSI and the visibility of plaques in conventional MRI by repeated MRI and MRSI experiments. It was demonstrated that $^1$H-MRSI may be valuable for the diagnosis, follow-up and prediction of "seizures" with MS-patients.

In conclusion, this work contains, in addition to a short description of the fundamental physics of MRSI, an overview of the potential and the advantages of in vivo $^1$H-MRS methods at 1.5 and 3 T for the clinical diagnosis and treatment of patients with primary brain tumors and MS.

# Zusammenfassung

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit war die Entwicklung von – an unterschiedliche klinische Fragestellungen angepaßten – Strategien und Softwarepaketen zur Auswertung von in vivo Daten des menschlichen Gehirns, die mit räumlich hochaufgelöster $^{1}$H-magnetresonanzspektroskopischer Bildgebung ($^{1}$H-MRSI) bei Magnetfeldstärken von 1.5 und 3 Tesla gemessen wurden. Zusätzlich erfolgten verschiedene experimentelle und klinische Studien an Testobjekten, gesunden Probanden und Patienten.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Studien zur Qualitätskontrolle für die Optimierung und Überprüfung der verwendeten MR-Meßtechniken und die Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse bei beiden Feldstärken durchgeführt. Hierbei erfolgten zur Gewährleistung der Akquisition aussagekräftigen und vergleichbaren Datenmaterials im Verlauf klinischer Studien, wofür fundierte Kenntnisse bezüglich der Stabilität der verwendeten Gerätschaft und Methodik eine wesentliche Voraussetzung darstellen, Serienmessungen an speziellen Testobjekten und gesunden Probanden. Danach wurden in einer qualitativen Vergleichstudie zwischen einem 1.5 Tesla klinischen MR-Gerät (MAGNETOM Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) und einem 3 Tesla Forschungsgerät (Medspec S30/80, Bruker, Ettlingen, Deutschland) die Vor- und Nachteile der verschiedenen Meßtechniken und Feldstärken überprüft. Die Ergebnisse haben unter anderem gezeigt, daß auch an klinischen MR-Geräten bei 1.5 T, falls es die Fragestellung der Studie erforderlich macht und die Patienten die Untersuchungsdauer tolerieren, MRSI-Experimente mit hoher räumlicher Auflösung (nominelle Voxelgrößen in vivo von 0.45 $cm^3$) durchgeführt werden können. Die Variabilitätsstudien haben für beide Feldstärken die Reproduzierbarkeit der Meßmethode mit einer statistischen Sicherheit von 95% bestättigen können. Die Resultate der Vergleichstudie konnten deutlich die Vorteile der weiter entwickelten Meßtechnik und höheren Feldstärke bei 3 T zeigen.

In einer Studie an Patienten mit hirneigenen Tumoren (Gliome) in Kooperation mit PD Dr. Oliver Ganslandt und Prof. Dr. Rudolf Fahlbusch (Neurochirurgische Klinik, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland) sollte durch räumlich hochaufgelöste, zweidimensionale $^{1}$H-MRSI-Messungen eine Verbesserung der Darstellung, der Differenzierung und des Gradings dieser Art von Tumore ermöglicht werden. Zusätzlich sollte diese metabolische Information direkt für die neurochirugische Planung nutzbar gemacht werden und in weiterer Folge mit Hilfe eines Neuronavigationsystems für die intraoperative Kontrolle der Tumorresektion herangezogen werden. Es

konnte einerseits gezeigt werden, daß $^1$H-MRSI-Experimente mit hoher Ortsauflösung eine Verbesserung der Sensitivität bei der Darstellung der Randzone von Hirntumoren, verglichen mit der konventionellen MR-Bildgebung, mit sich bringen. Auf der anderen Seite ist es auch gelungen, diese Technik für eine verbesserte präoperative Diagnostik nutzbar zu machen, wobei bei bisher 20 Patienten erstmalig ein eindeutiger, metabolischer Unterschied zwischen Gliomen WHO Grad II und III festgestellt werden konnte. Die im Rahmen dieser Studie entwickelten Methoden – wie die Integration MR-spektroskopischer Daten in die Neuronavigation, die Segmentierung von „Metabolic Maps" zur Darstellung der Tumorgrenzen und die Korrelation der Metabolitenveränderungen mit histopathologischen Ergebnissen – stellen ein Gesamtpaket dar, das einen wertvollen Beitrag in der Diagnostik und Behandlung hirneigener Tumore leisten kann. Es sind aber auch andere Erkrankungen wie neurodegenerative Störungen oder Epilepsie als Anwendungsgebiete denkbar.

In zwei Vorstudien bei 3 Tesla sollten in Kooperation mit Mag. Dr. Stephan Gruber (Kompetenzzentrum Hochfeld-MR, Medizinische Universität Wien) die Vorteile der räumlich hochaufgelösten, dreidimensionalen in vivo $^1$H-MRSI bei 3 T an einem Hirntumorpatienten und vier MS-Patienten qualitativ betrachtet werden. Durch die verwendete dreidimensionale Meßtechnik wurde eine räumliche Darstellung der metabolischen Veränderungen des Tumors ermöglicht, wodurch ein wesentlich besserer Einblick bzgl. Ausmaß der Pathologie und Größe der Läsion erreicht wurde verglichen mit den Ergebnissen der 2D MRSI-Experimente bei 1.5 T. Ziel der Vorstudie an den MS-Patienten war es, durch wiederholte MRI- und MRSI-Untersuchungen an einem gut selektierten Kollektiv von Patienten mit bereits diagnostizierter MS, Aussagen zur Korrelation zwischen den metabolischen Veränderungen in der $^1$H-MRSI und dem Auftreten von Plaques in den konventionellen MR-Bildern anstellen zu können. Es konnte gezeigt werden, daß die $^1$H-MRSI einen wertvollen Beitrag für Diagnostik, Verlaufskontrolle und Vorhersage von „Schüben" leisten könnte.

Zusammenfassend gibt diese Arbeit, neben einer kurzen Darstellung der physikalischen Grundlagen, einen Einblick über das Potential und den positiven Nutzen von in vivo $^1H$-MRS-Methoden bei 1.5 und 3 Tesla in der klinisch-diagnostischen Behandlung von Patienten mit hirneigenen Tumoren und Multipler Sklerose.

# Kapitel 1

# Einleitung

Die Grundlage aller spektroskopischer Methoden ist die Wechselwirkung zwischen Materie und elektromagnetischer Strahlung. Durch Übergänge zwischen den diskreten Energieniveaus der Atome kommt es zur Absorption und Emission von Photonen, deren Frequenz der Energiedifferenz der am Übergang beteiligten Niveaus proportional ist. So sind Änderungen bestimmter Elektronenzustände mit der Absorption oder Emission von Photonen im UV-Bereich verbunden. Man spricht in diesem Fall auch von UV-Spektroskopie. Bei der Kernspinresonanz-Spektroskopie („nuclear magnetic resonance spectroscopy", NMRS) kommen Radiofrequenzen (10 - 800 MHz) zum Einsatz, wobei die für das betrachtet Nuklid charakteristischen magnetischen Kerneigenschaften (Kernspin) im Mittelpunkt des Interesses stehen.

Zur Erzeugung einer Kernspinresonanz, die für jedes NMR-Experiment die Grundvoraussetzung darstellt, ist die Positionierung der Atomkerne in einem starken, äußeren Magnetfeld notwendig. Die Differenz der durch den sogenannten Kern-Zeeman-Effekt induzierten Energieniveaus ist verglichen mit der thermischen Energie sehr gering. Als Konsequenz daraus sind die Besetzungszahlunterschiede und damit die Zahl der absorbierten Photonen sehr klein, was die NMR verglichen mit anderen spektroskopischen Methoden zu einer unempfindlichen Technik macht. Die geringe Energieabsorption ist allerdings auch eine ihrer größten Stärken, die sie für nicht-invasive in-vivo-Messungen bestens prädestiniert.

Im Jahr 1945 gelang es zwei Arbeitsgruppen – eine um Purcell [1] am Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge, MA, USA), die andere um Bloch [2] an der University of Palo Alto (Stanford, CA, USA) – unabhängig von einander, das Phänomen der Kernspinresonanz zum ersten

Mal zu beschreiben. Bereits sieben Jahre später wurde ihre Entdeckung mit dem Nobelpreis für Physik gewürdigt [1–4]. Durch Proctor und Yu [5], bzw. unabhängig von ihnen durch Dickinson [6] konnte im Jahr 1949 gezeigt werden, daß die Resonanzfrequenz einer Kernsorte mit der chemischen Umgebung im Molekül variiert. Dieser Effekt wird als chemische Verschiebung („chemical shift") bezeichnet. Bis in die zweite Hälfte der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts wurde ein NMR-Experiment ausschließlich im sogenannten „continuous wave" (CW) Modus durchgeführt. Hierbei wurde entweder die Magnetfeldstärke oder die Resonanzfrequenz schrittweise über das spektrale Fenster verändert, während die jeweils andere Variable konstant gehalten wurde. Diese Meßmethode war mit langen Meßzeiten verbunden, da jeder Punkt im spektralen Fenster eine Messung darstellte.

Die Basis der modernen NMR wurde 1966 durch Ernst und Anderson [7] mit der Einführung gepulster NMR-Experimente in Kombination mit der Fourier Transformation entwickelt. Ein Artikel von Damadian [8] im Jahr 1971 hat gezeigt, dass bei der Leber-Tumorgewebe verglichen mit gesundem Gewebe signifikant andere NMR-Eigenschaften (d.h. Relaxationszeiten) aufweist und prognostizierte einen wertvollen Beitrag der $^1$H-NMR für die Diagnostik. Ebenfalls in den 1970er Jahren gelang es zunächst Lauterbur [9] und danach Mansfield [10] durch Anwenden von positionsabhängigen Magnetfeldern zusätzlich zum statischen Magnetfeld, ein Bild der räumlichen Verteilung der Spins zu rekonstruieren. Damit war der Grundstein für das „in vivo NMR imaging", bzw. „magnetic resonance imaging" (MRI), gelegt (Nobelpreis für Medizin 2003), bei der im Wesentlichen die Unterschiede in den physikalich-magnetischen Eigenschaften unterschiedlicher Gewebe zur Informationsverarbeitung herangezogen werden. In der Folge entwickelten sich die MRI- und MRS- („in vivo magnetic resonance spectroscopy") Methoden von simplen Ein- oder Zwei-Puls-Sequenzen zu hochkomplexen Meßtechniken.

Wie man aus dieser knapp umrissenen und selbverständlich unvollstädigen historischen Übersicht entnehmen kann, wären MR-Geräte und MR-Untersuchungsverfahren, die aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind, ohne den bahnbrechenden Entdeckungen auf dem Gebiet der Physik heute nicht möglich. Dazu zählt vor allem auch das Gebiet der supraleitenden Materialien, ohne die die Magnetfeldstäken moderner MR-Geräte (bis 7 T bei Ganzkörpersystemen) nicht erreicht werden könnten. Bei diesen hohen Feldstärken ist es wesentlich Aspekte zur Patientensicherheit – wie die biologische Wirkung des statischen Magnetfeldes, Stärk und Schaltgeschwindigkeit der Gradienten oder Stärke der HF-Strahlung – zu berücksichtigen.

# Kapitel 2

# Grundlagen der NMR

## 2.1 Quantenmechanische Beschreibung

Die magnetischen Eigenschaften der Atomkerne stellen die Basis der Nuklear Magnetic Resonance (NMR) dar. Jeder Atomkern mit ungerader Anzahl an Protonen und/oder Neutronen besitzt einen von Null verschiedenen Nettodrehimpuls (Kernspin) **I**. Eines der fundamentalen Postulate der Quantenmechanik besagt, dass der Drehimpuls von Elementarteilchen (wie Protonen, Neutronen oder Elektronen) nicht beliebige sondern nur spezielle Werte annehmen kann. Anders ausgedrückt: Der Drehimpuls **I** ist gequantelt. Sein Betrag ist gegeben durch

$$|\mathbf{I}| = \hbar\sqrt{I(I+1)}, \tag{2.1}$$

wobei $I$ die Spinquantenzahl und $\hbar = h/2\pi$ das Plancksche Wirkungsquantum gebrochen durch $2\pi$ sind. Zur vollständigen Beschreibung einer vektoriellen Grösse muss in der Quantenmechanik neben dem Betrag auch die Richtung angegeben werden. Dies wird durch die sogenannte magnetische Spinquantenzahl $m$ erreicht. Die erlaubten Werte dieser zweiten Quantenzahl $m$ sind bei gegebener Spinquantenzahl $I$ auf $2I + 1$ Werte eingeschränkt:

$$m = I, I-1, I-2, ..., -I+1, -I. \tag{2.2}$$

Nach der Quantenmechanik ergibt sich für die z-Komponente des Drehimpulses $I_z$ folgende Beziehung:

$$I_z = \hbar m. \tag{2.3}$$

Wie erwähnt ist die Anzahl der Nukleonen (Massezahl und Ordnungszahl) entscheidend für die magnetischen Eigenschaften des Atomkerns. Für die Spinquantenzahl $I$ gelten folgende drei Regeln:

1. Kerne mit ungerader Massezahl, wie z.B. $^{1}$H, $^{13}$C, $^{23}$Na oder $^{31}$P, haben eine halbzahlige Spinquantenzahl $I = 1/2, 3/2, 5/2, \ldots$.

2. Kerne mit gerader Massenzahl und ungerader Ordnungszahl, wie z.B. $^{2}$H oder $^{14}$N, haben eine ganzzahlige Spinquantenzahl $I = 1, 2, 3, \ldots$.

3. Kerne mit gerader Massenzahl und gerader Ordnungszahl, wie z.B. $^{14}$C oder $^{16}$O, haben eine Spinquantenzahl $I = 0$.

Wegen der inneren Struktur der Nukleonen (geladene Quarks) ist ein Nettodrehimpuls $\mathbf{I} \neq 0$ stets mit einem magnetischem Moment des Kernes verbunden, da sich jede rotierende Ladung mit einem Magnetfeld umgibt. Für das magnetische Moment ergibt sich somit

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{I}, \tag{2.4}$$

wobei die Proportionalitätskonstante $\gamma$ das sogenannte gyromagnetische Verhältnis darstellt und als das Verhältnis aus Ladung/Masse für jede Kernsorte spezifisch ist. Aufgrund der Quantennatur des Drehimpulses ist auch das magnetische Moment gequantelt. Die z-Komponente von $\boldsymbol{\mu}$ ergibt sich in Analogie zu Gl. 2.3 als

$$\mu_z = \gamma \hbar m. \tag{2.5}$$

Ohne äußeres Magnetfeld ist die räumliche Orientierung der Kernspins völlig regellos. In einem angelegten äußeren Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ kann sich ein Spin und damit das magnetische Moment entsprechend den Regeln der Quantenmechanik nur in $2I + 1$ diskreten Werten relativ zur Richtung des Feldes einstellen

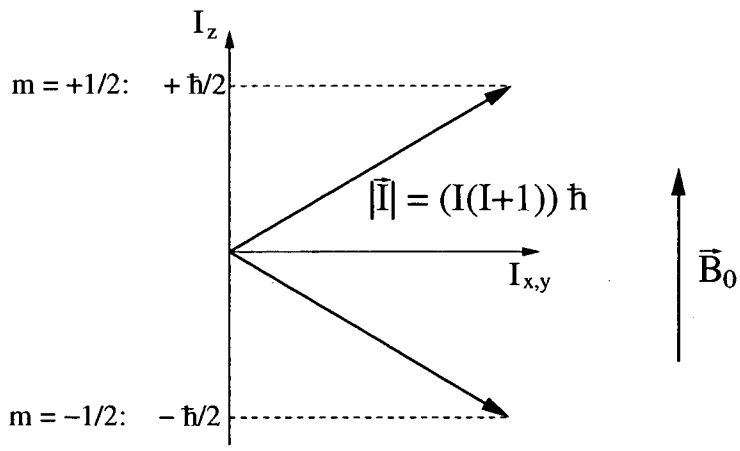



Abbildung 2.1: Einstellmöglichkeiten eines Kernspins $I = 1/2$ im Magnetfeld.

$$\Delta E = h\nu_0 = \hbar\omega_0. \tag{2.9}$$

Durch Emission bzw. Absorption von Photonen mit der Energie $\hbar\omega_0$ können Strahlenübergänge zwischen Zeeman-Niveaus stattfinden. Durch Kombination der Gln. 2.8 und 2.9 folgt die Beziehung für die sog. Larmorfrequenz des Kerns $\omega_0$:

$$\begin{aligned} \omega_0 &= -\gamma \mathbf{B_0}, bzw. \\ \nu_0 &= \frac{\omega_0}{2\pi} = \left(\frac{\gamma}{2\pi}\right) B_0 \end{aligned} \tag{2.10}$$

Die Larmorfrequenz liegt für die in der in vivo NMR typischen Feldstärken (1-7 Tesla) im Radiofrequenzbereich (d.h. 10 – 300 MHz für die in der Biomedizin interessanten Kerne wie $^1$H, $^{13}$C, $^{23}$Na oder $^{31}$P).

## 2.2 Makroskopische Magnetisierung

Bisher wurde ausschließlich das Verhalten einzelner Kernspins betrachtet. Ein makroskopisches Probevolumen enthält aber sehr viele Spins. Für Spin$\frac{1}{2}$-Kerne, auf die die weiteren Betrachtungen bezogen sein sollen, sind die

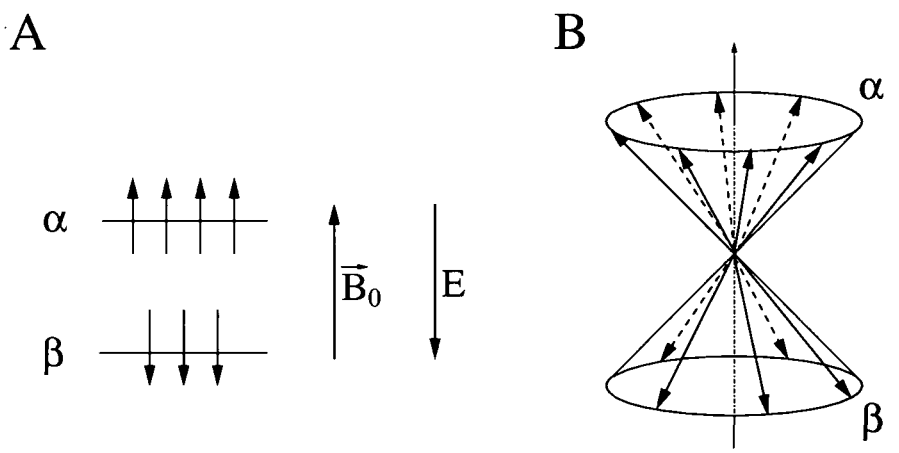



Abbildung 2.3: (A) Das niedrigere Energieniveau ($\alpha$-Spinzustand) entspricht der parallelen Ausrichtung, das höhere Energieniveau ($\beta$-Spinzustand) der antiparallelen Ausrichtung der magnetischen Momente zum äußeren Magnetfeld $\mathbf{B_0}$. (B) Makroskopisches Ensemble von Spin$\frac{1}{2}$-Kernen: Präzession der magnetischen Momente auf Kegelflächen um die beiden möglichen Orientierungen zum äußeren Feld.

wie es in Abb. 2.1 für einen Kern mit Spinquantenzahl $I = 1/2$ (Spin$\frac{1}{2}$-Kern, z.B. Proton) gezeigt ist. Der klassischen Elektrodynamik folgend gilt auch im quantenmechanischen Formalismus für die potentielle Energie des magnetischen Dipols $\boldsymbol{\mu}$ in einem äußeren Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ folgende Beziehung

$$U = -\boldsymbol{\mu}\mathbf{B_0} = -\mu_z B_0 = -\gamma\hbar m B_0. \tag{2.6}$$

Nachdem $m$ eine diskrete Quantenzahl ist, sind folglich auch die Energieniveaus quantisiert. Für einen Kern mit Spinquantenzahl $I$ ergeben sich nach Gl. 2.2 eine Anzahl von $2I + 1$ möglichen Energieeigenwerten.
Für einen Spin$\frac{1}{2}$-Kern bedeutet dies, dass in einem äußeren Magnetfeld zwei mögliche Energiezustände mit den Energieeigenwerten

$$E_{+\frac{1}{2}} = -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0 \;\; und \;\; E_{-\frac{1}{2}} = +\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0 \tag{2.7}$$

für $m = +1/2$ und $m = -1/2$ vorliegen (siehe Abb. 2.2 A). Die Energiedifferenz $\Delta E = E_{-\frac{1}{2}} - E_{+\frac{1}{2}}$ steigt mit zunehmender Feldstärke $B_0$ linear an (Kern-Zeemann-Effekt, Abb. 2.2 B) und ergibt sich zu:

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0. \tag{2.8}$$

Das Resonanzphänomen der NMR kann durch Einwirkung eines oszillierenden Magnetfeldes in senkrechter Richtung zu $\mu_z$ und mit der Frequenz $\nu_0$ (bzw. $\omega_0 = 2\pi\nu_0$) erreicht werden. $\nu_0$ muss jenen Wert haben, sodass die Energie der elektromagnetischen Welle der Energiedifferenz der beiden Zeemann-Niveaus in Gl. 2.8 entspricht:

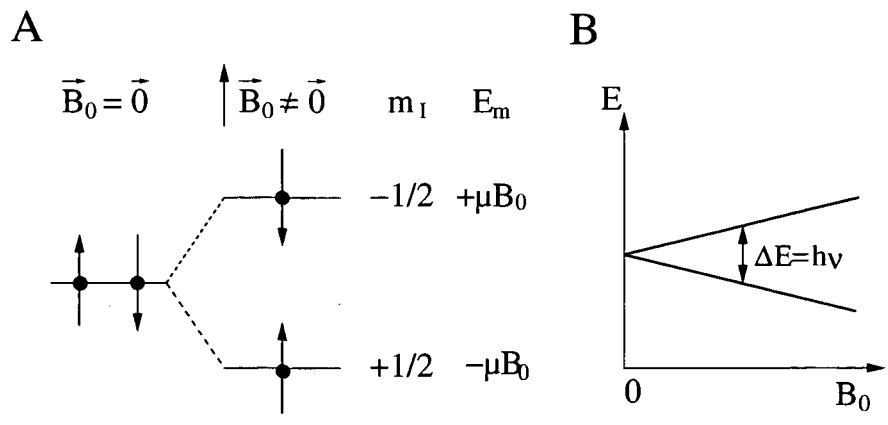



Abbildung 2.2: (A) Kern-Zeeman Niveaus und (B) nukleare Spinenergie als Funktion der externen Magnetfeldstärke $B_0$ für einen Spin$\frac{1}{2}$-Kern.

magnetischen Momente entweder parallel (auch $\alpha$-Spinzustand, energetisch günstiger) oder antiparallel (auch $\beta$-Spinzustand, energetisch ungünstiger) zum äußeren Feld orientiert (Abb 2.3 A). Sie präzedieren dabei auf Kegelflächen mit dem Öffnungswinkel

$$cos\theta = \frac{I_z}{|\mathbf{I}|} = \frac{m}{\sqrt{I(I+1)}} \tag{2.11}$$

um die Richtung des Feldes $\mathbf{B_0}$ (Abb. 2.3 B) mit der Larmorfrequenz $\omega_0$. Zur Berechnung der Besetzungszahlen der Spinzustände kann die Boltzmann-Gleichung verwendet werden. Wegen der geringen Energiedifferenz zwischen den Spinzuständen, sind auch die Differenzen der Besetzungszahlen gering. Für das Verhältnis der Besetzungszahlen der beiden Spinzustände ergibt sich:

$$\frac{n_\alpha}{n_\beta} = \frac{n_{+1/2}}{n_{-1/2}} = e^{(\Delta E/kT)} = e^{(h\nu/kT)}, \tag{2.12}$$

wobei $n_\alpha$ (bzw. $n_{+1/2}$) die Anzahl der Spinzustände im energieärmeren, parallelen Spinzustand und $n_\beta$ (bzw. $n_{-1/2}$) die Anzahl der Spinzustände im energiereicheren, antiparallelen Spinzustand darstellen, $k$ ist die Bolzmannkonstante und $T$ die absolute Temperatur. Bei Raumtemperatur sind die Übergangsenergien $h\nu$ viel kleiner verglichen mit der kinetischen Energie $kT$. Das führt dazu, dass der Exponentialausdruck in Gl. 2.12 bei einer Reihenentwicklung nach dem linearen Term abgebrochen werden kann. Diese Vereinfachung ergibt:

$$\frac{n_\alpha}{n_\beta} \approx 1 + \left(\frac{h\nu}{kT}\right). \tag{2.13}$$

Für eine makroskopische Probe aus einer Million Kernspins bei 37°C (T = 310.15 K) und einem Magnetfeld von 1.5 T, also den gängigen Bedingungen bei klinischen MR-Untersuchungen, beträgt die Differenz der Besetzungszahlen zwischen den Zuständen $\alpha$ und $\beta$ gerade einmal fünf Spins (d.h. etwa $5 \times 10^{-4}$%). Nachdem das aufgenommene Signal proportional zu dieser Besetzungszahldifferenz ist, zeigt sich, dass die NMR eine relativ unsensitive Meßtechnik verglichen mit anderen Spektroskopiemethoden ist, bei denen die Energiedifferenz wesentlich größer ist. Nichtsdestotrotz sei darauf hingewiesen, dass in einem Volumen von 1 mm$^3$ Wasser etwa $6.7 \times 10^{19}$ Wasserstoffkerne (Protonen) enthalten sind und damit allemal ein NMR-Signal zu akquirieren ist. Das resultierende makroskopische magnetische Moment, die sogenannte Magnetisierung $M_0$, resultiert aus den einzelnen magnetischen Momenten $\boldsymbol{\mu}$ des Spinensembles. Durch die Differenz der Besetzungszahlen

$n_\alpha - n_\beta$ ergibt sich eine Nettomagnetisierung $\mathbf{M_0}$ parallel zum äußeren Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ entlang der z-Achse. Im thermischen Gleichgewicht gilt für den Betrag von $\mathbf{M_0}$

$$M_0 = \mu_z (n_\alpha - n_\beta) = \frac{1}{2}\gamma\hbar (n_\alpha - n_\beta) . \tag{2.14}$$

Mit Gl. 2.14 und $N = n_\alpha + n_\beta$, wobei $N$ die Gesamtzahl der Kernspins im Probenvolumen (Spinensemble) darstellt, ergibt sich für die Differenz der Besetzungszahlen

$$(n_\alpha - n_\beta) = \frac{Nh\nu}{2kT}. \tag{2.15}$$

Gemeinsam mit Gl.2.10 führt das zur Beziehung für den Betrag der makroskopischen Magnetisierung $\mathbf{M_0}$

$$M_0 = \gamma^2\hbar^2\frac{NB_0}{4kT}. \tag{2.16}$$

Aus Gl. 2.16 ergeben sich einige interessante Erkenntnisse im Bezug auf die Empfindlichkeit von NMR-Experimenten. Die quatratische Abhängigkeit der Magnetisierung $\mathbf{M_0}$ vom gyromagnetischen Verhältnis $\gamma$ impliziert, dass ein Kern mit einer höheren Larmorfrequenz $\omega_0$ (siehe Gl.2.10) eine höhere relative Signalintensität aufweist. Die lineare Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes $\mathbf{B_0}$ zeigt, dass höhere Feldstärken zu einer Verbesserung der Sensitivität führen – eine Tatsache, der durch ständige Erhöhung der Feldstärke der Meßgeräte Rechnung getragen wurde und wird. Abschließend ist der invers-proportionale Zusammenhang mit der Temperatur $T$ zu nennen, wodurch die Sensitivität durch niedrigere Probentemperaturen erhöht werden kann. Dieser Punkt führt aber bei in vivo Anwendungen der NMR zu

Tabelle 2.1: Die Eigenschaften der für die in vivo NMR interessanten Kerne

| Isotop | Spin | $\gamma$ ($\times 10^7$) $[rad/sT]$ | $\nu_0 = \omega_0/2\pi$ $[MHz/T]$ | natürliche Häufigkeit (%) | relative Empfindlichkeit zu $^1$H |
|---|---|---|---|---|---|
| $^1$H | 1/2 | 26.752 | 42.58 | 99.985 | 1.00 |
| $^{13}$C | 1/2 | 4.107 | 10.71 | 1.108 | $1.76\times10^{-4}$ |
| $^{19}$F | 1/2 | 25.181 | 40.05 | 100 | 0.833 |
| $^{23}$Na | 3/2 | 7.080 | 11.26 | 100 | $9.27\times10^{-2}$ |
| $^{31}$P | 1/2 | 10.841 | 17.24 | 100 | $6.65\times10^{-2}$ |

unerwünschten Nebeneffekten und ist deshalb wenig empfehlenswert. Die wichtigsten Kerne der in vivo NMR-Spektrokopie (MRS) sind in Tab. 2.1 zusammengefasst.

## 2.3 Bewegungsgleichung freier Spins

Der Spin eines freien Kerns steht nicht mit den anderen Spins eines Ensembles in Wechselwirkung. Die Spins sind also voneinander isoliert. Durch ein statisches äußeres Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ wirkt auf das magnetische Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ eines rotierenden freien Kerns ein Drehmoment $\mathbf{N}$, das eine Änderung des Drehimpulses mit sich bringt. Somit ergibt sich für die Bewegungsgleichung

$$\mathbf{N} = \frac{\mathbf{dI}}{\mathbf{dt}} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B_0} \tag{2.17}$$

und weiter mit den Gln. 2.4 und 2.10 erhält man schließlich

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\mu} \times \gamma \mathbf{B_0} = -\boldsymbol{\mu} \times \boldsymbol{\omega_0}. \tag{2.18}$$

Gl. 2.18 beschreibt eine Präzessionsbewegung des magnetischen Moments um die Richtung des Feldes mit der Larmorfrequenz $\boldsymbol{\omega_0}$. Entsprechend dem Ehrenfest'schen Theorem gilt die Beziehung auch für den quantenmechanischen Erwartungswert des Moments, d.h. es wird dadurch auch die Bewegung eines klassischen magnetischen Dipols in einem äußeren Feld $\mathbf{B_0}$ beschrieben. Durch Summation der einzelnen Momente eines Ensembles freier Spins

$$\mathbf{M} = \sum_{\mathbf{j}} \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{j}} \tag{2.19}$$

folgt eine zu Gl. 2.18 analoge Bewegungsgleichung für die Gesamtmagnetisierung $\mathbf{M}$

$$\frac{d\mathbf{M(t)}}{dt} = \mathbf{M} \times \gamma \mathbf{B_0} = -\mathbf{M} \times \boldsymbol{\omega_0}. \tag{2.20}$$

Im thermischen Gleichgewicht und ohne zusätzliche, anregende Magnetfelder besteht für die Magnetisierung in der transversalen Ebene, $\mathbf{M_x}$ und $\mathbf{M_y}$[1], keine Phasenkohärenz, d.h. sie sind zufällig orientiert und präzedieren um die Richtung von $\mathbf{B_0}$ mit der Larmorfrequenz. Damit folgt aus Gl. 2.20 für die Bewegungsgleichungen für $\mathbf{M_x}$ und $\mathbf{M_y}$

[1] Die Komponenten der transversalen Magnetisierung und die longitudinale Magnetisierung werden jede für sich als vektorielle Größen betrachtet, d.h. $\mathbf{M_x} = M_x\hat{\mathbf{x}}$, $\mathbf{M_y} = M_y\hat{\mathbf{y}}$ und $\mathbf{M_z} = M_z\hat{\mathbf{z}}$, wobei $\hat{\mathbf{x}}$, $\hat{\mathbf{y}}$ und $\hat{\mathbf{z}}$ die Einheitsvektoren in die jeweilige Richtung darstellen.

$$\frac{d\mathbf{M_x}(t)}{dt} = \gamma M_y B_0 \hat{\mathbf{x}} \tag{2.21}$$

und

$$\frac{d\mathbf{M_y}(t)}{dt} = -\gamma M_x B_0 \hat{\mathbf{y}}. \tag{2.22}$$

Die longitudinale Magnetisierung $\mathbf{M_z}$ ist unter diesen Bedingungen zeitlich konstant, d.h.

$$\frac{d\mathbf{M_z}(t)}{dt} = \vec{0} \tag{2.23}$$

## 2.4 Anregung – Wechselwirkung mit HF-Feldern

Die Kernmagnetisierung kann nur durch Auslenkung der longitudinalen Magnetisierung $\mathbf{M_z}$ aus der z-Richtung beobachtet werden. Um das zu bewerkstelligen, ist das Einwirken eines zusätzlichen, in der transversalen Ebene im Hochfrequenzbereich (HF-Bereich) oszillierenden Magnetfeldes $\mathbf{B_1}$ notwendig (siehe Abb. 2.4 A). Dieses Feld kann durch zwei in entgegengesetzter Richtung mit den Winkelfrequenzen $\pm\omega$ relativ zum Laborsystem rotierende Komponenten realisiert werden (Abb. 2.4 B). Da eine der beiden Kompenenten (z.B. jene mit der Frequenz $-\omega$) von der Larmorfrequenz um $2\omega$

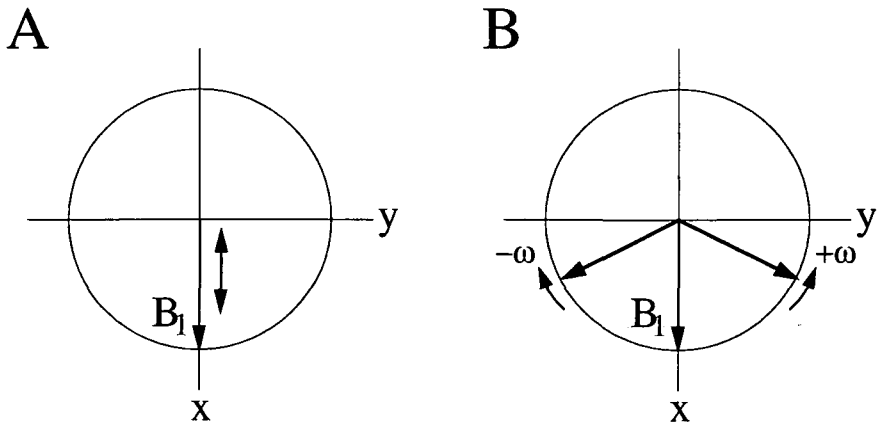



Abbildung 2.4: Zusammensetzung eines linear oszillierenden Magnetfeldes $\mathbf{B_1}$ A) aus zwei rotierenden Magnetfeldern mit den Frequenzen $-\omega$ und $+\omega$ B).

abweicht, kann ihre Wirkung auf die Magnetisierung vernachlässigt werden, und es ergibt sich für das Gesamtfeld

$$\mathbf{B}(t) = (B_1 cos\omega t, B_1 sin\omega t, B_0)^T . \tag{2.24}$$

Für die Bewegungsgleichung der Gesamtmagnetisierung (Gl. 2.20) folgt dann

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = -\gamma \mathbf{B}(t) \times \mathbf{M}. \tag{2.25}$$

Diese Bewegungsgleichung ist am elegantesten durch Transformation in ein mit dem HF-Feld mitrotierendes Koordinatensystem (im Weiteren durch einen Strich, z.B. $\mathbf{M}'$, markiert) zu lösen. Für die linke Seite von Gl. 2.25 führt das zu

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} \quad \longrightarrow \quad \frac{d\mathbf{M}'}{dt} + \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{M}'. \tag{2.26}$$

Für die rechte Seite ist die Transformation des Magnetfeldes $\mathbf{B}(t)$ aus Gl. 2.24 notwendig, die wie folgt durchgeführt wird

$$\mathbf{B}'(t) = \mathbf{B}' = \begin{pmatrix} cos\omega t & sin\omega t & 0 \\ -sin\omega t & cos\omega t & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \mathbf{B}(t) = \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix}. \tag{2.27}$$

Für die Bewegungsgleichung ergibt sich somit im mitrotierenden Koordinatensystem

$$\frac{d\mathbf{M}'}{dt} = -\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{M}' - \gamma \mathbf{B}'(t) \times \mathbf{M}'. \tag{2.28}$$

und mit der einfachen Umformung für die Summe zweier Vektorprodukte: $(\mathbf{a} \times \mathbf{c}) + (\mathbf{b} \times \mathbf{c}) = (\mathbf{a} + \mathbf{b}) \times \mathbf{c}$ folgt schließlich

$$\frac{d\mathbf{M}'}{dt} = -\left(\boldsymbol{\omega} + \gamma \mathbf{B}'(t)\right) \times \mathbf{M}' = -\gamma \mathbf{B}'_{\mathbf{eff}}(t) \times \mathbf{M}', \tag{2.29}$$

wobei das *effektive Feld* $\mathbf{B}'_{\mathbf{eff}}$ gegeben ist durch

$$\mathbf{B}'_{\mathbf{eff}} = \left(B_1, 0, B_0 + \frac{\omega}{\gamma}\right)^T, \tag{2.30}$$

bzw. die effektive Larmorfrequenz

$$\boldsymbol{\omega}'_{\mathbf{eff}} = -\gamma \mathbf{B}'_{\mathbf{eff}} = (\omega_1, 0, \omega_0 - \omega)^T . \tag{2.31}$$

Die einzelnen Kreisfrequenzen seien nochmals zur Übersicht zusammengefasst: $\boldsymbol{\omega_0}$ ist die Larmorfrequenz einer Kernsorte bezüglich des statischen

Feldes $\mathbf{B_0}$, $\boldsymbol{\omega_1}$ ist die Larmorfrequenz bezüglich bezüglich des HF-Feldes $\mathbf{B_1}$ und $\boldsymbol{\omega}$ ist die Kreisfrequenz des HF-Feldes.
Aus den Gln. 2.29 und 2.30 folgt, dass im rotierenden Koordinatensystem die Magnetisierung $\mathbf{M}'$ um die Richtung des effektiven Feldes $\mathbf{B}'$ präzediert (Abb. 2.5 B). Wie Abb. 2.5 A zeigt hängt diese Richtung wiederum davon ab, wie weit die Frequenz des HF-Feldes $\boldsymbol{\omega}$ von der Larmorfrequenz $\boldsymbol{\omega_0}$ im Laborsystem abweicht.
Stimmen beide Frequenzen überein, d.h. liegt eine sog. *Frequenzresonanz* vor

$$\Delta\omega \equiv \omega_0 - \omega = 0, \tag{2.32}$$

so hat das effektive Feld im rotierenden Koordinatensystem nur mehr eine Komponente senkrecht zum angelegten Feld $\mathbf{B_0}$ und die Präzessionsbewegung der Magnetisierung $\mathbf{M}'$ mit der Frequenz $\boldsymbol{\omega_1}$ um dieses effektive Feld führt dazu, dass die Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem nach einer Zeit $t$ gegenüber der Ausgangslage zum Zeitpunkt $t = 0$ um den Winkel

$$\theta(t) = \omega_1 t = -\gamma B_1 t \tag{2.33}$$

geneigt sein wird (siehe Abb. 2.6).
Wesentlich dabei ist, dass dieser Neigungswinkel bei der Rücktransformation ins Laborsystem erhalten bleibt, auch wenn die Bewegung des Magnetisierungsvektors, wie in Abb. 2.7 zu sehen ist, sich in diesem System auf einer

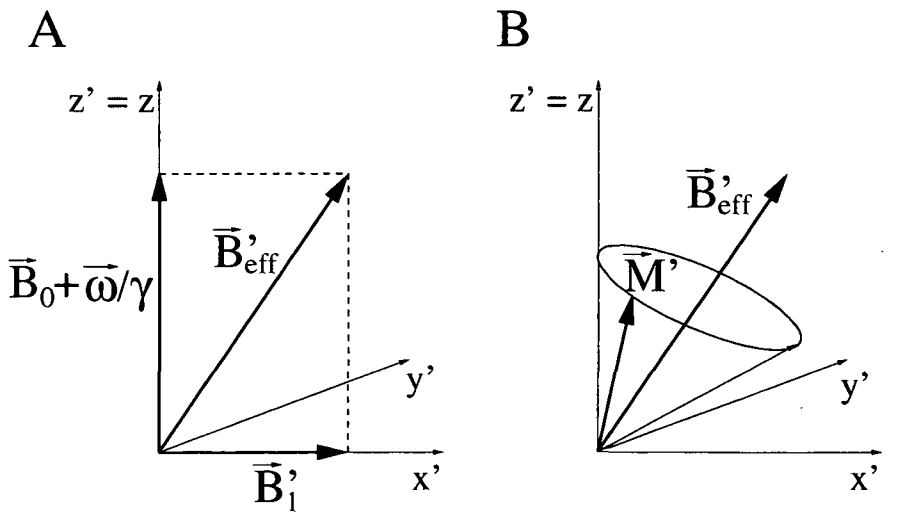



Abbildung 2.5: (A) Richtung des effektiven Magnetfeldes im rotierenden System. (B) Präzession der Magnetisierung um die Richtung des effektiven Feldes im rotierenden Koordinatensystem.

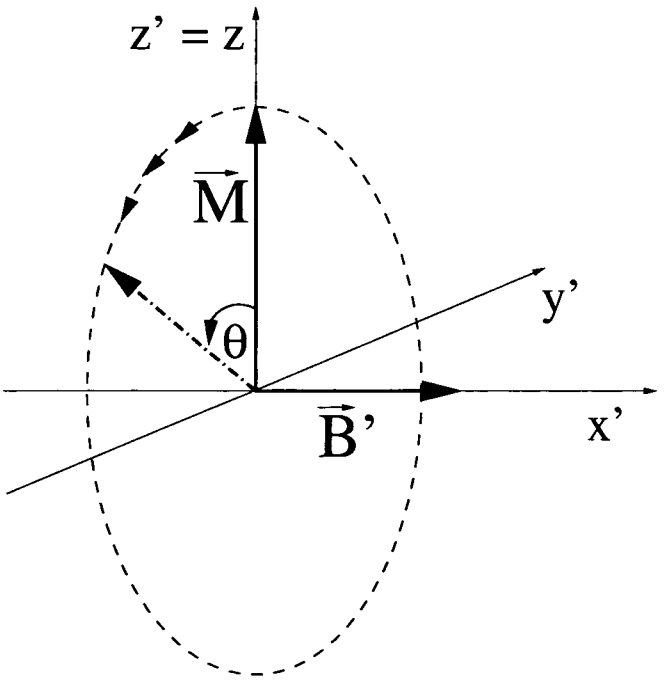



Abbildung 2.6: Präzession der Magnetisierung im Resonanzfall im rotierenden Koordinatensystem.

kompliziert anmutenden Spiralbahn abspielt. Es ist wichtig fest zu halten, dass es durch gezielte Wahl der Dauer $\Delta t$ und der Stärke $B_1$ des HF-Feldes in Gl. 2.33 möglich ist, die Magnetisierung M des Kernspinensembles entweder senkrecht zum statischen Feld $\mathbf{B_0}$ zu orientieren

$$B_1 \Delta t = -\frac{\pi}{2\gamma} \quad \longrightarrow \quad \theta = \frac{\pi}{2} \qquad \underline{90°\ Puls} \tag{2.34}$$

oder auch antiparallel dazu

$$B_1 \Delta t = -\frac{\pi}{\gamma} \quad \longrightarrow \quad \theta = \pi \qquad \underline{180°\ Puls}. \tag{2.35}$$

## 2.5 Relaxation – Die Blochgleichungen

Unter Relaxation versteht man im allgemeinenden einen „Rückkehrprozess“ zum thermischen Gleichgewicht nachdem dieses gestört wurde. Die experimentellen Befunde bestätigen die Annahme, dass sich der longitudinale Anteil der „gestörten“ Magnetisierung $\mathbf{M_z}$ dem Gleichgewicht proportional

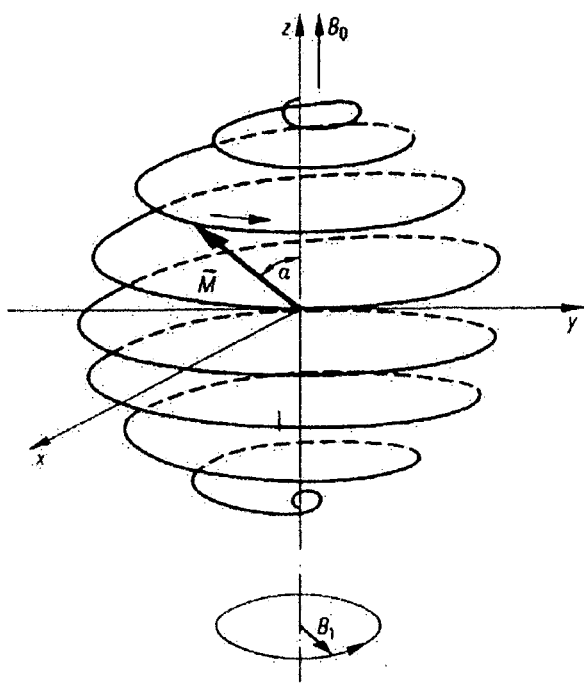



Abbildung 2.7: Präzession der Magnetisierung im Resonanzfall im Laborsystem (aus [11]).

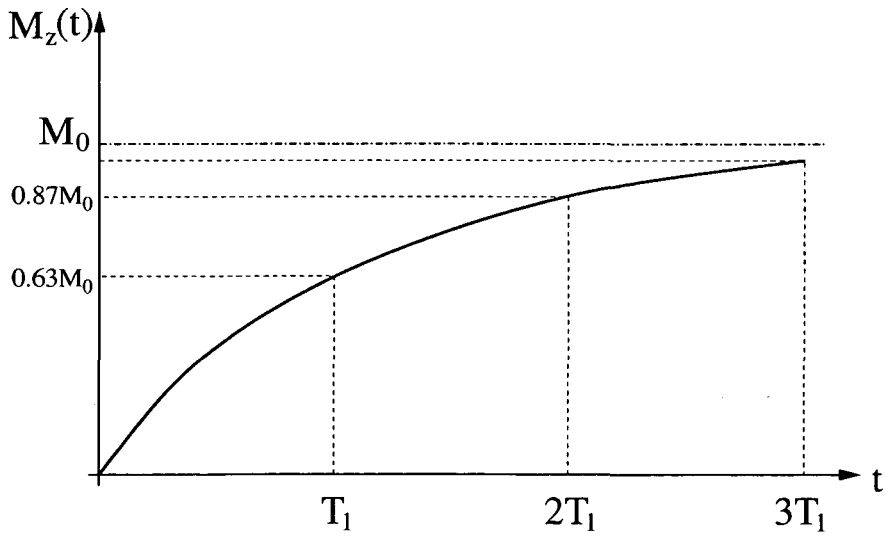



Abbildung 2.8: Zeitlicher Verlauf der longitudinalen Magnetisierung nach Anlegen eines äußeren Feldes.

zur Abweichung vom Gleichgewichtswert $\mathbf{M_0}$ annähert, d.h. der Relaxationsprozeß kann geschrieben werden als

$$\frac{d\mathbf{M_z}(t)}{dt} = \frac{\mathbf{M_0} - \mathbf{M_z}(t)}{T_1}. \tag{2.36}$$

Integration dieser Gleichung liefert unmittelbar die Beziehung

$$\mathbf{M_z}(t) = \mathbf{M_0}\left(1 - e^{-t/T_1}\right). \tag{2.37}$$

Die Zeitkonstante $T_1$ wird als *longitudinale* oder *Spin-Gitter Relaxationszeit* bezeichnet. Diese Bezeichnung rührt daher, dass jede Änderung von $M_z$ nur durch Übergang eines Kernspins von seiner momentanen Orientierung zur nächstmöglichen erfolgen kann. Die für jeden derartigen Spinflip-Prozeß benötigte oder freiwerdende Energie $\Delta E = \pm\hbar\omega_0$ muß ebenso wie die Änderung des Drehimpulses $\Delta I = \pm\hbar$ entweder von der „Umgebung" des Kerns, einem thermischen Energiereservoir (in der Festkörperphysik als „Gitter" bezeichnet), geliefert werden oder an dieses abgegeben werden. Abb. 2.8 zeigt den zeitlichen Verlauf von $M_z$ nach Gl. 2.37.
Neben der Spin-Gitter Relaxation tritt bei einem NMR-Experiment noch ein weiterer Relaxationsmechanismus, nämlich die *transversale* oder *Spin-Spin Relaxation* in Erscheinung. Dabei handelt es sich um einen sog. Entropie-Prozeß, da es durch Austausch von Energie zwischen den Spins des Spinensembles zu einer Erniedrigung der Phasenkohärenz, d.h. zu einer Erhöhung

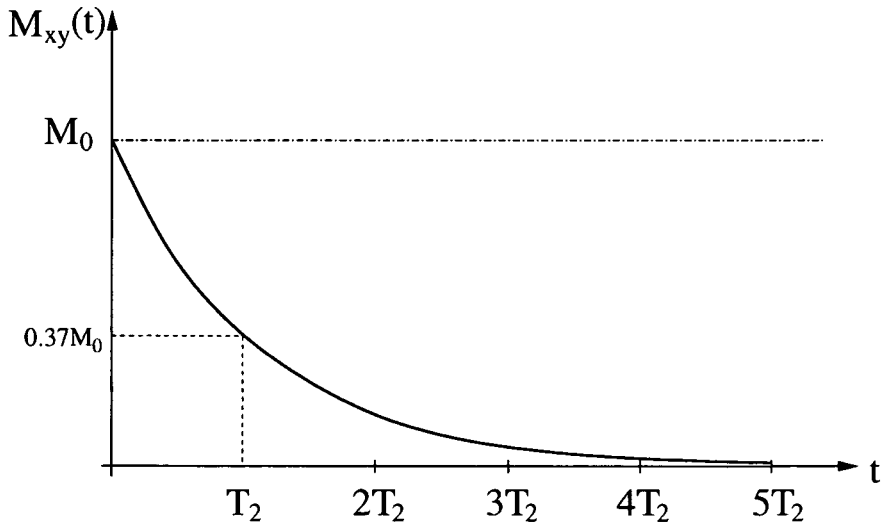



Abbildung 2.9: Zerfall der transversalen Magnetisierung aufgrund der Abnahme der Phasenkohärenz der rotierenden Kernspins.

der Entropie, kommt. Es erfolgt aber bei diesem Mechanismus kein Energietransport in oder aus dem Spinensemble. Der Zerfall der transversalen Magnetisierung wird mit der transversalen (oder Spin-Spin) Relaxationszeit $T_2$ beschrieben, der zeitliche Verlauf dieses Relaxationsmechanismus ist in Abb. 2.9 veranschaulicht. Maßgeblichen Einfluß auf die $T_2$-Zeit haben vor allem lokale Schwankungen des Magnetfeldes $\mathbf{B_0}$ und damit der Larmorfrequenz $\omega_0$, wobei stärkere Feldinhomogenitäten zu einer Erniedrigung von $T_2$ und damit zu einer schnelleren Dephasierung der Quermagnetisierung $\mathbf{M_{xy}}$ führen. Für die Komponenten der Quermagnetisierung $\mathbf{M_x}$ und $\mathbf{M_y}$ kann der $T_2$-Relaxationsprozeß im einzelnen geschrieben werden als

$$\frac{d\mathbf{M_x}(t)}{dt} = -\frac{\mathbf{M_x}(t)}{T_2} \tag{2.38}$$

und

$$\frac{d\mathbf{M_y}(t)}{dt} = -\frac{\mathbf{M_y}(t)}{T_2}. \tag{2.39}$$

Die longitudinale und die transversale Magnetisierung sind nicht einfach als geometrische Komponenten des Magnetisierungsvektors $\mathbf{M}$ aufzufassen, sonst würde ein einfacher Zusammenhang zwischen dem Aufbau der einen und dem Zerfall der jeweils anderen Komponente herrschen. Tatsächlich ist die Quermagnetisierung schon zerfallen, bevor die longitudinale Magnetisierung des Spinensembles ihren Gleichgewichtswert $M_0$ erreicht hat. Die Ausdrücke für die longitudinale und transversale Relaxation können nun in die Bewegungsgleichung für die Gesamtmagnetisierung $\mathbf{M}$ bei zusätzlichem Einwirken eines HF-Feldes eingefügt werden. Es folgt dann mit den Gln. 2.25 und 2.24 für die Magnetisierung

$$\frac{d\mathbf{M_x}(t)}{dt} = \gamma\left[M_y(t)B_0 - M_z(t)B_1 sin(\omega t)\right]\hat{\mathbf{x}} - \frac{\mathbf{M_x}(t)}{T_2} \tag{2.40}$$

$$\frac{d\mathbf{M_y}(t)}{dt} = \gamma\left[M_z(t)B_1 cos(\omega t) - M_x(t)B_0\right]\hat{\mathbf{y}} - \frac{\mathbf{M_y}(t)}{T_2} \tag{2.41}$$

$$\frac{d\mathbf{M_x}(t)}{dt} = \gamma\left[M_x(t)B_1 sin(\omega t) - M_y(t)B_1 cos(\omega t)\right]\hat{\mathbf{z}} + \\ + \frac{\mathbf{M_0} - \mathbf{M_z}(t)}{T_1}. \tag{2.42}$$

Dies sind die *Bloch'schen Gleichungen* im Laborsystem. Durch Transformation ins rotierende Koordinatensystem vereinfachen sich diese mit den Gln. 2.30 und 2.31 zu

$$\frac{d\mathrm{M}'_{\mathrm{x}}(t)}{dt} = -(\omega_0 - \omega)M'_y(t)\hat{\mathrm{x}}' - \frac{\mathrm{M}'_{\mathrm{x}}(t)}{T_2} \tag{2.43}$$

$$\frac{d\mathrm{M}'_{\mathrm{y}}(t)}{dt} = [(\omega_0 - \omega)M'_x(t) + \gamma B_1 M'_z(t)]\,\hat{\mathrm{y}}' - \frac{\mathrm{M}'_{\mathrm{y}}(t)}{T_2} \tag{2.44}$$

$$\frac{d\mathrm{M}'_{\mathrm{z}}(t)}{dt} = -\gamma B_1 M'_y(t)\hat{\mathrm{z}}' + \frac{\mathrm{M}_0 - \mathrm{M}'_{\mathrm{z}}(t)}{T_1}, \tag{2.45}$$

wobei $\hat{\mathrm{x}}'$, $\hat{\mathrm{y}}'$ und $\hat{\mathrm{z}}'$ die Basisvektoren des rotierenden Koordinatensystems sind.

## 2.6 Freier Induktionsabfall – FID

Ein freier Induktionsabfall, oder FID nach dem engl. free induction decay, kann durch ein simples NMR-Experiment – ein sog. one-pulse Experiment – beobachtet werden. Hierbei wird zum Zeitpunkt $t = -t_p$ ein 90°-Puls der Dauer $t_p$ in y-Richtung angelegt, wodurch die Nettomagnetisierung des Spinensembles zum Zeitpunkt $t = 0$ in x-Richtung ausgerichtet wird. Sofort nach Abschalten des Pulses beginnt die ausgelenkte Magnetisierung um das statische Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ mit der Larmorfrequenz $\omega_0$ zu präzedieren und führt

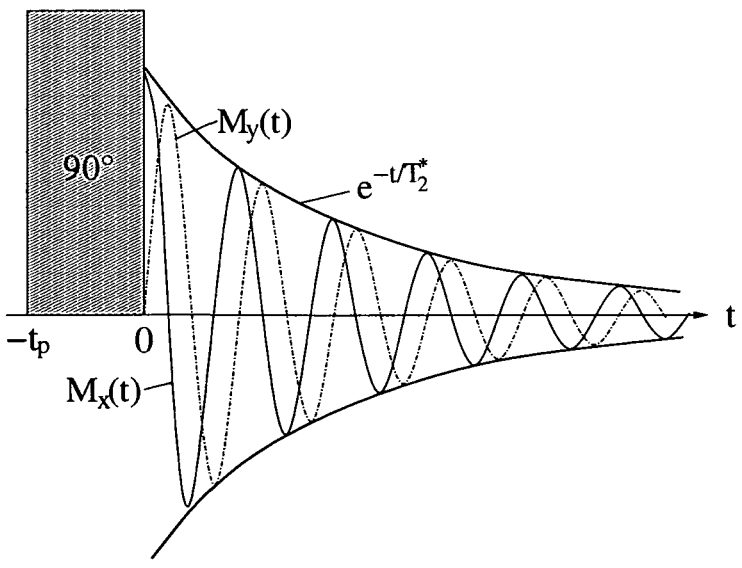



Abbildung 2.10: One-pulse Experiment: Freier Induktionsabfall der Kernmagnetisierung nach Anregung mit einem 90°-Hochfrequenzpuls.

zur Induktion einer elektromotorischen Kraft (EMK) in der Empfängerspule. Durch den bereits beschriebenen transversalen Relaxationsmechanismus kommt es zu einer sukzessiven (exponentiellen) Abnahme der EMK mit der Zeitkonstante $T_2$. Durch Inhomogenitäten im Feld $\mathbf{B_0}$ kommt es in einem makroskopischen Probenvolumen zu räumlich variierenden Magnetfeldstärken und damit zu differenten Larmorfrequenzen. Dies führt ebenfalls zu einer Verminderung der Phasenkohärenz im Spinensemble und damit zu einem zusätzlichen Verlust an transversaler Magnetisierung (siehe Abb. 2.10). Die beiden Relaxationsmechanismen der Quermagnetisierung werden in der Zeitkonstanten $T_2^*$ zusammengefaßt:

$$\frac{1}{T_2^*} = -\frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0, \tag{2.46}$$

wobei $\Delta B_0$ die lokalen Inhomogenitäten von $\mathbf{B_0}$ darstellt.
Der zeitliche Verlauf der Signalintensität des Induktionssignales wird als freier Induktionsabfall oder FID bezeichnet. Sein komplexes Verhalten ist in Abb. 2.11 dargestellt. Ein NMR-Spektrometer nimmt die beiden Komponen-

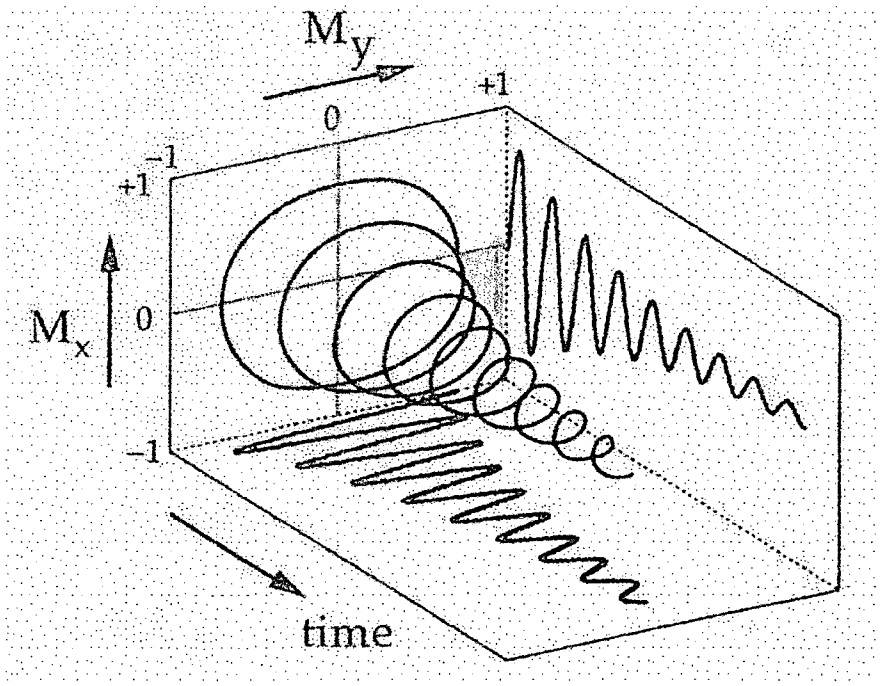



Abbildung 2.11: 3D-Darstellung des FID nach einem Anregungspuls. Die transversale Magnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz $\omega_0$ und zerfällt mit der Zeitkonstante $T_2^*$ (aus [12]).

ten der Quermagnetisierung $\mathbf{M_x}(t)$ und $\mathbf{M_y}(t)$ separat auf. Diese und der zeitliche Verlauf der Längsmagnetisierung $\mathbf{M_z}(t)$ ergeben sich durch Lösen der Bloch'schen Gleichungen im Laborsystem (Gln. 2.40-2.42) für die Anfangsbedingung $\mathbf{M}(t=0) = (M_0, 0, 0)^T$:

$$\mathbf{M_x}(t) = M_0 cos[(\omega_0 - \omega)t + \phi]e^{-(t/T_2^*)}\hat{\mathbf{x}} \quad (2.47)$$

$$\mathbf{M_y}(t) = M_0 sin[(\omega_0 - \omega)t + \phi]e^{-(t/T_2^*)}\hat{\mathbf{y}} \quad (2.48)$$

$$\mathbf{M_z}(t) = \mathbf{M_0}\left(1 - e^{-(t/T_2^*)}\right), \quad (2.49)$$

wobei $\phi$ die Phase bei $t = 0$ darstellt[2]. $\mathbf{M_x}(t)$ und $\mathbf{M_y}(t)$ werden üblicherweise als Real- und Imaginärteil des FID bezeichnet. Die FIDs tragen bereits die gesamte Information der Kernspins in sich, diese ist aber für den Menschen kaum zugänglich. Daher werden die Daten der Zeitdomäne – die FIDs eben – durch Fourier Transformation (FT) in die Frequenzdomäne (d.h. das Spektrum) konvertiert. Mathematisch läßt sich das wie folgt ausdrücken:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t)e^{-i\omega t}dt. \quad (2.50)$$

Die FT der gemessenen Induktionssignale in der Zeitdomäne (Gln. 2.47 und 2.48) ergibt den Real- und Imaginärteil des Signals in der Frequenzdomäne als:

$$R(\omega) = A(\omega)cos\phi - D(\omega)sin\phi \quad (2.51)$$

$$I(\omega) = A(\omega)sin\phi + D(\omega)cos\phi \quad (2.52)$$

mit

$$A(\omega) = \frac{M_0 T_2^*}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 T_2^{*2}} \quad (2.53)$$

$$D(\omega) = \frac{M_0 T_2^* (\omega_0 - \omega)}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 T_2^{*2}}. \quad (2.54)$$

$A(\omega)$ und $D(\omega)$ beschreiben die Absorptions- und Dispersionskomponenten einer Lorentzkurve wie auch in Abb. 2.12 A ersichtlich. Die Frequenzdifferenz $(\omega_0 - \omega)$ in den Gln. 2.47-2.54 trägt der Tatsache Rechnung, dass das

[2]Es sei darauf hingewiesen, dass in den Gln. 2.47 und 2.48 von einem einfach-exponentiellen Zerfall der Quermagnetisierung in Folge der $T_2^*$-Relaxation ausgegangen wird. Tatsächlich liegt aber ein multi-exponentieller Verlauf vor.

FID-Signal immer mit der Anregungsfrequenz $\omega$ gemischt gemessen wird. Da die beiden nicht exakt gleich sind, akquiriert man also ein mit der Frequenzdifferenz $\Delta\omega = \omega_0 - \omega$ moduliertes Signalmuster. Bei der nachfolgenden FT bewirkt dies nur eine Frequenzverschiebung um die ohnehin bekannte Anregungsfrequenz $\omega$.
Die „volle-Breite-bei-halbem-Maximum" oder kurz Linienbreite $\Delta\nu_{1/2}$ (engl.: „full-width-at-half-maximun", FWHM) entspricht der Absorptionskomponente der Lorentzlinie $(\pi T_2^*)^{-1}$. Die Dispersionskomponente ist wesentlich breiter und ergibt nach Integration über das gesamte Frequenzintervall eine Nettointensität gleich Null, weshalb das Absorptionssignal auch zu bevorzugen ist. Allerdings liegt bei $\phi \neq 0$, was der Normalfall ist, eine Mischung aus Absorptions- und Dispersionssignal vor (siehe Abb. 2.12 B), wobei durch sog. „Phasing" reine Absorptionsspektren erzeugt werden können:

$$A(\omega) = R(\omega)cos(\phi - \phi_c) + I(\omega)sin(\phi - \phi_c) \quad (2.55)$$
$$D(\omega) = -R(\omega)sin(\phi - \phi_c) + I(\omega)cos(\phi - \phi_c). \quad (2.56)$$

$\phi_c$ stellt die Phasenkorrektur dar, Absorptionsspektren werden dann durch $\phi_c = \phi$ erhalten (siehe Abb. 2.12 C). Durch unvermeidliche Ungenauigkeiten im Zeitablauf eines NMR-Experimentes ist die Phase $\phi$ zusätzlich auch von der Resonanzfrequenz $\omega$ abhängig, wodurch sog. Phasenkorrektur nullter Ordnung, wie in den Gln. 2.55 und 2.56 beschrieben, nicht ausreichend ist. Es ist daher erforderlich, Phasenkorrektur höherer Ordnung nach

$$\phi_c = \phi_0 + (\omega_0 - \omega)\phi_1 \quad (2.57)$$

durchzuführen, wobei $\phi_0$ und $\phi_1$ die Phasenkorrekturen nullter und erster Ordnung darstellen. Kann die Phasenkorrektur nicht in hinreichender Form durchgeführt werden oder ist die Phase des Signals nicht relevant, kann der Absolutwert (engl. magnitude) des Signals berechnet werden nach

$$M(\omega) = \sqrt{(R(\omega)^2 + I(\omega)^2)}. \quad (2.58)$$

Da in diesem Fall auch die dispersive Komponente mit eingeht, ist die Linienbreite eines sog. Magnitude-Spektrums, wie Abb. 2.12 D zeigt, wesentlich breiter verglichen mit einem phasenkorrigierten Spektrum (Abb. 2.12 C).
Weiters sind die im Folgenden beschriebenen Effekte der chemischen Verschiebung und der Spin-Spin-Kopplung zu nennen, die den eigentlichen Hintergrund des Phänomens NMR-Spektroskopie bilden.

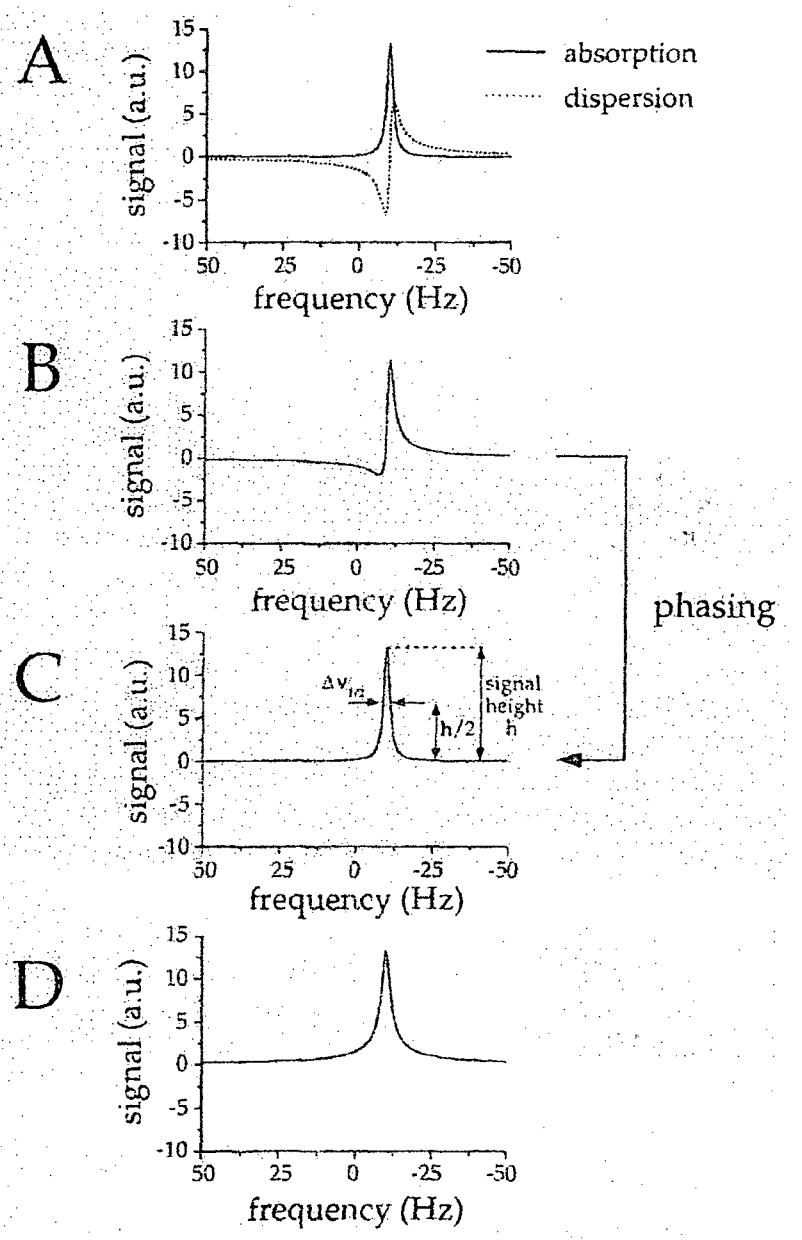



Abbildung 2.12: A) Absorptions- und Dispersionskomponente einer Lorentzkurve. B) Zusammensetzung des Signals in der Frequenzdomäne aus Absorptions- und Dispersionskomponente aufgrund einer von Null verschiedenen Phase am Beginn des FID. C) Spektrum nach Phasenkorrektur und Bestimmung der Linienbreite $\Delta\nu_{1/2}$. D) Magnitude-Spektrum ohne jede Phaseninformation und mit größerer Linienbreite (aus [12]).

## 2.7 Die chemische Verschiebung

Die NMR-Spektroskopie ist im Unterschied zu anderen spektroskopischen Methoden für die Analyse der elementaren Zusammensetzung ungeeignet. Ihre Bedeutung basiert auf der Möglichkeit, ein bestimmtes Isotop bezüglich seiner Umgebung im Molekül zu erkennen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Resonanzfrequenz der einzelnen Kerne $\omega = 2\pi\nu$ nicht, wie nach Gl.2.10 zu schließen ist, nur vom gyromagnetischen Verhältnis $\gamma$ und dem äußeren, statischen Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ abhängig ist, sondern auch durch die Elektronenhülle der chemischen Bindung beeinflußt wird. Ihr Betrag ist daher strukturabhängig. Diesen durch die chemische Umgebung im Molekül hervorgerufenen Effekt nennt man die chemische Verschiebung der Resonanzfrequenz oder kurz die *chemische Verschiebung*. So werden zum Beispiel die Protonenresonanzen von verschiedenen Molekülen in einem äußeren Magnetfeld von 3 Tesla nicht exakt bei $\nu_0 = 127.65$ MHz, sondern bei $\nu = \nu_0 \pm \Delta\nu$ gemessen. Dies gilt entsprechend für alle anderen magnetischen Kerne, und dieser Effekt bildet die Basis der NMR-Spektroskopie [13].
Verursacht wird die chemische Verschiebung durch die Elektronen der betreffenden chemischen Bindung. Das äußere Magnetfeld $\mathbf{B_0}$ induziert in der Elektronenwolke Zirkulationen und damit ein magnetisches Moment $\boldsymbol{\mu_e}$, das gemäß der Lenzschen Regel dem Erregerfeld entgegen gerichtet ist (Abb. 2.13). Am Ort des Kerns herrscht also nicht die Feldstärke $\mathbf{B_0}$, sondern eine um den Betrag $\sigma\mathbf{B_0}$ geringere Feldstärke:

$$\mathbf{B_{lokal}} = \mathbf{B_0}(1 - \sigma). \tag{2.59}$$

$\sigma$ nennt man die *Abschirmkonstante*. Sie ist eine dimensionslose Größe (zumeist ausgedrückt in parts per million (ppm)) und von der chemischen Umgebung des Kerns abhängig. $\sigma\mathbf{B_0}$ ist schließlich der Betrag des am Kern induzierten Sekundärfeldes. Mit Gl.2.59 kann Gl.2.10 für die Resonanzfrequenz folgendermaßen modifiziert werden:

$$\nu = \left(\frac{\gamma}{2\pi}\right) B_0(1 - \sigma). \tag{2.60}$$

Die Diskussion der unterschiedlichen Abschirmung einzelner Kerne eines Isotops in Molekülen setzt voraus, daß ein unabhängiges Maßsystem für die chemische Verschiebung eingeführt wird. Prinzipiell wäre es möglich, die chemische Verschiebung in Hertz, sprich als Differenz der gemessenen Resonanzfrequenz mit jener einer Referenzsubstanz, anzugeben. Das brächte den nicht unerheblichen Nachteil mit sich, daß die chemische Verschiebung von der Stärke des statischen Magnetfeldes $\mathbf{B_0}$ abhängig wäre. Der einfache Vergleich von bei verschiedenen Feldstärken aufgenommenen Spektren

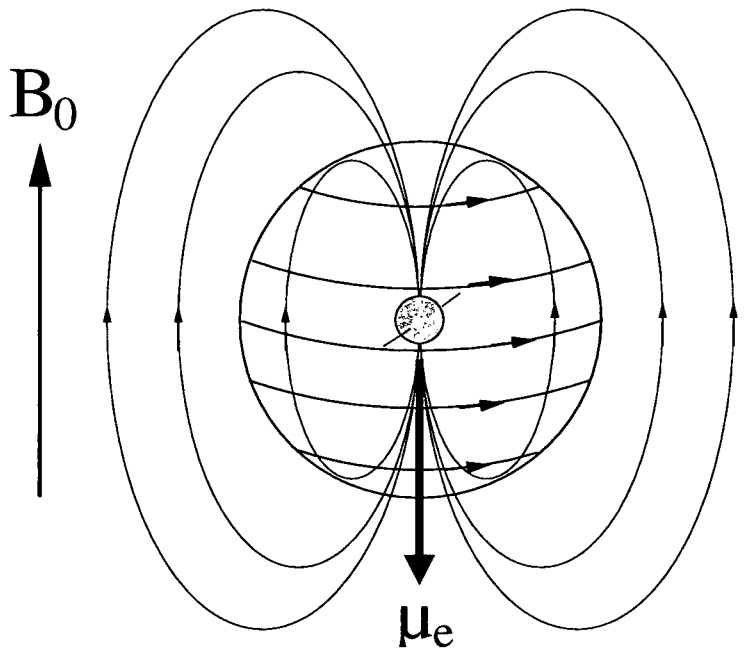



Abbildung 2.13: Abschirmung eines Protons im Magnetfeld

wäre nicht gegeben. Man hat deshalb für die chemische Verschiebung eine dimensionslose Größe $\delta$ eingeführt, die wie folgt definiert ist:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \times 10^6, \tag{2.61}$$

wobei $\nu$ die Resonanzfrequenz des Nuklids in der chemischen Umgebung der untersuchten Substanz und $\nu_{ref}$ jene einer Referenzsubstanz ist. Als Maßeinheit für die $\delta$-Skala erhält man ppm (parts per million).
Die Referenzsubstanz muß eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen. Sie sollte chemisch inert sein, ihre chemische Verschiebung sollte unbeeinflußt von äußeren Faktoren sein und das von ihr erzeugte, starke Singulett-Resonanzsignal sollte klar von den anderen Resonanzlinien trennbar sein. Im Bereich der $^1$H- und $^{13}$C-NMR ist Tetramethylsilan (TMS) allgemein anerkannt.
Da TMS in lebenden Systemen nicht vorkommt, kann es als innerer Standard für in vivo Messungen nicht herangezogen werden. Der Einsatz als externer Standard bringt eine Vielzahl an Problemen mit sich und ist daher auch nicht sinnvoll. Für in vivo Anwendungen werden andere Resonanzen als interne Referenz verwendet. Weitverbreitet ist die Verwendung der Methylresonanz von N-Acetyl-Aspartat (2.02 ppm) oder der Resonanz des freien Wassers (4.7 ppm) für $^1$H-MRS im Gehirn. Weiters kann bei $^1$H-MRS in Gehirn und

Muskel auch die Methylresonanz von Creatin (3.00 - 3.05 ppm) herangezogen werden.

## 2.8 Die Spin-Spin-Kopplung

Neben der Resonanzfrequenz und der Signalamplitude weisen NMR-Spektren noch ein weiteres Charakteristikum auf: Die Feinaufspaltung von Resonanzlinien in mehrere zueinander proportionale Linien. Die Ursache für das Auftreten dieser Aufspaltungsmuster ist in der Tatsache begründet, daß Kerne mit magnetischem Moment miteinander entweder direkt über den Raum (Dipol-Dipol-Kopplung) oder indirekt über die Elektronen der chemischen Bindung (skalare Kopplung) wechselwirken können. In Flüssigkeiten und in vivo kommt es wegen der schnellen Bewegung der Moleküle zu keiner Aufspaltung infolge der Dipolwechselwirkung. Die skalare Kopplung, bei der die magnetischen Momente der Kerne über die viel größeren magnetischen Momente der Bindungselektronen in Wechselwirkung treten, ist allerdings sehr wohl beobachtbar. Man bezeichnet diese Kopplung auch als $J$- oder *Spin-Spin-Kopplung.*

Wie Abb. 2.14 für das Fluorwasserstoffmolekül bzw. die Protonen einer Methylengruppe schematisch zeigt, verursacht das Moment des Kerns A eine schwache magnetische Polarisation der Elektronenhülle, die im Molekül – unter Beachtung des Pauli-Prinzips – durch die sich überlappenden Orbitale vermittelt zum Nachbarkern X weitergeleitet wird. Je nach dem Spinzustand von A wird dann am Kern X das äußere Feld $\mathbf{B_0}$ verstärkt oder geschwächt, d.h. der Betrag der lokalen Feldstärke variiert.

Dementsprechend spalten die Resonanzlinien des Kerns X in ein Dublett auf, und gleiches gilt für die Resonanz des Kerns A. Da beide Spineinstellungen des A-Kerns praktisch gleich wahrscheinlich sind, haben die Linien des Dubletts gleiche Intensität. Kerne, zwischen denen eine Spin-Spin-Wechselwirkung besteht, werden auch als *Spinsystem* (in diesem oben angeführten Fall ein sog. AX-Spinsystem) bezeichnet.

Die Energie der Spin-Spin-Wechselwirkung zwischen zwei Kernen A und X ist dem Skalarprodukt der beiden Kernmomente $\boldsymbol{\mu}_A$und $\boldsymbol{\mu}_X$proportional. Sie wird unter Berücksichtigung von $\boldsymbol{\mu}= \gamma\mathbf{I}$ durch den Ausdruck

$$E = J_{AX}\mathbf{I}(A)\mathbf{I}(X) \tag{2.62}$$

beschrieben, in dem $J_{AX}$ die sogenannte *skalare Kopplungskonstante* der beiden Kerne A und X und $\mathbf{I}(A)$, $\mathbf{I}(X)$ die beiden *Kernspinvektoren* bedeuten. Eine wichtige Konsequenz von Gl. 2.62 ist die Tatsache, daß die Kopplungskonstante – im Gegensatz zur chemischen Verschiebung – vom äußeren Feld

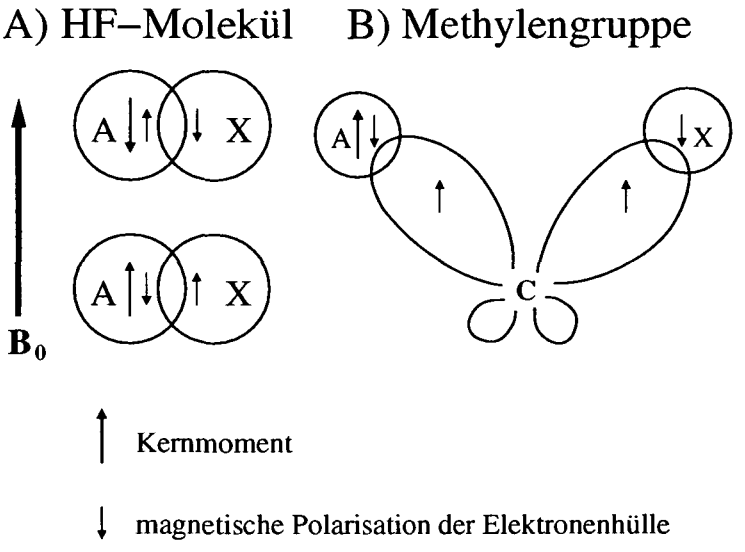



Abbildung 2.14: Schematische Darstellung der Kernspin-Wechselwirkung über die Bindungselektronen im HF-Molekül (a) und einer Methylengruppe (b). Der energieärmere Zustand entspricht der antiparallelen Anordnung von magnetischem Kern- und Elektronenspin. Für die Weiterleitung der magnetischen Polarisation gelten Pauli-Prinzip und Hund'sche Regel. Demzufolge ist die magnetische Polarisation für Orbitale an verschiedenen Zentren antiparallel, für energiegleiche Orbitale am selben Zentrum, z.B. die Hybridorbitale am Kohlenstoff, dagegen parallel gerichtet.

$\mathbf{B_0}$ unabhängig ist. Diese Konstanten werden daher in Hz-Einheiten angegeben. Demnach bleibt z.B. der Abstand zwischen den beiden Resonanzlinien eines Dubletts, dem ja $J_{AX}$ entspricht, unbeeinflußt, wenn man das Spektrum bei einem anderen äußeren Feld und damit einer anderen Meßfrequenz aufnimmt,was sehr hilfreich bei der Interpretation sich überlappender Multipletts sein kann. Das Phänomen der durch Spin-Spin-Kopplung bedingten Linienaufspaltung kann sehr gut am Eigenwert-Schema eines Zweispinsystems erläutert werden (Abb. 2.15). Zunächst erhält man für zwei Kerne im äußeren Feld $\mathbf{B_0}$ auch ohne Spin-Spin-Wechselwirkung ($J = 0$) vier verschiedene Energieniveaus, da beide Kernmomente parallel oder antiparallel bzw. je eines parallel und eines antiparallel zu $\mathbf{B_0}$ orientiert sein können (Abb. 2.15 A). Die für den A-Kern, den wir hier betrachten wollen, zu erwartenden Übergänge ($A_1$ und $A_2$) sind jedoch energiegleich, und es wird nur eine Resonanzlinie beobachtet.
Für den Fall der Spin-Spin-Wechselwirkung ($J \geq 0$) werden die Eigenzustände des Spinsystems infolge der Kopplung zwischen den Kernen und gemäß

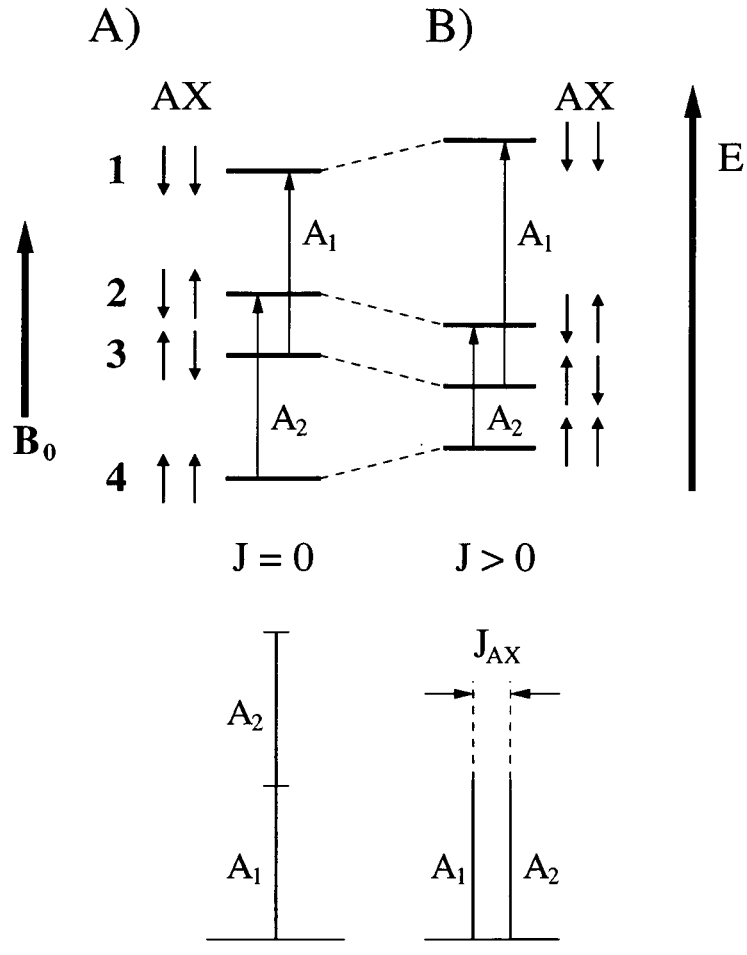



Abbildung 2.15: Kernmagnetisches Energieniveauschema für ein Zweispinsystem: A) ohne Spin-Spin-Wechselwirkung und B) mit Spin-Spin-Wechselwirkung. Der energieärmere Zustand ist die antiparallele Einstellung, so daß die Eigenwerte (Energieniveaus) 2 und 3 stabilisiert, die Eigenwerte 1 und 4 dagegen destabilisiert werden. Zur besseren Übersicht sind nur die Linien des A-Kerns eingezeichnet.

der relativen Orientierung der Kernmomente stabilisiert oder destabilisiert. Wählt man die antiparallele Einstellung als die energieärmere, so ergibt sich das Eigenwert-Schema in Abb. 2.15 B. Die Übergänge $A_1$ und $A_2$ sind dann nicht mehr energiegleich, was die Aufspaltung der Spektrallinie, ihre sogenannte *Multiplettstruktur*, zur Folge hat. Die Energiewerte der Übergangsniveaus sind in Tab.2.2 angeführt. Man kann erkennen, daß diese von der Kopplungskonstante und dem Absolutwert der Frequenzdifferenz der beiden Kerne A und X (ausgedrückt als C) abhängig sind. Zusätzlich sind die Frequenzen und die relativen Amplituden der vier Resonanzlinien dargestellt. Für den Fall, dass $|\nu_A - \nu_X| \gg J$ gilt, reduziert sich C zu $|\nu_A - \nu_X|$ und die in Tab.2.2 angeführten Übergangslinien stellen dann zwei Dubletts zentriert um $\nu_a$ und $\nu_X$ dar, wobei der Abstand der Dublettlinien der Kopplungkonstanten J entspricht (siehe auch unterste Zeile in Abb.2.16). Auf dieses Thema wird im nächsten Kapitel („Starke Kopplung “) noch genauer eingegangen.
Ganz ähnliche Überlegungen gelten für die Struktur der Resonanz eines Mehrspinsystems. Ihre Verallgemeinerung führt zu folgenden Regeln:

1. Besitzen die Nachbarkerne die Spinquantenzahl $I = \frac{1}{2}$, so beträgt die Multiplizität der Aufspaltung $n + 1$, wobei $n$ die Zahl der Kerne in der Nachbargruppe ist. Man spricht auch von einem $AX_n$-Spinsystem. Sind mehrere Nachbargruppen von Kernen, die in ihrer Resonanzfre-

Tabelle 2.2: Energetische Eigenschaften, Übergangsfrequenzen und relative Intensitäten eines AX-Spinsystems

| Energieniveau | Eigenfunktion[1] | Energie[2] |
|---|---|---|
| 1 | $\beta\beta$ | $\frac{1}{2}h(\nu_A + \nu_X) + \frac{1}{4}hJ$ |
| 2 | $\alpha\beta cos\theta + \beta\alpha sin\theta$ | $\frac{1}{2}hC - \frac{1}{4}hJ$ |
| 3 | $\beta\alpha cos\theta - \alpha\beta sin\theta$ | $-\frac{1}{2}hC - \frac{1}{4}hJ$ |
| 4 | $\alpha\alpha$ | $-\frac{1}{2}h(\nu_A + \nu_X) + \frac{1}{4}hJ$ |
| **Übergang** | **Frequenz[2]** | **relative Intensität[1]** |
| $3 \rightarrow 4$ | $\frac{1}{2}(\nu_A + \nu_X) - \frac{1}{2}J - \frac{1}{2}C$ | $1 - sin\theta$ |
| $2 \rightarrow 4$ | $\frac{1}{2}(\nu_A + \nu_X) - \frac{1}{2}J + \frac{1}{2}C$ | $1 + sin\theta$ |
| $1 \rightarrow 2$ | $\frac{1}{2}(\nu_A + \nu_X) + \frac{1}{2}J - \frac{1}{2}C$ | $1 + sin\theta$ |
| $1 \rightarrow 3$ | $\frac{1}{2}(\nu_A + \nu_X) + \frac{1}{2}J + \frac{1}{2}C$ | $1 - sin\theta$ |

[1] $2\theta = arcsin(J/C)$
[2] $C = \sqrt{(\nu_A - \nu_X)^2 + J^2}$

quenz differieren, vorhanden, müssen sie getrennt berücktsichtigt werden, wobei es auf die gewählte Reihenfolge nicht ankommt. Hat ein Kern A also zwei chemisch verschiedene Nachbarn X und X', so spaltet seine Resonanz in ein Dublett von Dubletts auf. In diesem Fall liegt ein AXX'-Spinsystem vor. Ein Triplett wird nur dann beoachtet, wenn zufällig $J_{AX} = J_{AX'}$ gilt. Das Spinsystem reduziert sich dann auf ein $AX_2$-System.

2. Die Linienabstände (in Hz) entsprechen der Kopplungskonstanten zwischen den betreffenden Kernen.

3. Die relativen Linienintensitäten innerhalb der Signalgruppe verhalten sich wie die Binomial-Koeffizienten. So folgt z.B. für eine Quartet-Aufspaltung eine Intensitätsverteilung von 1 : 3 : 3 : 1 (analog zum Pascal'schen Dreieck).

4. Der Betrag der Spin-Spin-Kopplung zwischen den Kernen nimmt im allgemeinen mit der Zahl der Bindungen zwischen den Kernen ab. Kommt er in die Größenordnung der natürlichen Linienbreite der Resonanzlinien, so ist eine Aufspaltung nicht mehr beobachtbar.

Die Kopplungskonstante J ist, wie bereits erwähnt, von der Stärke des externen Feldes unabhängig, da sie auf dem Prinzip der Spin-Spin-Kopplung basiert. Typische Werte für $J$ sind für: $^{1}$H-$^{1}$H 1-15 Hz, $^{1}$H-$^{13}$C 100-200 Hz, $^{13}$C-$^{13}$C 30-80 Hz, $^{1}$H-$^{31}$P 10-20 Hz und $^{31}$P-O-$^{31}$P 15-20 Hz. Alle Kopplungskonstanten gelten für eine chemische Bindung zwischen den Kopplungspartnern mit Ausnahme von $^{1}$H-$^{1}$H bzw. $^{31}$P-$^{31}$P, welche sich über drei bzw. zwei Bindungen erstrecken.
Bezüglich der Gültigkeit der Regeln zur Analyse der Feinstruktur von Kernresonanz-Signalen sind einige einschränkende Bemerkungen nötig. So könnte man zu der irrigen Annahme kommen, daß etwa zwischen den Protonen einer Methylgruppe keine Spin-Spin-Kopplung besteht, da sich im Spektrum keine Anzeichen dafür finden. Es gilt jedoch die Tatsache, daß die Spin-Spin-Kopplung zwischen *magnetisch äquivalenten* Kernen nicht in Erscheinung tritt. Unter magnetisch äquivalent versteht man dabei, daß die betreffenden Kerne alle die gleiche Resonanzfrequenz und nur eine charakteristische Spin-Spin-Wechselwirkung mit den Kernen einer Nachbargruppe besitzen. Kerne mit der gleichen Resonanzfrequenz sind in der Regel *chemisch äquivalent*, d.h. sie befinden sich in gleicher chemischer Umgebung im Molekül. Chemisch äquivalente Kerne müssen nicht notwendigerweise magnetisch äquivalent sein, jedoch sind magnetisch äquivalente Kerne immer chemisch äquivalent.

Eine weitere Einschränkung der Regeln besagt, daß ihr Geltungsbereich auf Kernresonanz-Spektren beschränkt ist, bei denen die relativen chemischen Verschiebungen zwischen den einzelnen Gruppen magnetisch äquivalenter Kerne groß gegenüber den Kopplungskonstanten zwischen diesen Gruppen sind. Es muß also gelten

$$|\nu_A - \nu_X| \gg J_{AX}. \tag{2.63}$$

Man spricht von einem *Spektrum erster Ordnung.* Kommt der Betrag der relativen chemischen Verschiebung in die Größenordnung der Kopplungskonstanten, so beobachtet man im Spektrum mehr Linien, als nach den Regeln erster Ordnung zu erwarten sind. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von *starker Kopplung* und *Spektren zweiter Ordnung.*

## 2.9 Starke Kopplung

Jene Spinsysteme, die als Diskussionsgrundlage im vorangegangenen Kapitel gedient haben, gehorchen alle der schwachen Kopplung oder auch der sogenannten Hochfeldnäherung. Als Voraussetzung für ihre Gültigkeit wird Gl. 2.63 herangezogen. In der Praxis gilt die Näherungsbedingung als ausreichend erfüllt, wenn $|\nu_A - \nu_X| > 10 J_{AX}$ gilt. Damit ist klar, daß heteronuklear gekoppelte Spinsysteme, wie $H^{13}COOH$, immer der Hochfeldnäherung genügen, welche übrigens mit der schwachen Kopplung ident ist. Das liegt daran, daß bei höheren Feldstärken die Differenz der Resonanzfrequenzen $|\nu_A - \nu_X|$ steigt, während die Kopplungskonstante $J_{AX}$ konstant bleibt.
Bei den höchsten für klinische Geräte zugelassenen Feldstärken von 1.5 T sind die meisten homonuklear gekoppelten Spinsysteme stark gekoppelt. Eine Ausnahme stellt Lactat dar, das bereits bei 1.5 T die Voraussetzung für die schwache Kopplung erfüllt. Bei 3 T, wobei es sich bei diesen Geräten noch um reine Forschungsgeräte handelt, zeigt sich die Situation schon besser. In Analogie zur Nomenklatur bei den schwach gekoppelten Spinsystemen ($AX_n$, AXX', ...) spricht man bei der starken Kopplung auch von $AB_n$-, ABB'-,... Systemen. Abb. 2.16 A zeigt durch Simulation erhaltene Spektren eines gekoppelten Zweispinsystems. In der untersten Zeile ist der Fall eines AX-Systems aufgetragen, die Bedingungen für die Näherung der schwachen Kopplung sind ausreichend erfüllt. Immer weiteres Absenken der Feldstärke führt zu einer Verletzung der Näherungsbedingung (Gl. 2.63), und man erhält schließlich ein AB-System (in der obersten Zeile ist der Extremfall eines $A_2$-Systems dargestellt). *Starke Kopplung* hat auf die Spektren von Spinsystemen zwei wichtige Effekte:

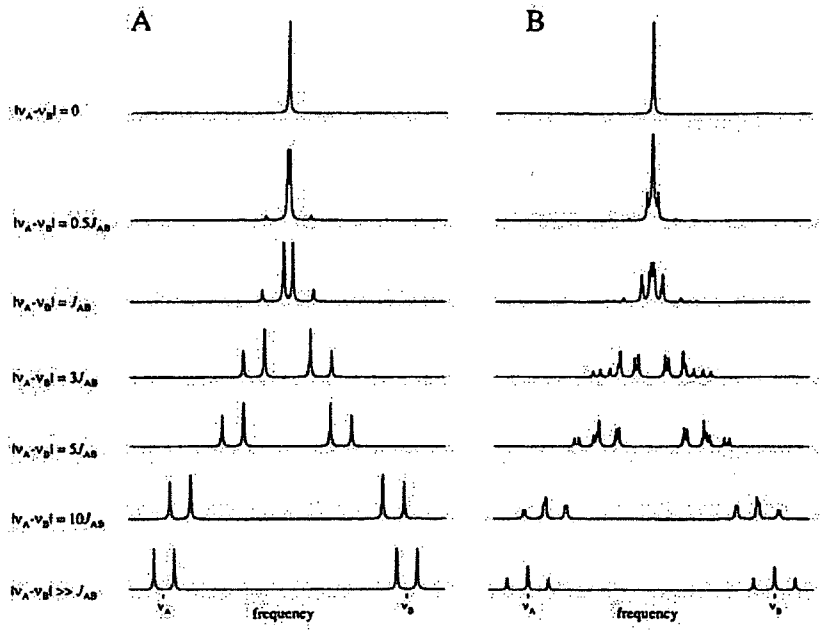



Abbildung 2.16: Simulierte $^1$H-NMR-Spektren für AB- und $A_2B_2$-Spinsysteme. Das von den oberen zu den unteren Zeilen steigende Verhältnis aus der Resonanzfrequenzdifferenz zwischen A und B und der Kopplungskonstante $J$ repräsentiert ein anwachsendes externes magnetisches Feld. Die untersten zwei Spektren stehen für AX- und $A_2X_2$-Spinsysteme und zeigen Spektren erster Ordnung. Die darüberliegenden Spektren stehen für AB- und $A_2B_2$-Spinsysteme und zeigen Effekte durch starke Kopplung (aus [14]).

1. Die Intensitätsverteilung in den einzelnen Signalgruppen ändert sich. So steigt die Intensität der Linien, die dem Multiplett der Nachbargruppe am nächsten liegen, stark an, während die der anderen Linien abnimmt. Bei einem Zweispinsystem z.B. werden die „inneren" Resonanzen größer, die „äußeren" kleiner.

2. Die Signalgruppen sind nicht länger symmetrisch um die Resonanzfrequenzen der ungekoppelten Spins, $\nu_A$ und $\nu_B$, angeordnet.

Wie Abb. 2.16 B für ein $A_2X_2$-System zeigt, sind die Auswirkungen der starken Kopplung auf ein Spinsystem mit mehr als zwei Spins wesentlich komplexer. Auch hier zeigt das Spektrum bei gültiger Hochfeldnäherung eine symmetrische Anordnung der Signalgruppen (Tripletts) um $\nu_A$ und $\nu_X$ (unterster Teil). Bei Verletzung der Näherung der schwachen Kopplung wandelt

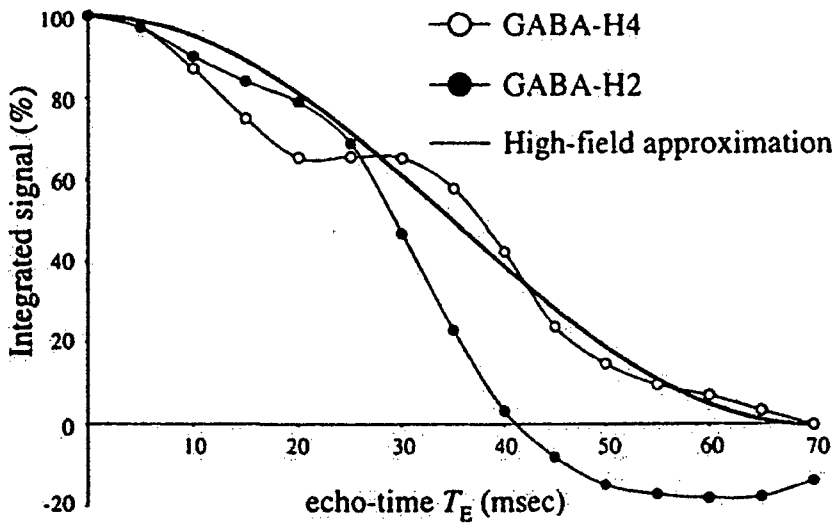



Abbildung 2.17: Die integrierte Signalstärke der GABA-H2 und -H4 Resonanzen als Funktion der Echozeit bei 1,5 T. Beide Kurven zeigen eine Abweichung vom Hochfeldsignalverlauf (aus [14]).

sich die relativ einfache Triplettstruktur in Multipletts schwächerer Resonanzen um. Der Grund dafür ist darin zu sehen, daß sich die Energieniveaus des $A_2X_2$-Spinsystems mischen und dadurch mehrere Übergänge mit verschiedenen Frequenzen möglich sind. Erhöhte Multiplizität und veränderte Intensitätsverteilung sind daher Anzeichen für *Spektren zweiter Ordnung.*
Abb. 2.17 zeigt die integrierte Signalintensität von GABA ($\gamma$-Amino-Buttersäure) bei 1.5 T als Funktion der Echozeit. Bei dieser Feldstärke ist die Näherung für schwache Kopplung für die H4-Protonen nur schwach verletzt, die H2- und die H3-Protonen sind hingegen stark gekoppelt. Es ist gut zu erkennen, daß GABA-H4 dem Verlauf für die Hochfeldnäherung annähernd folgt, während GABA-H2 besonders bei längeren Echozeiten ($T_E > 30\ ms$) stark abweicht.

## 2.10 Messung der $T_1$ Relaxation

Die Kenntnis der longitudinalen Spin-Gitter-Relaxationszeit ($T_1$) ist in der NMR Spektroskopie besonders für die Quantifizierung von Resonanzlinien interessant. Ebenso können simple Pulsexperimente (sog. „one-pulse"-Experimente) nur unter Berücksichtigung der $T_1$-Zeit in optimaler Form

durchgeführt werden. Zur Bestimmung von $T_1$ gibt es zwei Meßverfahren: Die sogenannte *Saturation-Recovery-Methode* (SR) und die *Inversion-Recovery-Methode* (IR).
Bei der in Abb.2.18 dargestellten Saturation-Recovery-Methode wird die Gleichgewichtsmagnetisierung $M_0$ zum Zeitpunkt $t = 0$ durch einen 90°-Puls aus der z-Richtung in die xy-Ebene gedreht. Die Anfangsmagnetisierung des unmittelbar danach einsetzenden freien Induktionsabfalls ist $M_z(0) = M_0$. Durch einen weiteren 90°-Puls, der nach Abklingen des FID-Signals, aber noch vor Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts, zum Zeitpunkt $t = t_1$ angelegt wird, wird die bis dahin durch Spin-Gitter-Relaxation aufge-

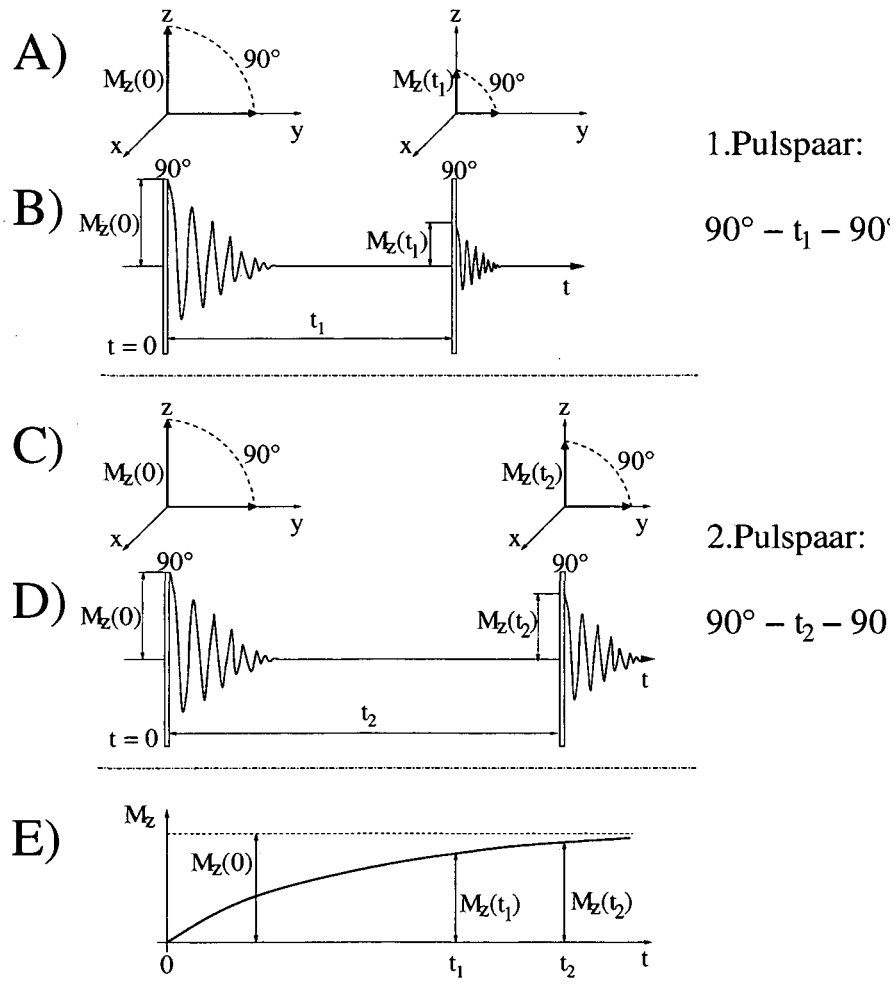



Abbildung 2.18: Die Saturation-Recovery-Methode zur Bestimmung der Spin-Gitter-Relaxationszeit $T_1$

baute Magnetisierung $M_z(t_1)$ erneut in die xy-Ebene gedreht. Das dadurch induzierte FID-Signal weist dabei eine entsprechend kleinere Amplitude auf (Abb.2.18 A und B, „1.Pulspaar"). Durch Wiederholung dieser Pulssequenz nach erfolgter Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts mit einer anderen Zeitdistanz $t_2 > t_1$, erhält man eine entsprechend der bis dahin aufgebauten, höheren Magnetisierung größere Signalamplitude $M_z(t_2)$ als zum Zeitpunkt $t_1$ (Abb.2.18 C und D, „2.Pulspaar"). Weiteres wiederholtes Anlegen von 90°-90°-Pulspaaren mit unterschiedlichen zeitlichen Abständen erlaubt das punktweise Aufnehmen der longitudinalen Relaxationskurve (Abb.2.18 E), die durch die Beziehung

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right) \tag{2.64}$$

beschrieben wird. Wird nach dem 90°-Anregungspuls nicht nur ein, sondern eine Reihe folgender 90°-Pulse angelegt und als Zeitintervall zwischen den Anregungspulsen konstant der gleiche Wert $T_R$ (Repetitionszeit) gewählt, kommt es nach einigen Wiederholungen zu einem stationären Zustand, einem sog. „steady state ", entlang der longitudinalen Achse. Das bedeutet, daß die longitudinale Magnetisierung $M_z$ vor jeder Anregung einen konstanten Wert

$$M_z(T_R) = M_0 \left(1 - e^{-T_R/T_1}\right) \tag{2.65}$$

aufweist. Für sehr kurze $T_R$ verglichen mit $T_1$ folgt nach Gl.2.65 $M_z(T_R) = 0$, d.h. es wird wegen Sättigung kein Signal beobachtet. Dies kann durch lange $T_R > 4$ bis $5T_1$ vermieden werden, was allerdings zu langen Akquisitionszeiten führt. Als Alternative bietet sich eine Erniedrigung des Auslenkwinkels der Anregungspulse an. Die longitudinale Magnetisierung im stationären Zustand nach mehreren Anregungspulsen mit dem Auslenkwinkel $\theta$ ergibt sich durch

$$M_z(T_R) = \frac{M_0 \left(1 - e^{-T_R/T_1}\right)}{\left(1 - cos\theta e^{-T_R/T_1}\right)}, \tag{2.66}$$

wobei die Signalstärke in der transversalen Ebene gegeben ist durch $M_{xy}(t) = M_z(t) sin\theta$. Somit ergibt sich der optimale Auslenkwinkel $\theta_{opt}$ für maximale Signalintensität pro Zeiteinheit als

$$\theta_{opt} = arccos\left(e^{-T_R/T_1}\right), \tag{2.67}$$

der als *Ernst-Winkel* bezeichnet wird. In Abb.2.19 ist der Ernst-Winkel als Funktion von $T_R/T_1$ dargestellt. Man bezeichnet diese Saturation-Recovery-Methode mit verkürzter $T_R$-Zeit auch als „Progressive-Saturation"-Methode (PS).

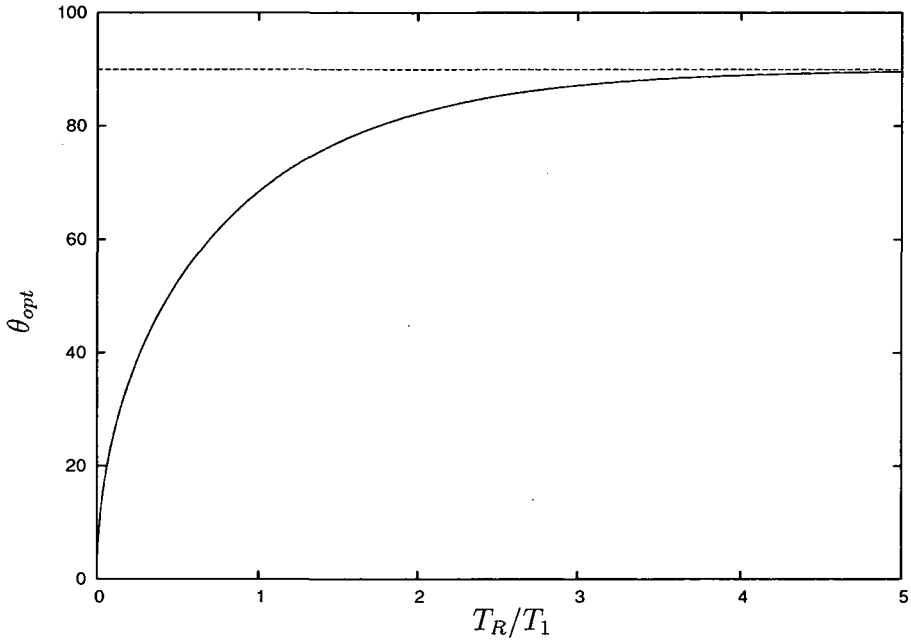



Abbildung 2.19: Grafische Darstellung der Beziehung zwischen optimalem Anregungswinkel (Ernst-Winkel, in Grad) und dem Verhältnis aus Repetitionszeit $T_R$ und $T_1$ Relaxationszeit.

Bei der zweiten Methode zur Messung von $T_1$, der Inversion-Recovery-Methode, handelt es sich wie auch bei der bereits vorgestellten Saturation-Recovery-Methode um eine Zwei-Puls-Sequenz. Ein zum Zeitpunkt $t = 0$ angelegter 180°-Puls („inversion pulse“) invertiert die Besetzung der Energieniveaus, d.h. es wird die ursprüngliche Gleichgewichtsmagnetisierung antiparallel zum äußeren statischen Feld $\mathbf{B_0}$ orientiert. Die invertierte Magnetisierung strebt sofort nach Abschalten des Pulses dem Gleichgewichtswert zu, wobei für diesen Relaxationsprozeß, mit der Anfangsbedingung $M_z(0) = -M_0$, die Beziehung

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - 2e^{-t/T_1}\right) \tag{2.68}$$

gilt. Da bei diesem Längsrelaxationsprozeß keine transversalen Magnetisierungskomponenten auftreten, kann die Magnetisierung nach einem beliebigen Zeitintervall $t_1$ („recovery delay“) erst nach Auslenkung in die transversale Ebene durch Anlegen eines 90°-Pulses ausgelesen werden (Abb.2.20 A und B, „1.Pulspaar “). Die Relaxationskurve nach Gl.2.68 kann durch mehrmaliges Anwenden solcher 180°-90°-Pulspaare mit variablem „recovery delay“ punktweise aufgenommen werden (Abb.2.20 E). Auch bei dieser Methode ist zur

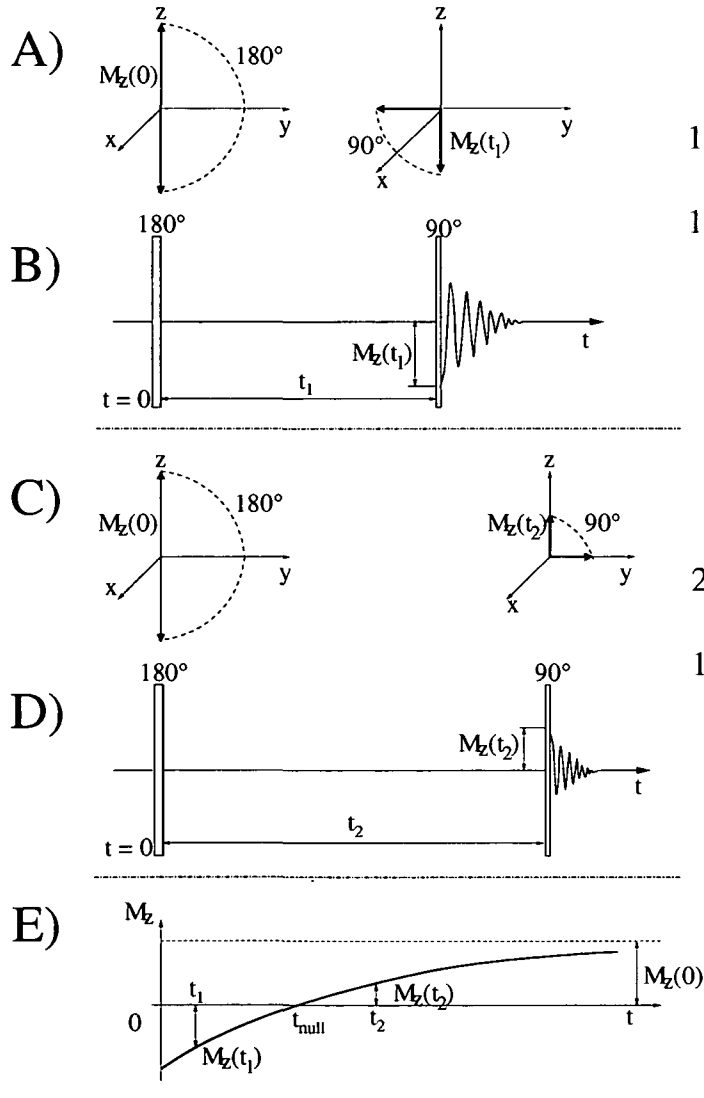



Abbildung 2.20: Das Prinzip der Inversion-Recovery-Methode zur Bestimmung der Spin-Gitter-Relaxationszeit $T_1$

Vermeidung von Signalintensitätsverlusten vor jeder Wiederholung der Pulspaare die Einstellung des thermischen Gleichgewichts abzuwarten. Da die Inversion-Recovery-Methode den doppelten dynamischen Bereich im Vergleich zur Saturation-Recovery-Methode abdeckt, ist sie die zuverlässigere aber zeitintensivere Methode zur Bestimmung von $T_1$. Im Gegensatz zur SR- bzw. PS-Methode kann die $T_R$-Zeit bei der IR-Methode nicht verringert werden, ohne daß es auch zu einem Verlust an Genauigkeit kommt. Alternativ dazu erlaubt die Bestimmung der Nulldurchgangszeit $t_{null}$ in der Recovery-Kurve (Abb.2.20 E) eine grobe Abschätzung der $T_1$-Zeit nach der Gleichung

$$T_1 = \frac{t_{null}}{ln2}. \tag{2.69}$$

Trotzdem muß erwähnt werden, daß 180°-Pulse weniger exakt geschalten werden können als 90°-Pulse, was eine weitere Einschränkung in der Genauigkeit der Methode bedeutet.

## 2.11 Das Spinecho

### 2.11.1 Ungekoppelte Spins

Zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeit $T_2$ muß der zeitliche Zerfall der nach einem 90°-Puls in der xy-Ebene rotierenden Magnetisierung $M_{xy}$ gemessen werden. Voraussetzung für die Messung eines NMR-Signals ist allerdings die Erzeugung einer Phasenkohärenz, deren Existenz wiederum durch die $T_2^*$-Relaxation beschränkt ist. Nach Gl.2.46 setzt sich die $T_2^*$-Relaxation aus der $T_2$-Relaxation und Dephasierungsprozessen durch Magnetfeldinhomogenitäten zusammen. Dadurch kommen die Spins schneller außer Phase als es nach der eigentlichen physikalischen Spin-Spin Relaxationszeit der Probe der Fall wäre. Die durch einen 90°-Puls erzeugte Phasenkohärenz verschwindet also exponentiell mit der Zeitkonstante $T_2^*$, wodurch die Information bezüglich der längeren $T_2$-Zeit nicht zugänglich ist. Einen Ausweg stellt das sog. *Spinecho* dar, das eine Trennung der Beiträge an der $T_2^*$-Relaxationszeit bzgl. der $T_2$-Relaxation und der Magnetfeldinhomogenitäten ermöglicht.
Das einfachste Experiment zur Erzeugung eines Spinechos und damit zum Erhalt von Information über die $T_2$-Relaxationszeit ist das sogenannte *Hahn-Echo* bestehend aus zwei HF-Pulsen (Abb.2.21 A). Der am Beginn der Sequenz ($t = 0$) angelegte 90°-Puls[3] erzeugt eine transversale Magnetisierung (sog. Phasenkohärenz) entlang der y-Achse des mitrotierenden Ko-

[3]Dieser HF-Puls wird entlang der x-Achse des mitrotierenden Koordinatensystems eingestrahlt, d.h. $90_x^\circ$.

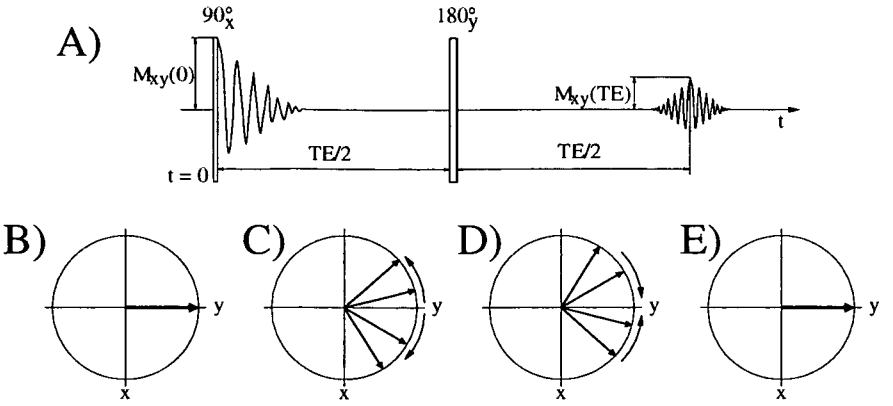



Abbildung 2.21: A) Erzeugung eines Spinechos für ungekoppelte Spins. B) Im Verlauf eines Spinecho-Experimentes werden die Spins durch einen 90°-Puls angeregt. C) Unmittelbar danach beginnt die Dephasierung der Phasenkohärenz in der transversalen Ebene durch $T_2^*$-Relaxation. D) Der nach der Zeitspanne $T_E/2$ folgende 180°-Refokussierungspuls „spiegelt "die Magnetisierungsvektoren bezüglich der y-Achse. Dadurch erfolgt die Rephasierung der Magnetisierungsvektoren in der zweiten Hälfte der $T_E$-Periode und damit wird der zusätzliche Zerfall der transversalen Magnetisierung durch Magnetfeldinhomogenitäten wieder rückgängig gemacht. E) Zur Echozeit $T_E$ ist die Magnetisierung vollständig rephasiert und ein Spinecho gebildet, das verglichen mit dem FID des Anregungspulses eine Abnahme der Signalintensität durch reine $T_2$-Relaxation zeigt.

ordinatensystems (Abb.2.21 B). Während der anschließenden Zeitspanne ($0 < t < T_E/2$) verliert die transversale Magnetisierung auf Grund der $T_2$-Relaxation und der Magnetfeldinhomogenitäten die Kohärenz (Abb.2.21 C). Danach ($t = T_E/2$) bewirkt ein 180°-Puls[4], dass die Magnetisierungsvektoren bezüglich der y-Achse des mitrotierenden Koordinatensystems um 180° rotiert werden. Während der zweiten, gleich langen Zeitspanne ($T_E/2 < t < T_E$) präzedieren die Spins weiter mit ihrer individuellen Larmorfrequenz (Abb.2.21 D). Da durch den 180°-Puls die Phase jedes Spins bezüglich der y-Achse „gespiegelt“ wurde, werden die Spins am Ende der zweiten Zeitspanne entlang der y-Achse des mitrotierenden Koordinatensystems refokussiert (rephasiert), und es kommt zur Bildung eines Spinechos (Abb.2.21 E). Das Zeitintervall zwischen dem 90°-Anregungspuls und dem Maximum des Spinechos, dem Moment der maximalen Refokussierung, wird als Echo-

[4]Dieser HF-Puls wird entlang der y-Achse des mitrotierenden Koordinatensystems eingestrahlt, d.h. $180°_y$.

zeit $T_E$ bezeichnet. Am Maximum des Spinechos sind somit die Magnetfeldinhomogenitäten refokussiert, d.h. deren Phaseneffekte eliminiert, und die Signalabnahme im Vergleich zum 90°-Anregungspuls ist ausschließlich auf $T_2$-Relaxation (Diffusions-Effekte ausgeschlossen) zurückzuführen. Das Spinecho-Experiment ist eine der wichtigsten Pulssequenzen in der in vivo NMR-Spektroskopie. Die Spinecho-Technik wird beispielsweise zur Ausfilterung von Komponenten des Spektrums mit kurzen $T_2$-Relaxationszeiten verwendet. Ebenso erlaubt sie die Akquisition von artefaktfreieren FIDs, da bei einem wie in Kapitel 2.6 vorgestellten „one-pulse"-Experiment die ersten Akquisitionspunkte des FIDs durch den hochenergetischen 90°-Anregungspuls beeinträchtigt sind. Durch Ausführung mehrerer Spinecho-Experimente mit variabler Echozeit $T_E$ kann schließlich die $T_2$-Relaxationszeit nach folgender Gleichung

$$M_{xy}(T_E) = M_{xy}(0)e^{-T_E/T_2} \tag{2.70}$$

bestimmt werden.
Eine alternative Methode zur Bestimmung der $T_2$-Zeit ist das Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) Experiment, bei dem durch wiederholtes Anwenden von 180°-Refokussierungspulsen mehrere aufeinander folgende Spinechos geformt werden. Während die einzelnen Spinechos für sich betrachtet infolge der $T_2^*$-Relaxation dephasieren, nimmt die Amplitude der Echomaxima durch $T_2$-Relaxation[5] ab.

### 2.11.2 Gekoppelte Spins

Was bisher zum Thema Spinechos diskutiert wurde, trifft nur für ungekoppelte Resonanzen zu. Der Sachverhalt ist für gekoppelte Resonanzen wesentlich komplizierter. Ausgangspunkt der folgenden Ausführungen ist ein wie im Kapitel 2.8 beschriebenes, AX-Spinsystem mit der Kopplungskonstante $J$. Das NMR-Spektrum eines solchen AX-Spinsystems besteht aus zwei um die Resonanzfrequenzen von A ($\nu_A$) bzw. X ($\nu_X$) zentrierten Doubletts, d.h. jede Resonanzlinie hat eine unterschiedliche Frequenz.
Nach dem $90^\circ_x$-Anregungspuls ist die Magnetisierung entlang der y-Achse des mitrotierenden Koordinatensystems ausgerichtet (Abb. 2.22 B[6]). Während der ersten Hälfte des Echozeitintervalls $T_E$ kommt es durch Magnetfeldinhomogenitäten und Resonanzfrequenzverschiebungen zu einer Auffächerung der

[5]Die Wirkung der zumeist wesentlich längeren $T_1$-Relaxation wird entweder vernachlässigt oder nachträglich mathematisch korrigiert.

[6]Zur besseren Übersichtlichkeit sind in den Abbn. 2.22 B bis E nur die Entwicklungsstadien der transversalen Magnetisierung des Spins A in einem skalar gekoppelten AX-Spinsystem dargestellt.

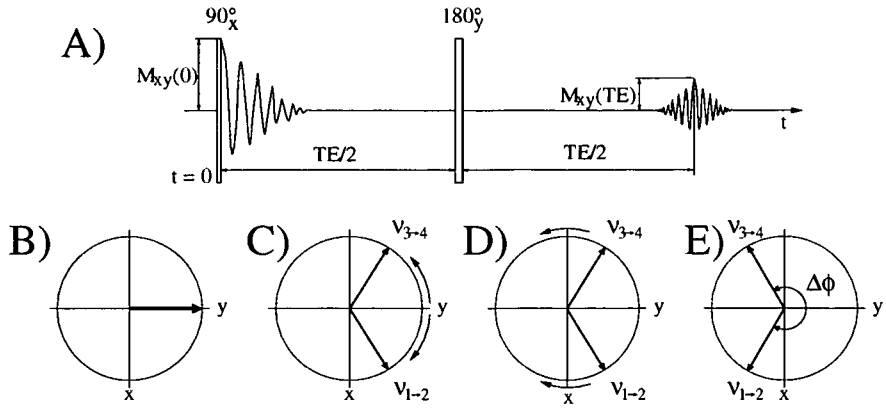



Abbildung 2.22: A) Erzeugung eines Spinechos für gekoppelte Spins. B– E) Entwicklungsstadien der Magnetisierung der A-Spins während eines Spinecho Experimentes. Die Dephasierungseffekte wurden ignoriert, da diese durch den 180°-Puls refokussiert werden und ihre Darstellung der Verständlichkeit nicht zuträglich wäre. Unter dem Effekt der skalaren (J-) Kopplung bildet sich bei der Magnetisierung ein von der Resonanzfrequnz abhängiger Phasenwinkel $\phi$ heraus. Der 180°-Refokussierungspuls „spiegelt" alle Kohärenzen bzgl. der y-Achse des rotierenden Systems und führt zu einer Umkehrung der Phasen. Zusätzlich wird die Spinpopulation der A-Spins wie auch der X-Spins invertiert. Die Rotationsrichtung wird dadurch umgekehrt und schließlich eine Phasendifferenz $\Delta\phi$ nach Gl. 2.71 erhalten.

Magnetisierung. Die Resonanzfrequenzverschiebungen für gekoppelte Spins können durch die Kopplungskonstante $J$ ausgedrückt werden. Für das AX-Spinsystem sind die Resonanzfrequenzen der beiden Dubletts gegeben durch $(\nu_A + J/2)$, $(\nu_A - J/2)$, $(\nu_X + J/2)$ und $(\nu_X - J/2)$. D.h. die Magnetisierung präzediert mit um die Larmorfrequenzen von A und X zentrierten Frequenzen, womit eine Hälfte der Spins um $J/2$ Hertz langsamer und die andere um $J/2$ schneller präzedieren als $\nu_A$ und $\nu_X$. Dieser Sachverhalt kann auch in Form unterschiedlicher Phasen bezüglich der y-Achse des rotierenden Koordinatensystems ausgedrückt werden. Für die Phase der vier Resonanzlinien gilt zur Zeit t nach Anlegen des $90^\circ_x$-Anregungspulses: $\pi(\nu_A + J/2)t$, $\pi(\nu_A - J/2)t$, $\pi(\nu_X + J/2)t$ und $\pi(\nu_X - J/2)t$ (2.22 C). In Analogie zur Situation der ungekoppelten Spins führt ein 180°-Refokussierungspuls zur Zeit $t = T_E/2$ zu einer Rotation der Spins um die y-Achse und damit zu einer Umkehrung der Phasen (d.h. Phase $\phi$ wird zu $-\phi$). Bei einem gekoppelten Spinsystem führt dieser Puls allerdings zusätzlich zu einer Invertierung der Spinpopulationen der A-Spins wie auch der X-Spins (2.22 C und D), was zu einem Austausch

der Übergangsenergien und damit der Resonanzfrequenzen führt[7]. Die Phasendifferenz zwischen den beiden Linien eines Dubletts ergibt sich somit am Maximum des Echos (2.22 E) zur Zeit $t = T_E$ als

$$\Delta\phi = \pi J T_E. \tag{2.71}$$

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Magnetfeldinhomogenitäten während eines Spinecho-Experimentes in beiden Fällen, bei ungekoppelten und gekoppelten Spinsystemen, refokussiert werden. Für gekoppelte Spins wird allerdings die Entwicklung der Magnetisierung infolge der J-Kopplung (sog. *J evolution*) nicht refokussiert, wodurch es zu einer Multiplettaufspaltung (Dublettaufspaltung bei einem AX-Spinsysten) im Spektrum gekoppelter Spin bei einem Spinecho-Experiment kommt. So ergibt sich bei $T_E = 1/J$ eine Phasendifferenz zwischen den beiden Linien eines Dubletts nach Gl. 2.71 zu $\Delta\phi = \pi$, und das Spektrum erscheint wie in Abb. 2.23 gezeigt. Bei $T_E = 1/2J$ sind hingegen die Resonanzlinien des Dubletts, wie ebenfalls in Abb. 2.23 zu sehen ist, entgegengesetzt ausgerichtet. Dieser Effekt kann für die Identifizierung von Resonanzen herangezogen werden. So scheint beispielsweise in einem mit $T_E = 144$ ms aufgenommenen Spektum das Laktat-Dublett negativ auf (wie eines der Dubletts in Abb. 2.23 für $T_E = 1/J$).

## 2.12 Digitale Fourier-Transformation-NMR

Die Qualität und der Informationsgehalt eines NMR-Spektrums ist bestimmt durch das Signal-zu-Rausch Verhältnis („signal-to-noise ratio", SNR) und die Linienbreite („full-width-at-half-maximum", FWHM) der Resonanzlinien. Diese Parameter stehen durch die Fourier-Transformation (FT) in direkter Beziehung zum SNR und der $T_2^*$-Relaxation des FID („free induction decay"). Im Folgenden werden Manipulationen des FID („time domain processing") vorgestellt, die zu einer Verbesserung der Spektrenqualität führen können.

### 2.12.1 Das Multiscan Prinzip

Die Mittelung der FIDs von n aufeinanderfolgenden, identischen Experimenten führt zu einer Erhöhung des SNR um den Faktor $\sqrt{n}$. Dies ist in der Tatsache begründet, dass die Spannung des Signals S linear mit n ansteigt, wohingegen für die Zufallsprozesse des Rauschens N die Energie linear mit n ansteigt, die wiederum proportional zur Wurzel der Spannung ist. Somit erhält man insgesamt eine Erhöhung des SNR von $n/\sqrt{n} = \sqrt{n}$. In der in vivo

[7]Beispielsweise präzediert ein Teil der Spins vor dem 180°-Puls mit der Resonanzfrequenz $(\nu_A + J/2)$ und nach dem 180°-Puls mit $(\nu_A - J/2)$.

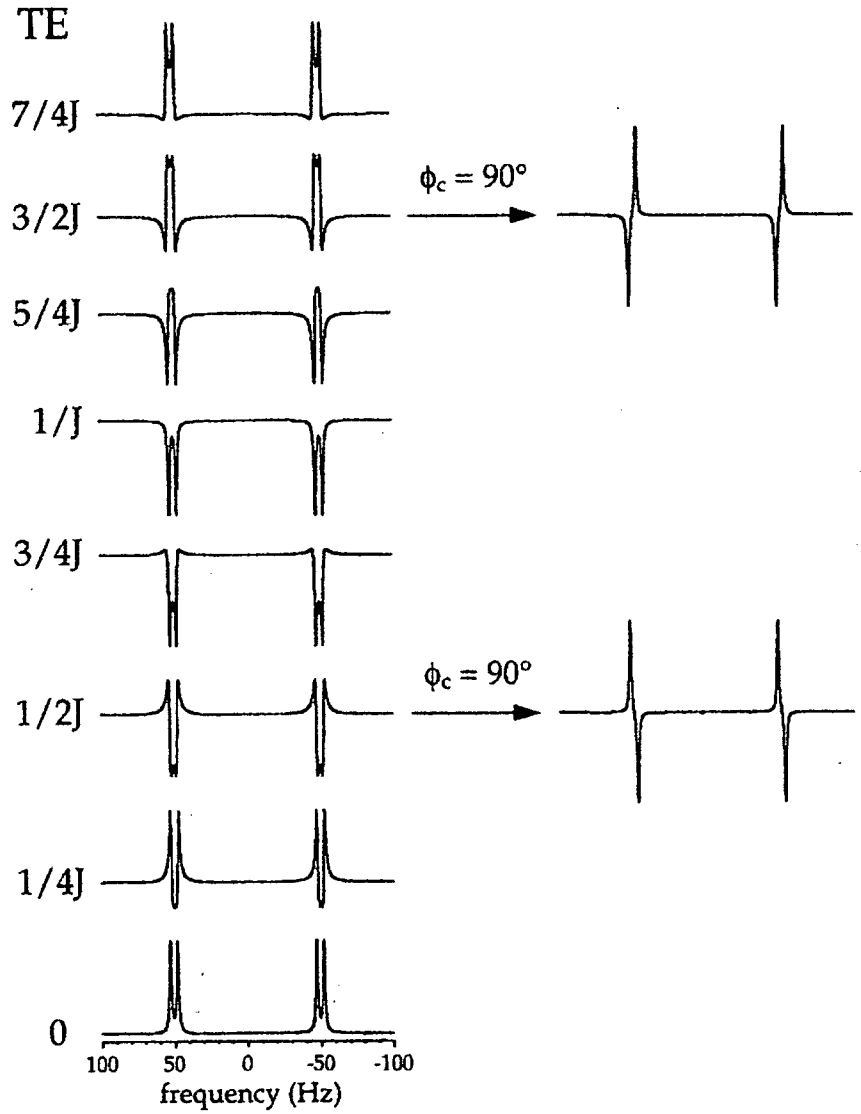



Abbildung 2.23: Entwicklung der Magnetisierung eines skalar gekoppelten AX-Spinsystems als Funktion der Echozeit in einem Spinecho-Experiment. Bei Vielfachen von $T_E = 1/J$ ist die Magnetisierung „in Phase“ und bei Vielfachen von $T_E = 1/2J$ ist die Magnetisierung „in Antiphase“. Durch Phasenkorrektur ($\phi_c$) wird der tatsächliche Antiphasen-Charakter deutlicher erkennbar. Bei Echozeiten als ungeradzahlige Vielfache von $1/4J$ liegen gemischte Zustände vor (aus [14]).

NMR-Spektroskopie ist die Erhöhung des SNR durch zeitliche Mittelung nur beschränkt einsetzbar, da beispielsweise eine SNR-Erhöhung um den Faktor 10 zu einer Verlängerung der Meßzeit um den Faktor $10^2 = 100$ führt. Daher muß bei in vivo NMR-Spektroskopie-Experimenten ein Kompromis zwischen ausreichendem SNR und zumutbarer Dauer des Experiments gefunden werden.

### 2.12.2 Filterung in der Zeitdomäne

Die Anwendung der Fourier Transformation als alleinige Datenprozessierungsmethode für NMR-Zeitdomänesignale führt nur in den seltensten Fällen zu optimalen Resultaten in der Frequenz-Domäne (Spektren) hinsichtlich SNR, spektrale Auflösung und generellem Erscheinungsbild. Die Fourier-Transformation erlaubt, vor der Durchführung derselben, verschiedene Manipulationen am NMR-Zeitdomänesignal auszuführen.
Eine verbreitete Methode ist Multiplikation des Zeitdomänesignals mit bestimmten Zeitdomänefunktionen. Dies wird als Filterung („apodization") bezeichnet. Im Folgenden werden die beiden wichtigsten Zeitdomänefunktionen beschrieben.

#### Exponentielle Filterung

Die Verwendung einer mono-exponentiellen Gewichtungsfunktion

$$f(t) = e^{-(t/T_w)} \tag{2.72}$$

bringt eine Verbesserung des SNR des Spektrums, da die Signalstärke der stärker „verrauschten" Datenpunkte am Ende des FID erheblich vermindert wird, während die Datenpunkte am Beginn des FID als Träger der interessanten Information relativ unbeeinflußt bleiben. Als Konsequenz dieser exponentiellen Filterung wird allerdings die Linienbreite der Resonanzlinien erhöht und damit die spektrale Auflösung erniedrigt, da für die neue Relaxationszeitskonstante $T_{2w}^*$ des exponentiell gewichteten FIDs die Beziehung gilt:

$$\frac{1}{T_{2w}^*} = \frac{1}{T_2^*} + \frac{1}{T_w}. \tag{2.73}$$

Ein optimales SNR unter Berücksichtigung einer minimalen Zunahme der Linienbreite erhält man, wenn $T_w = 1.25 \cdot T_2^*$ gilt. Man bezeichnet das auch als „matched filter" [15]. Außer zur Verbesserung des SNR kann diese Methode auch zur Filterung von FIDs verwendet werden, die mit zu kurzer

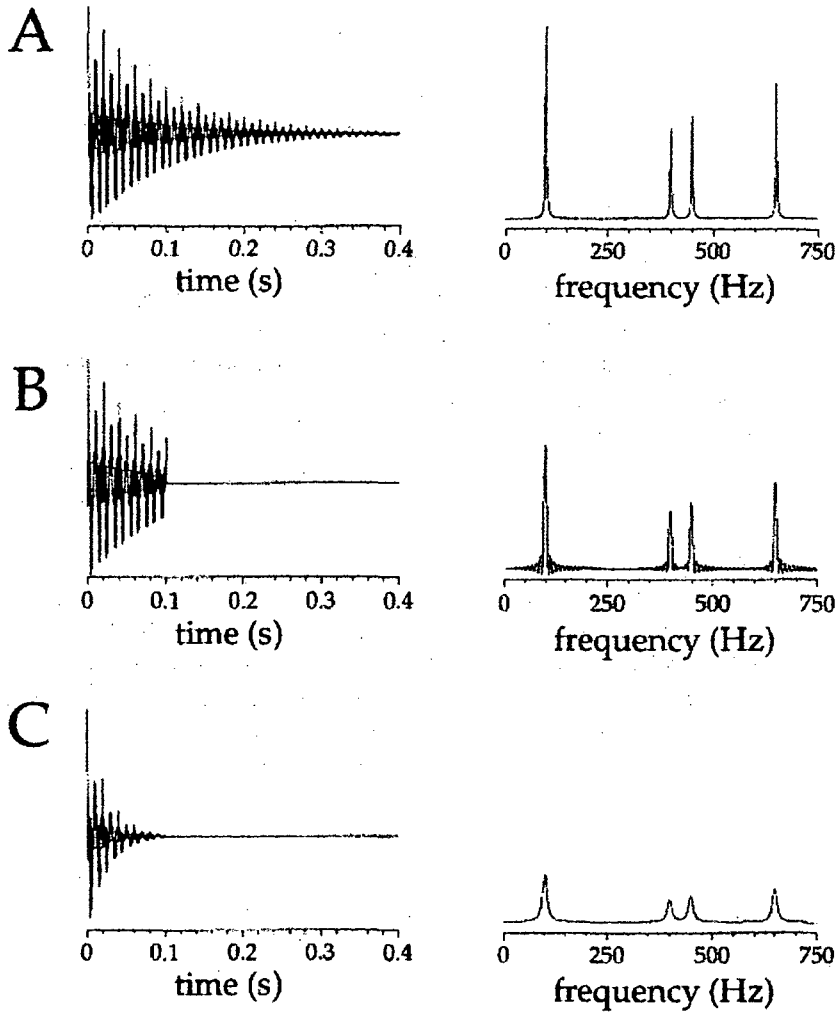



Abbildung 2.24: Zusammenhang zwischen den Signalen in der Zeit- und der Frequenzdomäne. A) Ein vollständig relaxiertes FID-Signal führt zu einem Spektrum mit glatten Lorentzlinien. B) Ein zeitlich abgeschnittener FID führt zu Artefakten in den Resonanzlinien (sog. „sinc wiggles"). C) exponentielle Filterung des FID in B) ergibt nach der Fourier-Transformation wieder glatte Lorentzlinien, allerdings mit erheblich erhöhter Linienbreite (aus [12]).

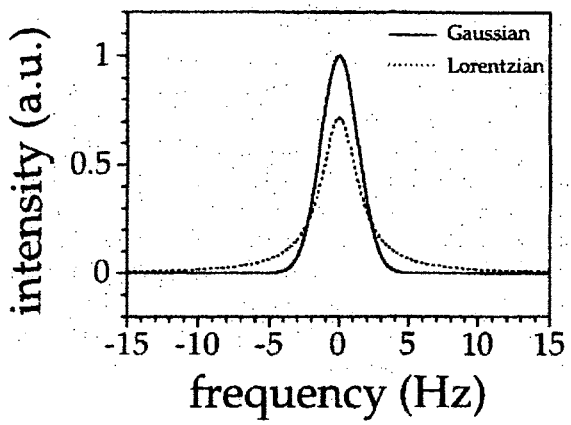



Abbildung 2.25: Theoretische Frequenzprofile von Gauss- und Lorentzlinie bei gleicher Signalfläche (aus [12]).

Datenaquisitionszeit aufgenommen wurden. Diese nicht vollständig relaxierten FIDs, deren letzte Datenpunkte „abgeschnitten" wurden, zeigen Artefakte („wiggles") in der Frequenzdomäne (Abb. 2.24 B), die durch exponentielle Filterung unterdrückt werden können (Abb. 2.24 C). Bei einem exponentiellen Gewichtungsfaktor $T_w < 0$ führt die Filterung andererseits zu einer Erhöhung der spektralen Auflösung, da die danach wirksame Relaxationszeitkonstante $T_{2w}^*$ länger wird und die Resonanzlinien damit schmäler werden (line narrowing). Allerdings kommt es dadurch zu einer Erniedrigung des SNR, da die stärker verrauschten Datenpunkte am FID-Ende verstärkt werden.

### Lorentz-Gauss Transformation

Die Lorentz-Gauss Filterfunktion

$$f(t) = e^{+(t/T_w)} e^{-(t^2/T_g^2)} \tag{2.74}$$

konvertiert Lorentzlinien in Gausslinien. Die Form einer Gausslinie zeigt einen stärkeren Abfall zur Basislinie in einem engeren Frequenzbereich als eine Lorentzlinie, wobei die Linienbreite bei halbem Maximum (FWHM) gleich bleibt. Die Lorentz-Gauss Transformation ist bei der genauen Quantifizierung (durch Integration) von überlappenden Resonanzlinien von Vorteil (Abb. 2.25). Das Prinzip der Lorentz-Gauss Transformation ist die Unterdrückung des lorentzförmigen Anteils des FIDs durch Multiplikation[8] mit $e^{+(t/T_w)}$ und gleichzeitig die Verstärkung des gaussförmigen Anteils durch

[8]Hierbei ist $T_w = T_2^*$ zu wählen, wodurch schließlich $e^{+(t/T_w)} \times e^{+(t/T_2^*)} = 1$ gilt.

Multiplikation mit $e^{-(t^2/T_g^2)}$. Durch Wahl eines entsprechend langen Gauss-Gewichtungsfaktors $T_g$ kann eine ausreichende Verbesserung der spektralen Auflösung erzielt werden.

### 2.12.3 Analog-zu-Digital Konvertierung

Bisher wurde das NMR-Signal als ein kontinuierliches, analoges Signal beschrieben. Die Fourier Transformation und andere mathematische Operatio-

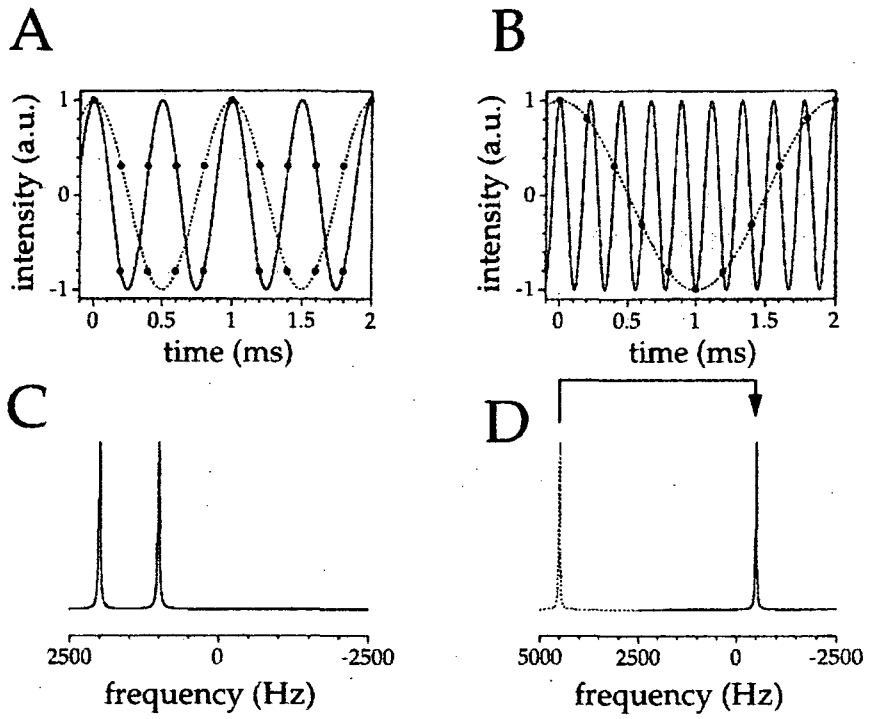



Abbildung 2.26: Analog-zu-Digital-Konvertierung und Nyquist-Theorem. A) Ein Signal in der Zeitdomäne wird in Intervallen von 0.2 ms und mit einer Gesamtmeßpunkteanzahl von 2000 abgetastet, das ergibt eine gesamte spektrale Breite von 5000 Hz und eine Nyquist Frequenz von 2500 Hz. Da die Larmorfrequenz der beiden Resonanzen geringer als die Nyquist-Frequenz sind, können C) beide Resonanzlinien im korrekt im Spektrum wiedergegeben werden. B) Enthält die Probe eine Resonanz mit einer Larmorfrequenz $\nu$ über der Nyquist-Frequenz (durchgezogene Linie), so ergibt sich eine scheinbare Frequenz von $\nu + (\nu - F)$ (gestrichelte Linie). D) Das führt zu einem Spektrum, in dem die Resonanzen nicht korrekt wiedergegeben sind (aus [12]).

nen, wie Phasenkorrektur und Filtern, lassen sich am bequemsten mit Computern bewerkstelligen. Deshalb ist es notwendig, das in der Spule aufgenommene, analoge FID-Signal mit einem Analog-zu-Digital-Konverter (ADC) in ein digitales Signal umzuwandeln. Der ADC mißt dabei den momentanen Wert des FID nach konstanten Zeitintervallen (Abb. 2.26 A und B), deren Länge durch die Sampling-Theorie vorgegeben ist. Danach gilt, dass ein sinusförmiges Signal nur dann exakt beschrieben werden kann, wenn zumindest zweimal pro Periode ein Meßpunkt aufgenommen wird. Diese minimale Abtastrate wird als *Nyquist Frequenz* F bezeichnet und steht für das Verhältnis aus der Anzahl der aufgenommenen Meßpunkte N und gesamter Akquisitionszeit $T_{acq}$ nach der Gleichung

$$F = \frac{N}{2T_{acq}}. \tag{2.75}$$

Das Zeitintervall zwischen der Aufnahme von zwei aufeinander folgenden Meßpunkten wird als „dwell time" $t_d$ bezeichnet und ist gleich $F^{-1}$. Die Vorgabe nach Gl. 2.75 (Nyquist Bedingung) stellen minimale Anforderungen dar. Um den dynamischen Bereich und die Sensitivität zu erhöhen, ist es empfohlen $t_d < F^{-1}$ zu wählen. Dieses Vorgehen wird als „oversampling" bezeichnet. Die spektrale Bandbreite ist $2F$, da Frequenzen im Intervall $[\nu_0 - F, \nu_0 + F]$, wobei $\nu_0$ für die Frequenz im Zentrum des spektralen Bandbreite steht, korrekt gemessen werden. Hingegen wird durch Resonanzen außerhalb der spektralen Bandbreite das, Nyquist-Theorem verletzt, das Signal wird in die abgedeckte spektrale Bandbreite $2F$ eingefaltet und an einer falschen Position im Spektrum wiedergegeben (Abb. 2.26 D). Quantitativ bedeutet das, dass eine Resonanz mit der Frequenz $\nu_0 + F + \nu$, d.h. um $\nu$ außerhalb des spektralen Bereiches, nach der Fourier Transformation an einer Position im Spektrum mit der Frequenz $\nu_0 - F + \nu$ erscheint. Dieser Effekt wird als „aliasing" bezeichnet und kann durch Erhöhung der spektralen Bandbreite verhindert werden.

### 2.12.4 Zero-Filling

Nach Gl. 2.75 wird das FID-Signal eines Spektrums mit spektraler Breite $2F$ durch den ADC mit N Meßpunkten aufgezeichnet. Das NMR-Spektrum enthält nach der diskreten Fourier Transformation ebenfalls N Datenpunkte. Die spektrale Auflösung ist folglich $2F/N$, bzw. ergibt sich als Kehrwert der gesamten Akquisitionszeit $T_{acq}$, die sich wiederum aus N Meßpunktintervallen (dwell time Perioden, $t_d$) zusammensetzt

$$\Delta\nu = \frac{1}{T_{acq}} = \frac{1}{Nt_d}. \tag{2.76}$$

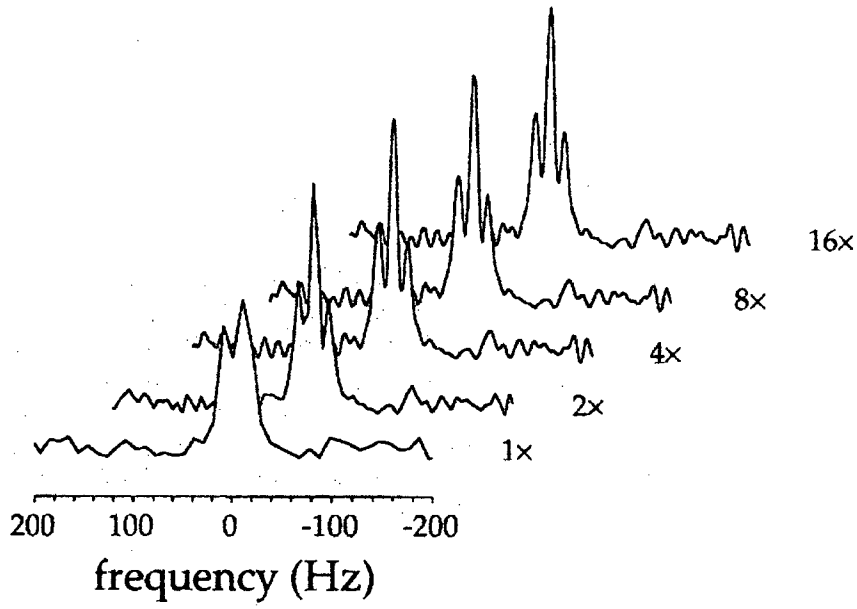



Abbildung 2.27: Einfluß des „Zero-Filling“ auf die spektrale Auflösung. Unterstes Spektrum („1×“): Die Originaldaten einer Triplett-Resonanz zeigen zu geringe spektrale Auflösung. Weitere Spektren: Durch Zero-Filling der Daten mit Vielfachen von 2 wird das Triplett schließlich vollständig aufgelöst. Mehr als 4-faches Zero-Filling bringt keine weitere Verbesserung der spektralen Auflösung mit sich (aus [12]).

Wird beispielsweise ein FID-Signal mit 256 Meßpunkten und mit $T_{acq} = 102.4ms$ aufgenommen, so führt das zu $2F = 2500Hz$ und einer digitalen, spektralen Auflösung von 9.77 Hz (2500 Hz/256). Wie in Abb. 2.27 ersichtlich ist, kann eine in einem Experiment zu gering gewählte spektrale Auflösung zu einer nicht korrekte Darstellung vor allem nahe zusammenliegender Resonanzen (z.B. Triplett) führen. Zur Erhöhung der spektralen Auflösung muß entweder die spektrale Bandbreite erniedrigt werden oder die Akquisitionszeit erhöht werden. Die Erniedrigung der spektralen Bandbreite ist durch das bereits erwähnte aliasing begrenzt. Andererseits bringt die Erhöhung der Akquisitionszeit eine massive Zunahme des Bedarfs an Datenspeicherplatz mit sich, aber auch eine relative Zunahme des Rauschens im Spektrum, da die Signalintensität mit steigender Akquisitionszeit sinkt. Alternativ dazu kann man die Akquisitionszeit „künstlich“ verlängern. Dabei wird am Ende des FID vor der Fourier Transformation eine Reihe von Datenpunkten mit Wert Null angefügt. Dieses Vorgehen wird als Zero-Filling bezeichnet.

# Kapitel 3

# Räumlich lokalisierte NMR-Spektroskopie

Bei der NMR-Spektroskopie biologischer Gewebe bringt deren räumliche Inhomogenität hinsichtlich metabolischer Zusammensetzung und Suszeptibilität zusätzliche Anforderungen an die Meßmethodik mit sich. Um adäquate Gewebecharakterisierung zu ermöglichen, sind räumliche Lokalisierungstechniken erforderlich. Diese erlauben eine Festlegung des Signalursprunges auf einen relativ scharf abgegrenzten Raumbereich und verhindern gleichzeitig eine Kontamination aus benachbarten Arealen. Im Wesentlichen unterteilt sich der weite Bereich der räumlichen Lokalisierungstechniken in Single- und Multi-Voxel-Techniken. Auf die wichtigsten und am weitest verbreiteten Techniken wird in den folgenden Kapiteln eingegangen. Bei der lokalisierten Detektion von Metaboliten mit $^1$H-NMR-Spektroskopie sind zusätzlich auch Methoden zur Unterdrückung des um mehrere Zehnerpotenzen stärkeren Wassersignals (Wasserunterdrückung) und evtl. Fettsignals (Fettunterdrückung) erforderlich. Ein Grundkriterium für zufriedenstellende Ergebnisse eines räumlich lokalisierten NMR-Spektroskopie-Experimentes ist das lokalisierte „Shimming" des Magneten, d.h. eine optimale Magnetfeldhomogenität von $B_0$ in einem vorgegebenen Volumen.

## 3.1 Single-Voxel Lokalisierung

### 3.1.1 Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)

STEAM ist eine sogenannte „single-shot"- oder „single-scan"- Lokalisierungstechnik, d.h. komplette 3D-Lokalisierung wird durch ein einziges Experiment erreicht. Abb. 3.1 zeigt die Pulssequenz bestehend aus drei 90°-HF-Pulsen,

welche die Basis für STEAM darstellt. Wie Hahn in [16] beschrieben hat, erzeugt diese Pulssequenz fünf Echos und drei FIDs. Wird das Zeitintervall zwischen den ersten beiden Pulsen (Puls 1 und 2) mit $T_E/2$ und jenes zwischen den letzten beiden Pulsen (Puls 2 und 3) mit $T_M$ gewählt, so kommt es zum Auftreten von vier Spinechos:
Das durch die Pulse 1 und 2 geformte Spinecho SE12 erscheint zur Zeit $T_E$ nach dem Anregungspuls. Weiters formen sich die Spinechos SE13 bei Position $T_E+2T_M$ und SE23 bei Position $T_E/2+2T_M$. Die Pulse 2 und 3 gemeinsam führen zu einer Refokussierung der durch den Puls 1 erzeugten Magnetisierung. Dieses Spinecho tritt bei $2T_M$ auf. Neben diesen vier Spinechos kommt es noch zur Formung eines sogenannten *stimulierten Echos STE* bei $T_E+T_M$, das bei den meisten Spektroskopie-Experimenten im Mittelpunkt des Interesses steht.
Um ein sauberes Signal von diesem stimulierten Echo zu erhalten, ist es notwendig, die FID- und Spinecho-Signale zu eliminieren, was durch Verwendung von $B_0$-Feldgradienten erreicht wird. Das Anlegen eines sogenannten crusher-Gradienten in der $T_M$-Periode führt zur Unterdrückung aller Spinechos. Die verbleibende, durch den letzten Anregungspuls erzeugte FID-Komponente (FID3) kann durch Platzieren von zwei gleichen crusher-Gradienten in den beiden $T_E/2$-Perioden eliminiert werden.
Abb. 3.2 zeigt die STEAM-Pulssequenz für 3D-Lokalisation, die sich direkt

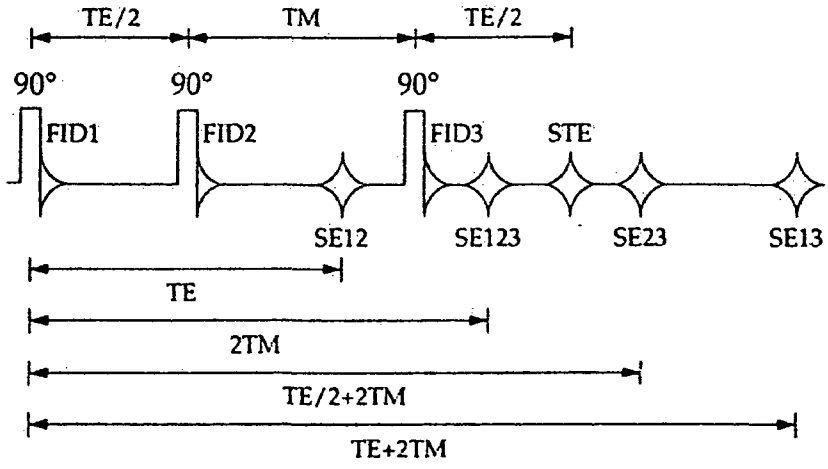



Abbildung 3.1: Die während einer Sequenz aus drei 90°-HF-Pulsen geformten Echos: drei FIDs (FID1, FID2, FID3), vier Spinechos (SE12, SE13, SE23 und SE123) und ein stimuliertes Echo (STE) (aus [12]).

aus der Pulssequenz in Abb. 3.1 herleiten läßt. Die nichtselektiven Rechteckpulse sind durch frequenzselektive Pulse in Anwesenheit von Feldgradienten ersetzt. Nachdem bei STEAM zur räumlichen Lokalisierung 90°-Pulse verwendet werden, ist es notwendig, nach der Schichtselektion Refokussierungspulse einzusetzen, die die Phasenentwicklung während der Anregungspulse rephasieren. Diese Gradienten können auch mit entgegengesetztem Vorzeichen auf der anderen Seite der $T_M$-Periode positioniert werden. Wie erwähnt sind die crusher-Gradienten zum Dephasieren unerwünschter Kohärenzen notwendig (in Abb. 3.2 grau unterlegt). Die Vorteile, die STEAM neben der ausgezeichneten Lokalisierung bietet, sind extrem kurze Echozeiten (unter 10 ms) während die $T_M$-Periode für zusätzliche Wasserunterdrückung verwendet werden kann. Ein großer Nachteil ist, daß das stimulierte Echo nur 50% des möglichen Signals aus dem gewählten Volumen repräsentiert.

### 3.1.2 Point Resolved Spectroscopy (PRESS)

Die PRESS (Point RESolved Spectroscopy) Lokalisierungsmethode ist wie STEAM eine single-scan Lokalisierungstechnik. Hierbei wird ebenfalls am Beginn des Experimentes ein frequenzselektiver 90°-Puls in Anwesenheit

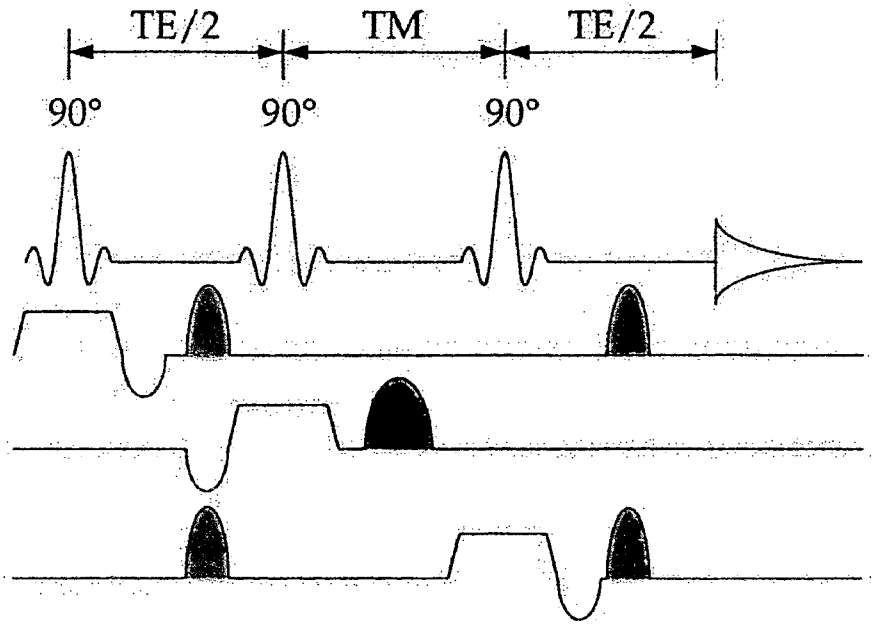



Abbildung 3.2: STEAM-Pulsequenz für 3D-Lokalisation (aus [12])

eines $B_0$-Feldgradienten geschaltet. Bei PRESS folgen anschließend allerdings zwei frequenzselektive 180°-Pulse. Werden diese gemeinsam mit $B_0$-Feldgradienten in jeweils einer der beiden fehlenden Raumrichtungen angewendet, kann dadurch eine 3D-Lokalisierung erzielt werden (Abb. 3.3). Angenommen, der erste 180°-Puls wird zur Zeit $t_1$ nach dem 90°-Anregungspuls ausgeführt, so kommt es zur Ausbildung eines Spinechos zur Zeit $2t_1$. Der zweite 180°-Puls wiederum refokussiert dieses Spinecho in dem Zeitintervall $2t_2$, sodass sich zur Zeit $2t_1 + 2t_2$ das zu messende, zweite Spinecho bildet. Diese Zeitspanne bis zum eigentlichen Meßsignal wird bei der PRESS-Sequenz als Echozeit $T_E = 2t_1 + 2t_2$ bezeichnet. Das erste Spinecho enthält ausschließlich Signal aus einer rechteckigen Röhre, die sich als Schittvolumen zwischen den beiden orthogonalen Schichten des 90°- und des ersten 180°-Pulses herausbildet. Das zweite Spinecho und eigentliche Meßsignal stammt schließlich nur noch aus dem Volumen, das nach Überlagerung mit der vom zweiten 180°-Puls selektierten Ebene verbleibt. Außerhalb dieses ausgewählten Volumenbereiches (volume of interest, VOI) findet entweder keine Anregung statt, oder es kommt zu keiner Refokussierung. Ein Nachteil von PRESS gegenüber STEAM ist, dass längere Echozeiten (mindestens 30 ms) erforderlich sind. Außerdem können 180°-Pulse nicht mit jener Genauigkeit geschalten werden wie 90°-Pulse. Das kann zu unerwünschten Kohärenzen führen, die aber wieder durch vor und nach jedem 180°-Puls geschaltenen crusher-Gradienten eliminiert werden können (in Abb. 3.3 grau unterlegt). Im Vergleich zu STEAM ist bei PRESS allerding das gesammte Spinecho als

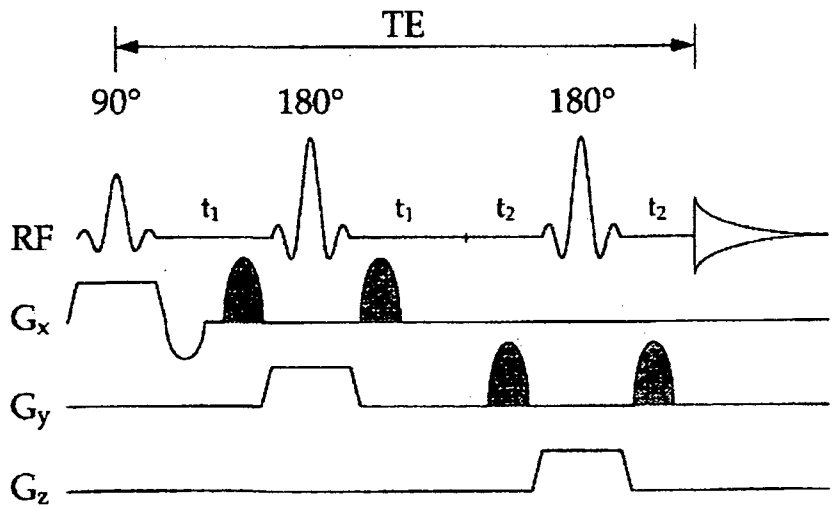



Abbildung 3.3: PRESS-Pulsequenz für 3D-Lokalisation (aus [12])

Meßsignal verwertbar.

### 3.1.3 Das chemische Verschiebungsartefakt

Bei den vorgestellten Lokalisierungstechniken variiert das lokalisierte Volumen entsprechend der chemischen Verschiebung der Resonanzlinien. Unter dem Einfluß der $B_0$-Feldgradienten (z.B. $\mathbf{G_x}$) ergibt sich für die Resonanzfrequenz $\omega(\mathbf{x})$ eines Spins am Ort $\mathbf{x}$

$$\omega(\mathbf{x}) = \omega_0 + \gamma \mathbf{x} \mathbf{G_x}, \tag{3.1}$$

wobei $\omega_0$ für die Larmorfrequenz in Abwesenheit des Gradienten steht (siehe auch Gl. 2.10). Durch Umformung erhält man aus Gl. 3.1

$$\mathbf{x} = \frac{\omega(\mathbf{x}) - \omega_0}{\gamma \mathbf{G_x}}, \tag{3.2}$$

und weiter ergibt sich durch die Differenz in der Larmorfrequenz zweier verschiedener Metabolite eine räumliche Versetzung des lokalisierten Volumens des einen Metaboliten relativ zum anderen Metaboliten, d.h. es gilt

$$\Delta\mathbf{x} = \frac{\Delta\omega}{\gamma \mathbf{G_x}}, \tag{3.3}$$

wobei $\Delta\omega$ für die Differenz der Larmorfrequenzen steht. Als Beispiel sei die Differenz der Larmorfrequenzen zwischen Cholin (3.22 ppm) und N-Acetyl-Aspartat (2.02 ppm) angegeben, die bei 1.5 Tesla (63.87 MHz für $^1$H) etwa 77 Hz beträgt. Für typische Gradientenstärken in der Größenordnung von 0.1 mT/cm ergibt sich für die räumliche Versetzung

$$\Delta x = \frac{77\ Hz}{4.258 \cdot 10^7 (Hz/T) \cdot 10^{-4} (T/cm)} = 0.02\ cm. \tag{3.4}$$

Für ein $2 \times 2 \times 2\ cm^3$ Voxel und der oben angegebenen von 0.1 mT/cm ergibt sich ein für beide Metabolite gemeinsames Voxelvolumen von 97% des angeregten Voxelvolumens von 8 $cm^3$. Wegen der größeren Differenz der chemischen Verschiebungen von Wasser (4.7 ppm) und Lipiden (um 1.3 ppm) ist der Artefakt bei diesen Referenzen auch wesentlich ausgeprägter. Daher kann es beispielsweise in einem $^1$H-NMR-Spektrum des Gehirns zur Kontamination mit Resonanzsignalen von extrakranialen Lipiden kommen. Ein einfacher Weg zur Minimierung dieser Kontamination ist, als Referenzfrequenz für die räumliche Selektion nicht die Wasserfrequenz sondern eine Frequenz zwischen 1.0 und 4.0 ppm zu wählen. Die einzige Möglichkeit, die

räumliche Versetzung und damit das chemische Verschiebungsartefakt tatsächlich zu vermindern, ergibt sich nach Gl. 3.3 durch Erhöhung der Gradientenstärke $G_x$. Um jedoch die Größe des ausgewählten Volumens beizubehalten, muß proportional dazu auch die Bandbreite der HF-Pulse erhöht werden. Dies erfordert kürzere Pulslängen und damit höhere Pulsleistungen, der aber von Seiten der Hardware Grenzen gesetzt sind. Problematisch kann die Situation bei großen Anregungsvolumina ($10 \times 10 \times 4\ cm^3$) sein, wie sie beispielsweise bei Spectroscopic Imaging Hybridsequenzen mit PRESS-Volumenvorselektion (PRESS-Box) notwendig sind, da dann wegen der Einschränkung der maximalen Pulsleistung geringere Gradientenstärken gewählt werden müssen und damit stärkere räumliche Versetzungen der lokalisierten Volumina zwischen den einzelnen Metaboliten auftreten.

## 3.2 Wasserunterdrückung

Für das Betreiben zuverlässiger und stabiler in vivo $^1$H-MRS ist eine effiziente Wasserunterdrückung unbedingt notwendig. Das liegt daran, daß das Resonanzsignal des Wassers um einige Größenordnungen stärker ist als das der Metaboliten. Obwohl moderne ADCs (analog-to-digital converter) in der Lage sind, den großen dynamischen Bereich zwischen den Resonanzen zu bewältigen, muß Wasserunterdrückung trotzdem durchgeführt werden.
Das hat mehrere Gründe:

- Vom Wasser stammende Pseudoartefakte können in den zu untersuchenden spektralen Bereich fallen und dadurch Resonanzen von Metaboliten überlagern.
- Die Basislinie wird durch das große Wassersignal nicht eindeutig definierbar. Dadurch wird beispielsweise die Integration von Peaks ungenau.
- Moderne Techniken ermöglichen Wasserunterdrückung ohne Einfluß auf wesentliche Metabolitenresonanzen.

Die Wasserunterdrückungstechniken können in zwei Gruppen unterteilt werden. In jene, die Signalunterdrückung durch Störung des Wassers entlang der longitudinalen Achse erreichen und jene, die die Magnetisierung des Wassers in der transveralen Ebene dephasieren. Am weitersten verbreitet ist CHESS- („CHEmical Shift Selective“) Wasserunterdrückung, die beispielsweise mit einer anschließenden STEAM-Lokalisierung zum Einsatz kommt. Diese Sequenz wurde das erste Mal von A. Haase et al. beschrieben [17] und

zählt zu den longitudinalen Wasserunterdrückungstechniken. Durch einen frequenzselektiven Puls wird die Wassermagnetisierung in die transversale Ebene geklappt und in einem darauffolgenden Gradientenfeld dephasiert, man spricht daher auch von Wasserunterdrückung durch frequenzselektive Anregung. Durch die geringe Störung der Metaboliten-Resonanzen kommt diese Sequenz häufig zum Einsatz.
Für eine effiziente Wasserunterdrückung durch CHESS ist eine möglichst hohe Homogenität des $B_0$- und $B_1$-Feldes erforderlich („shimming"). Bei optimaler Feldhomogenität ist ein einziges CHESS-Element (frequenzselektiver Anregungspuls + Dephasierungsgradient) ausreichend. Zur Verbesserung der Wasserunterdrückung wird im allgemeinen das CHESS-Element zwei- oder dreimal wiederholt.
In Abb. 3.4 ist CHESS-Wasserunterdrückung in Kombination mit STEAM-Lokalisierung dargestellt. Bei dieser STEAM-Sequenz sind in der $T_M$-Periode zusätzliche CHESS-Elemente eingefügt. Werden die Dephasierungsgradienten (dunkelgrau schattiert) bei Einsatz von drei CHESS-Elementen im Verhältnis 1:2:4 angelegt, erreicht man nach C. Moonen und P. van Zijl [18] ein optimales Ergebnis.

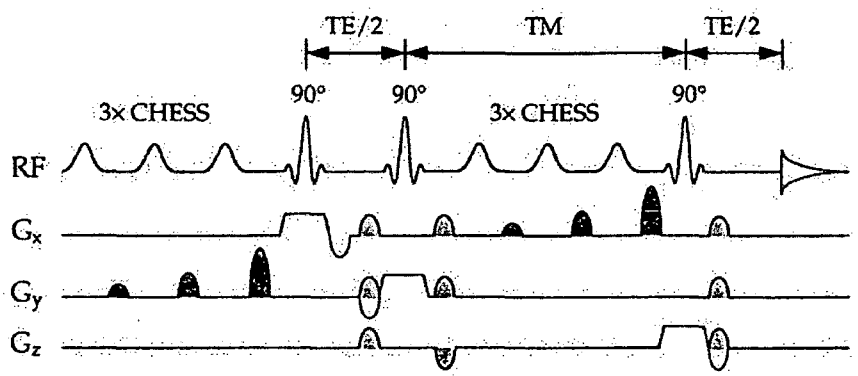



Abbildung 3.4: Kombination aus CHESS-Wasserunterdrückung und STEAM-Lokalisierung (aus [12]).

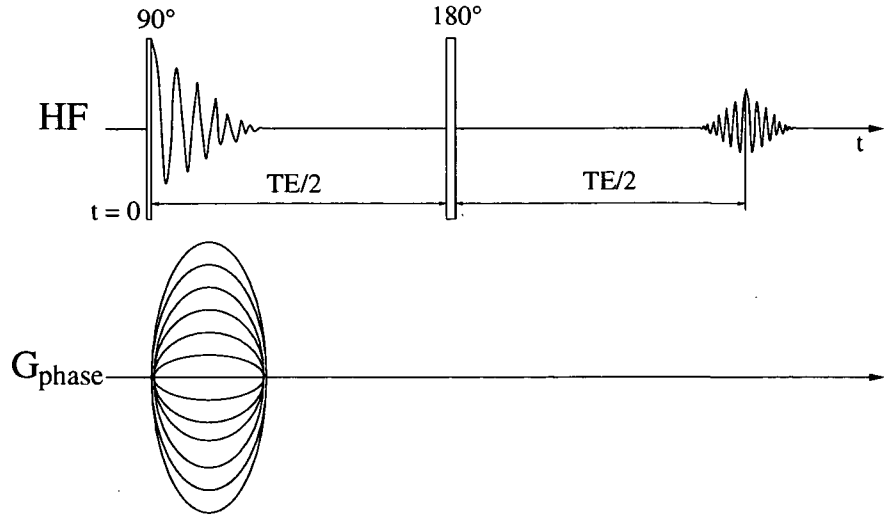



Abbildung 3.5: Puls- und Gradientenschema einer einfachen SI-Spinecho-Pulssequenz.

## 3.3 Multi-Voxel Lokalisierung (Spectroscopic Imaging)

### 3.3.1 Prinzip des Spectroscopic Imaging

Die Prinzipien, auf denen das Spectroscopic Imaging (SI) basiert, sind sehr ähnlich zur Phasenkodierung („phase-encoding") in den bildgebenden NMR-Verfahren („magnetic resonance imaging", MRI). Die grundlegenden SI-Pulssequenzen sind ebenfalls sehr ähnlich zu den Spinecho-MRI-Sequenzen. Der wesentliche Unterschied ist, dass in einem SI-Experiment eine zusätzliche Frequenzachse durch die chemische Verschiebung auftritt. In Abb. 3.5 ist zum besseren Verständnis das Sequenzschema eines einfachen SI-Experimentes mit Spinecho dargestellt. Nach dem 90°-Anregungspuls folgt zur Zeit $t = T_E/2$ ein 180°-Refokusierungspuls, der zur Rephasierung der Magnetfeldinhomogenitäten und zur Ausbildung eines Spinechos zur Zeit $t = T_E$ führt: im Prinzip also ein bereits beschriebenes, einfaches Spinecho-Experiment. Während des SI-Experimentes wird allerdings ein Gradientenpuls $G_n$[1] angewendet, dessen Amplitude in Analogie zur Phasenkodierung in der MRI mit jeder der nachfolgenden Experimentwiederholungen sukzessive erhöht wird. Währed des Einwirkens des Gradientenpulses (z.B. $G_x$) kommt es zu einer ortsabhängigen Modifizierung des Betrages der Präzessionsfrequenz der Spins

[1]Das n in $G_n$ steht für eine der orthogonalen Richtungen x, y oder z.

nach

$$\omega(\mathbf{x}) = \gamma \mathbf{x} \mathbf{G}_\mathbf{x}, \tag{3.5}$$

wobei x den Ortsvektor in x-Richtung relativ zum Isozentrum des Gradienten (und damit normalerweise zum magnetischen Isozentrum) darstellt. Für einen zeitlich konstanten Gradientenpuls der Dauer t ergibt sich somit eine Phasenverschiebung $\phi$ zu

$$\phi(\mathbf{x}) = \gamma \mathbf{x} \mathbf{G}_\mathbf{x} t. \tag{3.6}$$

Da dieser Gradient nur während einer $T_E/2$-Periode angewendet wird, kommt es zu keiner Refokussierung dieser ortsabhängigen Phasenverschiebung[2] und damit kommt es zu einer Kodierung des Spinechos mit ortsabhängiger Information.
Normalerweise wird die Amplitude des Gradienten von negativen zu positiven Werten erhöht, sodass der Sequenzdurchlauf in der Mitte des Gesamtexperimentes eine Gradientenamplitude von 0 aufweist und alle Spin ohne Phasenverschiebung zueiander gemessen werden. Das Endsignal nach Durchlauf aller Gradienteneinstellungen kann als Summe der Signale der einzelnen Volumenelemente $s(\mathbf{x}, t)d\mathbf{x}$, wobei x für den jeweiligen Ortsvektor des Volumenelementes $d\mathbf{x}$ steht, angesehen werden:

$$S(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} s(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x}. \tag{3.7}$$

Auf der anderen Seite erhält man durch Fourier Transformation von $S(t)$ das Gesamtspektrum $F(\omega)$ der Probe, das analog zu Gl. 3.7 als Summe der Spektren der einzelnen Volumenelemente $f(\mathbf{x}, \omega)d\mathbf{x}$ aufgefaßt werden kann:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} S(t) e^{-i\omega t} dt = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\mathbf{x}, \omega) d\mathbf{x}. \tag{3.8}$$

Im Prinzip ist bis zu diesem Punkt zwischen Gl. 3.8 und der in Gl. 2.50 beschriebenen Fourier Transformation keinerlei Unterschied. Sie stellt somit die Transformation von der Zeit- in die Frequenzdomäne dar. Wie bereits angedeutet, kann die räumliche Verteilung von $F(\omega)$, d.h. also $f(\mathbf{x}, \omega)$, durch Anwendung eines Phasenkodier-Gradienten $G_x$ erhalten werden. Dieser führt zu einer definierten Phasenverschiebung in jedem einzelnen Volumenelement

$$f'(\mathbf{x}, \omega) = f(\mathbf{x}, \omega) e^{-i\gamma \mathbf{x} \mathbf{G}_\mathbf{x} t}, \tag{3.9}$$

[2]Das Anlegen von zwei in Vorzeichen und Stärke identen Gradienten vor und nach dem 180°-Puls führt zur Refokusierung.

wodurch das Gesamtspektrum als Funktion des Gradienten $G_x$ geschrieben werden kann als

$$F(\mathbf{G_x}, \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\mathbf{x}, \omega) e^{-i\gamma \mathbf{x} \mathbf{G_x} t} d\mathbf{x}. \tag{3.10}$$

Durch Einführung des k-Raum[3]-Formalismus, $\mathbf{k_x} = -\gamma \mathbf{G_x} t$, läßt sich Gl. 3.10 umschreiben zu

$$F(\mathbf{k_x}, \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\mathbf{x}, \omega) e^{-i\mathbf{k_x}\mathbf{x}} d\mathbf{x}. \tag{3.11}$$

Damit zeigt sich, dass das Gesamtspektrum der Probe $F(\mathbf{k_x}, \omega)$ als Fourier Transformierte der Spektren der einzelnen Volumenelemete $f(\mathbf{x}, \omega)$ aufgefaßt werden kann. Durch die Umkehrbarkeit der Fourier Transformation läßt sich andererseits $f(\mathbf{x}, \omega)$ als inverse Fourier Transformierte von $F(\mathbf{k_x}, \omega)$ angeben

$$f(\mathbf{x}, \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(\mathbf{k_x}, \omega) e^{+i\mathbf{k_x}\mathbf{x}} d\mathbf{k_x}. \tag{3.12}$$

Diese Gleichung kann leicht auf alle drei Raumdimensionen erweitert werden. Hierfür ist die Anwendung von drei orthogonalen Gradienten in unabhängigen, aufeianderfolgenden Experimenten notwendig. Es ergibt sich dann für das Spektrum eines dreidimensionalen Volumenelements[4] (Voxel)

$$f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}, \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\mathbf{k_x}, \mathbf{k_x}, \mathbf{k_x}, \omega) e^{+i(\mathbf{k_x}\mathbf{x} + \mathbf{k_y}\mathbf{y} + \mathbf{k_z}\mathbf{z})} d\mathbf{k_x} d\mathbf{k_y} d\mathbf{k_z}. \tag{3.13}$$

Die erste Fourier Transformation des 4D-SI-Datensatzes und eigentlichen Meßsignals $S(\mathbf{k_x}, \mathbf{k_x}, \mathbf{k_x}, t)$ ergibt in Analogie zu Gl. 3.8 ein Spektrum des gesamten Probenvolumens $F(\mathbf{k_x}, \mathbf{k_x}, \mathbf{k_x}, \omega)$ als Funktion der Koordinaten des k-Raums. Eine nachfolgende 3D-FT wie in Gl. 3.13 ergibt schließlich das Spektrum $f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}, \omega)$ als Funktion der Koordinaten im Ortsraum $\mathbf{x}, \mathbf{y}$ und $\mathbf{z}$. Die Schrittweite der Erhöhung der Gradientenpuls-Amplitude bestimmt die Digitalisierungsrate im k-Raum (auch Raumfrequenz-Domäne). In Analogie zur Akquisition eines eindimensionalen Spektrums muß die Digitalisierung auch in diesem Fall dem Nyquist-Theorem genügen, d.h. die maximale Differenz in der Phasenverschiebung zwischen zwei aufeinanderfolgenden

[3]Der k-Raum stellt, salopp gesagt, das Fourier transformierte Gegenstück zum Ortsraum dar, vergleichbar mit Frequenz- und Zeitdomäne.

[4]Die Komponenten des Raumes werden jede für sich als vektorielle Größen betrachtet, d.h. $\mathbf{x} = x\hat{\mathbf{x}}$, $\mathbf{y} = y\hat{\mathbf{y}}$ und $\mathbf{z} = z\hat{\mathbf{z}}$, wobei $\hat{\mathbf{x}}$, $\hat{\mathbf{y}}$ und $\hat{\mathbf{z}}$ die Einheitsvektoren in die jeweilige Richtung darstellen.

Erhöhungen der Gradienten-Amplitude muß über das gesamte untersuchte Probenvolumen („field-of-view", FOV) gleich $2\pi$ sein

$$2\pi = \gamma \cdot FOV \cdot \Delta G \cdot t, \quad bzw.$$

$$FOV = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G t} = \frac{2\pi}{\Delta k} \tag{3.14}$$

Die nominale Voxelgröße $\Delta V$ steht in direktem Zusammenhang mit dem FOV und der Gesamtzahl der Phasenkodierungs-Schritte N und ergibt sich durch die Beziehung

$$\Delta V = \frac{FOV}{N}. \tag{3.15}$$

In der Praxis ist die minimale Voxelgröße neben dem FOV vor allem von der zumutbaren Meßzeit und der Empfindlichkeit abhängig. So erfordert beispielsweise die vollständige Kodierung von $N_1 \times N_2 \times N_3$ Voxeln zumindest $N_1 \times N_2 \times N_3$ Akquisitionen.

### 3.3.2 Die Point-Spread-Funktion

Die nominelle Voxelgröße eines SI-Experiments ist nach Gl. 3.15 einfach durch die Division des FOV und der Anzahl der Phasenkodierungs-Schritte gegeben. Die tatsächliche Voxelgröße kann aber aufgrund besonderer Eigenschaften der Fourier Transformation erheblich von dieser nominellen Voxelgröße abweichen.
Wird ein Zeitdomänen-Signal $s(\mathbf{k}, t)$ an diskreten Meßpunkten des k-Raums aufgenommen, repräsentiert durch die Meßfunktion $F_{samp}(\mathbf{k})$, so kommt es durch die Fourier Transformation in die Frequenzdomäne zu einer Faltung von $s(\mathbf{k}, t)$ und $F_{samp}(\mathbf{k})$. Die Fourier Transformierte der Meßpunkte, bzw. des Meßgitters, wenn mehr als eine Dimension involviert ist, wird als *Point-Spread-Funktion (PSF)* bezeichnet. Im Ortsraum gilt im eindimensionalen Fall, ausgehend von einer Punktquelle an der Position $x_0$, für die PSF als Funktion des Absstandes $(x - x_0)$ [19]

$$PSF(x - x_0) = \frac{sin\,(\pi N(x - x_0))}{sin\left(\frac{\pi}{2}(x - x_0)\right)}. \tag{3.16}$$

Obwohl die PSF immer zur Beeinflussung Fourier transformierter Daten führt, spielt sie in vielen Fällen keine wichtige Rolle. So ist beispielsweise bei

MRI-Experimenten der Einfluß der $T_2^*$-Relaxation auf das Frequenzdomänen-Signal wesentlich stärker. Da außerdem wesentlich mehr Datenpunkte pro Dimension (>64) als in einem SI-Experiment (max. 32) aufgenommen werden, ist die PSF wesentlich schmäler als die vorhandene Linienbreite. In Abb. 3.6 ist die PSF eines Voxels bei $x = x_0$ eines eindimensionalen SI-Experiments mit 32 Meßpunkten im k-Raum (Phasenkodierungs-Schritten) zu sehen. Das deutliche Abweichen des PSF-Profiles vom idealen Rechtecksprofil (punktierte Linie) ist eindeutig erkennbar. Dadurch kommt es in diesem Voxel zu einem signifikanten Signalverlust (sog. „voxel bleeding") in benachbarte Voxelpositionen. Das Ergebnis eines Simulationsexperiments [20] zur Quantifizierung der Signalverluste für acht Phasenkodierungsschritte ist in Abb. 3.7 dargestellt. Ausgangspunkt war ein mathematisches, eindimensionales Phantom bestehend aus acht Voxelpositionen, wobei, wie in Abb. 3.7 A ersichtlich ist, Voxelposition „0" als leeres Voxel (reale Signalintensität=0) angenommen wurde und die verbleibenden sieben Voxelpositionen eine idente reale Signalintensität=1 hatten. Wie man aus der Tabelle (Abb. 3.7 B) entnehmen kann kommt es nach Faltung mit der PSF in den Voxeln, die unmittelbar benachbart zum „leeren" Voxel liegen, bei den Voxelpositionen „-1" und „+1" also, zu einer Verringerung der Signalintensität um jeweils 8% Auf der anderen Seite kommt es bei der Voxelposition „0" zur „Einstreuung" von 13% des Maximalsignals aus den Nachbarvoxeln. Die Gesamtintensität als Summe der

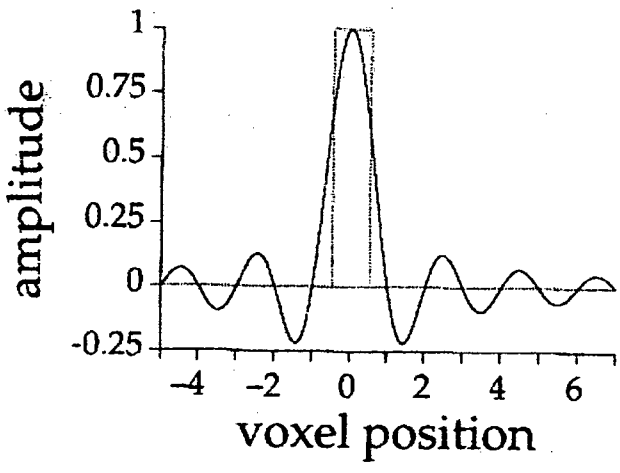
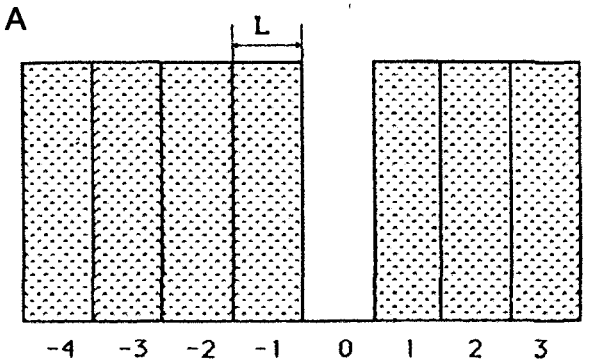



Abbildung 3.6: Point-Spread-Funktion eines einzelnen Voxels eines eindimensionalen SI-Experiments mit 32 Phasenkodierungs-Schritten. Der Idealfall der PSF ist als rechteckiges Profil (punktierte Linie) dargestellt. Es ist klar erkennbar, dass die beiden Profile deutlich voneinander abweichen (aus [12]).

A




B

| Voxel | True value | Value of Eq. 3.16 |
|---|---|---|
| −4 | 1 | 1.0 |
| −3 | 1 | 0.99 |
| −2 | 1 | 1.02 |
| −1 | 1 | 0.92 |
| 0 | 0 | 0.13 |
| 1 | 1 | 0.92 |
| 2 | 1 | 1.02 |
| 3 | 1 | 0.99 |
| Total | 7 | 7.00 |

Abbildung 3.7: A) Schematische Darstellung des mathematischen, eindimensionalen Phantoms aus acht Voxeln bzw. eines simulierten Phasenkodierungsexperimentes aus acht Kodierungsschritten (Voxelposition „0“ = „leeres“ Voxel = Signalintensität 0; alle andere Voxelpositionen = Signalintensität 1). Die Tabelle in (B) zeigt die reale Signalintensität („True value“) und die Signalintensität nach Faltung mit der PSF (Gl. 3.16) (aus [20]).

Signalintensitäten aller Voxelpositionen bleibt allerdings erhalten. Bei in vivo Messungen ist dieses „Verschmieren" der Signalintensität jedenfalls zu Berücksichtigen. „Leere" Voxelpositionen entsprechen im Gehirn beispielsweise den Ventrikeln oder pathologischen Veränderungen (z.B. nekrotische Areale in Läsionen).

In Analogie zu den in Kapitel 2.12.2 vorgestellten Filtern in der Zeitdomäne kann auch die PSF durch Filterfunktionen beeinflußt und damit der Signalverlust zumindest räumlich eingeschränkt werden. Im Falle des Spectroscopic Imaging werden diese Filterfunktionen allerdings im k-Raum angewendet. Man spricht daher auch von k-Raum-Filtern. Da SI-Daten im Normalfall auf um den Ursprung des k-Raums zentrierten Meßpunkten akquiriert werden, müssen die Filterfunktionen symmetrisch bezüglich des Ursprungs sein, d.h. es müssen gerade Funktionen sein. In Abb. 3.8 sind die Auswirkungen der wichtigsten k-Raum-Filterfunktionen dargestellt. Abb. 3.8 A zeigt eine ungefilterte PSF. Abb. 3.8 B zeigt diese PSF nach Anwendung einer cosinus-Filterfunktion, die sich mathematisch wie folgt darstellen läßt:

$$F(k) = cos\left(\frac{\pi k}{2k_{max}}\right); \quad mit: -k_{max} \leq k \leq +k_{max}. \tag{3.17}$$

Hierbei steht $k_{max}$ für die maximale Meßpunktposition im k-Raum. Man

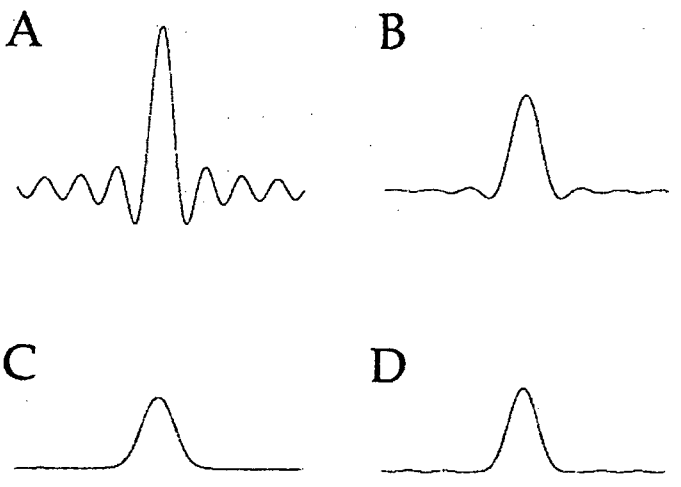



Abbildung 3.8: Wirkung der k-Raum-Filterfunktionen auf die PSF. A) PSF ohne Filterung, bzw. nach Filterung mit: B)einem cosinus-Filter (Gl.3.17); C) einem Gauss-Filter (Gl.3.18); und D) einem Hamming-Filter (Gl.3.19) (aus [12]).

erkennt, dass die Amplituden der Nebenmaxima deutlich reduziert werden. Allerdings kommt es auch zu einer Erhöhung der Linienbreite (FWHM) und der Fläche des Hauptmaximums, das gleichbedeutend mit einer Vergrößerung des Voxelvolumens ist. Eine noch stärkere Reduktion der Nebenmaxima kann durch Anwendung einer Gauss-Filterfunktion (Abb. 3.8 C) erzielt werden:

$$F(k) = e^{-4(k/k_{max})^2}; \quad mit: -k_{max} \leq k \leq +k_{max}. \tag{3.18}$$

In diesem Fall führt die ausgeprägtere Reduktion der Nebenmaxima ungünstigerweise zu einer noch stärkeren Verbreiterung des FWHM und damit zu einem Sinken der räumlichen Auflösung. Ein optimal ausgewogenes Ergebnis zwischen maximaler Unterdrückung der Nebenmaxima bei gleichzeitig möglichst geringer Erhöhung des FWHM wird durch die Hamming-Filterfunktion (Abb. 3.8 D) erreicht:

$$F(k) = 0.54 + 0.46\ cos\left(\frac{\pi k}{k_{max}}\right); \quad mit: -k_{max} \leq k \leq +k_{max}. \tag{3.19}$$

In Abb. 3.9 sind die Profile der beschriebenen k-Raum-Filterfunktionen in Abhängigkeit von der k-Raum-Koordinate dargestellt. Man kann erkennen, dass die Funktionswerte der Filter mit zunehmendem Abstand vom Ursprung

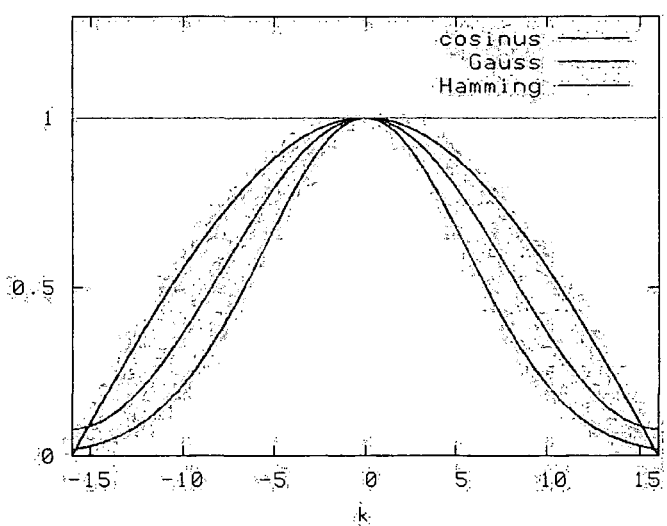



Abbildung 3.9: k-Raum-Profile der Filterfunktionen: cosinus-Filter (Gl.3.17) als rotes Profil, Gauss-Filter (Gl.3.18) als grünes Profil und Hamming-Filter (Gl.3.19) als blaues Profil.

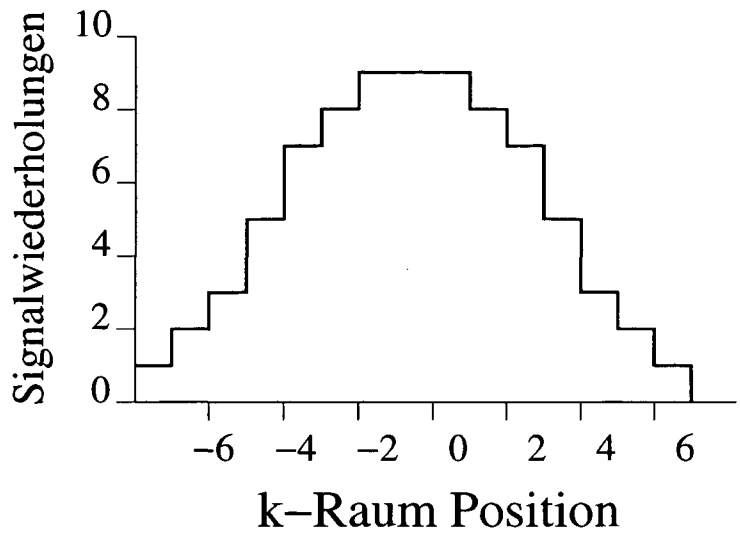



Abbildung 3.10: Mittelungsschema für eine gaussförmig gewichtete k-Raum-Abtastung eines Experiments mit 16 Phasenkodierungs-Schritten.

(Filterwert = 1) immer kleiner werden. Daher ist die Anwendung von k-Raum-Filterfunktionen nicht die optimale Methode hinsichtlich Zeiteffizienz und Sensitivität. Es werden zwar alle Meßpunkte im k-Raum mit der gleichen Anzahl an Akquisitionen gemessen, durch die Wirkung des Filters werden aber die Signale der hohen k-Raum-Koordinaten zum Teil stark unterdrückt. Eine Möglichkeit das teilweise zu unterbinden, ist, die Wirkung des Filters nur auf den Randbereich des k-Raums zu beschränken und den Zentralbereich nicht zu filtern[5]. Eine bessere Vorgehensweise ist aber, die Anzahl der Wiederholungen (Mittelungen) der k-Raum-Meßpunkte von deren Position im k-Raum abhängig zu machen. So zeigt beispielsweise Abb. 3.10 ein Experiment mit 16 Phasenkodierungs-Schritten, bei dem die Anzahl der Mittelungen eines k-Raum-Meßpunktes von seiner Position im k-Raum abhängig ist (gewichtete k-Raum-Abtastung). Dadurch ergibt sich im angegebenen Fall eine Filterung gemäß einer Gauss-Funktion. Diese Vorgehensweise führt zur gleichen Reduktion des Signalverlustes wie der entsprechende k-Raumfilter (Gauss-Filterfunktion) mit dem Unterschied, dass man bei der gewichteten Abtastung ein besseres SNR pro Zeiteinheit erhält, da die niedrigen, zentralen k-Raum-Koordinaten öfter gemessen werden. So weit so gut, ungünstigerweise werden aber $^1$H-SI-Experimente mit ein bis zwei Akquisitionen pro

[5]Werden beispielsweise nur 50% des k-Raums von einem Hammingfilter beeinflußt spricht man von einer Filterbreite von 50%. Die Wirkung des Filters ist entsprechend geringer.

k-Raum-Meßpunkt durchgeführt. Daher würde ein Mittelungsschema nach Abb. 3.10 zu einer drastischen Erhöhung der Meßzeit führen. Bei Experimenten mit Kernsorten allerdings, die eine häufige Signalmittelung erfordern, wie z.B. $^{31}$P oder $^{13}$C, kann die Anwendung solcher Mittelungsschemata durchaus nützlich sein.
Der störende Einfluß der PSF manifestiert sich vor allem bei $^{1}$H-SI-Experimenten des Gehirns, da einerseits, wie erwähnt, die Anzahl der Phasenkodierunsschritte mit Rücksicht auf die Meßzeit beschränkt ist, und andererseits das Gehirn von Muskel- und Fettschichten umgeben ist. So kommt es durch diese extrakraniale Lipidsignale zu einer Kontamination der $^{1}$H-NMR-Spektren an Voxelpositionen innerhalb des Gehirns. Die Anwendung von Filterfunktionen oder Mittelungsschemata ist nicht ausreichend, da diese extrakranialen Signale um mehr als $10^3$-fach stärker als die Metabolitensignale sind. Eine naheliegende Möglichkeit, diese Störsignale zu unterdrücken, ist die Anwendung von lokalisierten Sättigungspulsen im Bereich der extrakranialen Gewebe („outer volume suppression", OVS). Diese Technik findet verbreitet Einsatz und führt zu akzeptablen Ergebnissen. Eine andere Methode Störsignale von außerhalb des untersuchten Volumens („volume of interest", VOI) zu eliminieren, ist die SI-Technik mit einer Single-Voxel- (SV-) Lokalisationstechnik (STEAM oder PRESS) zu kombinieren. Dadurch ergeben sich Hybrid-Sequenzen (STEAM-SI bzw. PRESS-SI) bestehend aus Volumenvorselektion des VOI mittels einer SV-Technik und zusätzlicher, in die SV-Sequenz integrierter Phasenkodierung in zwei oder drei Raumrichtungen. Die extrakranialen Lipide führen dann zu keinen Störsignalen, da sie erst garnicht angeregt werden. Ein Nachteil stellt sicher die Tatsache dar, dass man auf rechteckige VOI beschränkt ist, was nicht unbedingt den anatomischen Gegebenheiten, vor allem des Gehirns, entspricht.

### 3.3.3 Sensitivität des Spectroscopic Imaging

Im Folgenden soll die Sensitivität eines SI-Experimentes mit jener einer Single-Voxel-Lokalisierungstechnik wie STEAM oder PRESS verglichen werden. Die Sensitivität eines Single-Voxel- (SV-) Experimentes ist allgemein gegeben durch

$$(SNR)_{SV} = cV_{SV}\sqrt{N_{A,SV}}, \tag{3.20}$$

wobei die Konstante c von Parametern wie Relaxation, spektraler Bandbreite und den Eigenschaften der Empfängerspule abhängen. Außerdem gehen auch spezielle Charakteristika der verwendeten Lokalisierungstechnik ein, wie beispielsweise die Tatsache, dass bei STEAM nur 50% des möglichen Signals

meßbar sind. $V_{SV}$ und $N_{A,SV}$ stehen für das lokalisierte Volumen bzw. die Anzahl der Experimentwiederholungen (Mittelungen). Bei einer Repetitionszeit $T_R$ des Experiments gilt für die gesamte Meß|zeit

$$T_{SV} = N_{A,SV} T_R. \tag{3.21}$$

Ein Faktor, der gut zum Vergleich unterschiedlicher Meßtechniken geeignet ist, ist beispielsweise das SNR pro Zeiteinheit [21]

$$P \equiv \left( \frac{SNR}{\sqrt{T}} \right). \tag{3.22}$$

Der sogenannte Performance-Parameter für SV-Lokalisierungstechniken $P_{SV}$ ergibt sich schließlich aus Kombination der Gln. 3.20–3.22 zu

$$P = \left( \frac{cV_{SV}}{\sqrt{T_R}} \right). \tag{3.23}$$

Die gleichen Betrachtungen sollen jetzt auf ein 4D-SI-Experiment, d.h. drei räumliche Dimensionen und eine spektrale Diomension, angewendet werden. Zur Akquisition eines solchen Datensatzes sind $N_1 \times N_2 \times N_3$ voneinander unabhängige Phasenkodierungs-Schemata entlang der drei orthogonalen Raumrichtungen x, y und z notwendig. Die nominale Voxelgröße $V_{SI}$ des SI-Datensatzes ergibt sich dann einfach durch Division des FOV („field-of-view") durch die Anzahl der Phasenkodierungsschritte, d.h.

$$V_{SI} = \frac{FOV_1}{N_1} \times \frac{FOV_2}{N_2} \times \frac{FOV_3}{N_3}. \tag{3.24}$$

Die Durchführung von Phasenkodierungsschritten ist gleichbedeutend mit Signalakkumulation wodurch sich das SNR berechnen läßt als

$$\begin{aligned} (SNR)_{SI} &= cV_{SI}\sqrt{N_1 N_2 N_3 N_{A,SI}} \\ &= \frac{cFOV_1 FOV_2 FOV_3}{\sqrt{N_1 N_2 N_3}} \sqrt{N_{A,SI}}. \end{aligned} \tag{3.25}$$

Die Gesamtmeßzeit des Experiments ergibt sich dann zu

$$T_{SI} = N_1 N_2 N_3 N_{A,SV} T_R, \tag{3.26}$$

womit für den Performance-Parameter des SI-Experiments folgt

$$P = \left( \frac{cV_{SI}}{\sqrt{T_R}} \right). \tag{3.27}$$

Für den theoretischen Fall von $V_{SV} = V_{SI}$ gilt, dass die SV-Lokalisierung und die SI-Technik die gleiche Effizienz hinsichtlich SNR pro Zeiteinheit zeigen. So sind beispielsweise 256 Mittelungen eines SV-Experiments von der Gesamtmeßzeit vergleichbar mit einem $16 \times 16$ 2D-SI-Experiment. In der Paxis sind allerdings die typischen Voxelgrößen der SV-Experimente (etwa 8 $cm^3$) und der SI-Experimente ($\leq$ 1 $cm^3$) nicht vergleichbar. Das $(SNR)_{SI}$ ist natürlich durch die kleineren Voxelvolumina des SI-Experimentes entsprechend niedriger. Auf der anderen Seite bietet die SI-Lokalisierung den großen Vorteil, dass eine räumliche Verteilung der Metaboliten bestimmt werden kann, wohingegen bei bei einem SV-Experiment die relative Metabolitenkonzentration[6] eines einzigen, verhältnimäßig großen Voxels bestimmt wird. Auf der anderen Seite ist es allerdings bei SI-Experimenten erforderlich, eine optimale $B_0$-Feldhomogenität (Shimm) über ein verglichen mit einem SV-Experiment großes Volumen zu erzielen. Da dies vor allem in anatomisch heterogenen Stukturen, d.h. Strukturen mit vielen Phasenübergängen, die zu Suszeptibilitätssprüngen führen (z.B. Temporallappen), nicht immer möglich ist, kommt es dadurch zu einer schlechteren Wasserunterdrückung, breiteren Linien und generell zu geringerer Sensitivität. Ein Problem, das für die SV-Technik weit weniger gravierend ist. Außerdem kommt es bei SI-Datensätzen durch die Point-Spread-Funktion (siehe Kap. 3.3.2) zu einer zusätzlichen Abnahme der Sensitivität.
Zusammenfassend kann man sagen, dass für die Wahl der Lokalisierungstechnik (SV- oder SI-Lokalisierung) vor allem die Fragestellung der Studie und die Art der zu untersuchenden Struktur entscheidend ist.

### 3.3.4 Hadamardkodierung

Alternativ zu dem bereits vorgestellten Spectroscopic Imaging, das auf Phasenkodierung basiert (auch als „Chemical Shift Imaging", CSI, bezeichnet), kann die im Zusammenhang mit NMR erstmals von Bolinger und Leigh [22, 23] vorgeschlagene Methode der Hadamardkodierung verwendet werden. Bei der transversalen Hadamardkodierung erfolgt eine schichtselektive Kodierung der Magnetisierung als $\pm M_y$ durch selektive 90°-Anregungspulse mit invertierter Phase in aufeinander folgenden Experimentdurchläufen. D.h. die relativen Phasen der Spins in den einzelnen Schichten sind entweder parallel oder antiparallel ausgerichtet, das entspricht einem Phasenwinkel von 0° bzw. 180° [24]. Diese Phasenwinkel von 0° bzw. 180° entsprechen den Werten +1 bzw. −1 in den Spalten der

[6]Die Bestimmung der absoluten Metabolitenkonzentration erfordert einigen Mehraufwand und wird in Kapitel 4.2 detailierter beschrieben.

Hadamard-Matrix. Mathematisch stellt eine Hadamardmatrix der Ordnung n eine n × n Matrix dar, wobei alle Einträge entweder +1 oder −1 sind. Für Hadamard-Matrizen gilt $HH^T = nI$, wobei $H^T$ für die transponierte Matrix von H, und I für die Identititätsmatrix der Ordnung n steht.

Beispiele für Hadamardmatrizen sind:

$$\begin{array}{cc} +1 & +1 \\ +1 & -1 \end{array} \qquad \begin{array}{cccc} -1 & +1 & +1 & +1 \\ +1 & -1 & +1 & +1 \\ +1 & +1 & -1 & +1 \\ +1 & +1 & +1 & -1 \end{array} \qquad \begin{array}{cccc} +1 & +1 & +1 & +1 \\ +1 & -1 & +1 & -1 \\ +1 & +1 & -1 & -1 \\ +1 & -1 & -1 & +1 \end{array}$$

Werden die Reihen und Spalten einer Hadamardmatrix permutiert oder eine beliebige Reihe oder Spalte mit -1 multipliziert, dann bleibt das Resultat wieder eine Hadamardmatrix. Dadurch ist es immer möglich, eine Hadamardmatrix so zu ordnen, daß in der ersten Spalte und in der ersten Reihe nur +1 steht. Man spricht dann von einer normalisierten Hadamardmatrix. Die Hadamardkodierung kann aber als optimale Ergänzung zu anderen Methoden wie der Phasenkodierungs-SI gesehen werden. So kann sie für eine Raumrichtung (z.B. z-Richtung) relativ leicht in eine bestehende 2D-

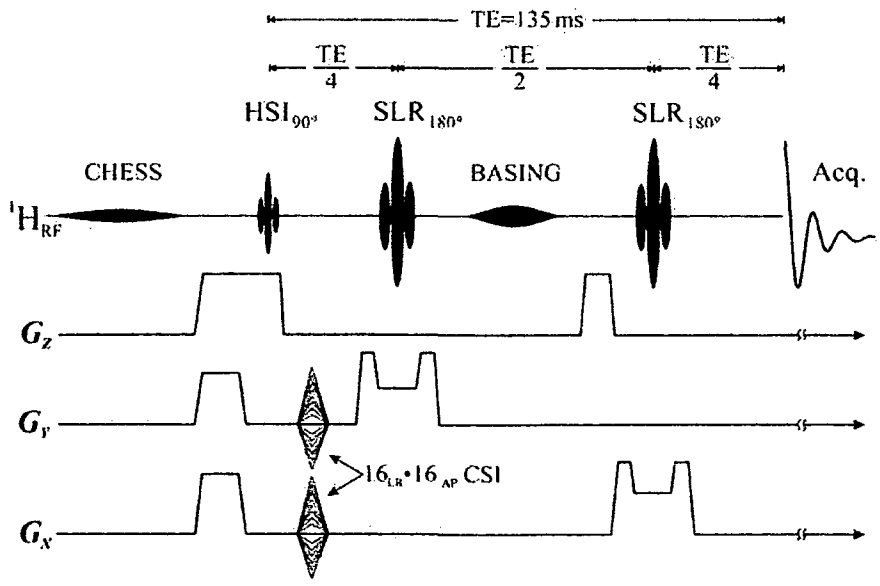



Abbildung 3.11: Beispiel einer Hybridsequenz aus 2D-CSI (16 × 16) mit PRESS-VOI-Selektion und 1D-Hadamardkodierung (90°-Anregungspuls).

CSI-Sequenz implementiert werden. Das Resultat ist, wie in Abb. 3.11 dargestellt, eine 3D-Hybridsequenz aus 2D-Phasenkodierungs-SI (2D-CSI) und 1D-Hadamardkodierung (1D-HSI).
Wird also beispielsweise eine Hadamardmatrix der 4.Ordnung[7] zur HF-Pulskodierung des 90°-Anregungspulses verwendet, dann werden im ersten Experimentdurchlauf die Spins aller vier Schichten parallel (in Phase) angeregt. D.h. nach Beendigung dieses ersten Experiments erhält man eine in z-Richtung unkodierte Magnetisierung, die sich aus den in Phase befindlichen Spins aller vier Schichten zusammensetzt. Erst durch Anwendung der drei weiteren Pulse und durch ein Additions- und Subtraktionsverfahren der Resultate der vier Experimente kann den verschiedenen Schichten deren Magnetisierung räumlich zugeordnet werden (siehe Abb. 3.12). Dieses Substraktions- bzw. Additionsverfahren um aus den vier akquirierten Signalen $S_1$ bis $S_4$ die vier Schichten $L_1$ bis $L_4$ rekonstruieren zu können, wie in Abb. 3.12 direkt aus den Profilen ersichtlich ist, hat folgende Form:

$$\begin{aligned} L_1 &= S_1 + S_2 + S_3 + S_4 \\ L_2 &= S_1 - S_2 + S_3 - S_4 \\ L_3 &= S_1 + S_2 - S_3 - S_4 \\ L_4 &= S_1 - S_2 - S_3 + S_4 \end{aligned}$$

Die Hadamard Kodierung bietet sich besonders bei einer geringen Zahl von Kodierschritten (N $\leq$ 8) an, da in diesem Fall bei Phasenkodierung die PSF eine extrem ungünstige Form annimmt. Bei der Hadamardkodierung tritt hingegen keine PSF auf.
In Abb. 3.12 sind die in den vier Experimenten verwendeten Pulsprofile (a-d) und die nach der Hadamardkodierung erhaltenen, sehr gut voneinander separierten Schichten (e) zu sehen.
Ein Nachteil der Hadamardkodierung ist, daß bei jeder Akquisition das gesamte zu messende Volumen (VOI) angeregt werden muß, wodurch hohe Pulsleistungen notwendig sind. Dadurch ist die HF-Belastung größer als bei anderen Methoden wie beispielsweise der „interleaved"-Anregung. In diesem Kontext ist aber als klarer Vorteil zu sehen, dass es bei einer Hadamardkodierung der Ordnung n zu einem Gewinn an SNR um den Faktor $\sqrt{n}$ bei gleicher Akquisitionszeit kommt. In unserem Beispiel einer Hadamardkodierung 4.Ordnung also um $\sqrt{4} = 2$.

[7]Durch Anwendung von transversaler Hadamardkodierung 4.Ordnung werden vier transversale Schichten gemessen.

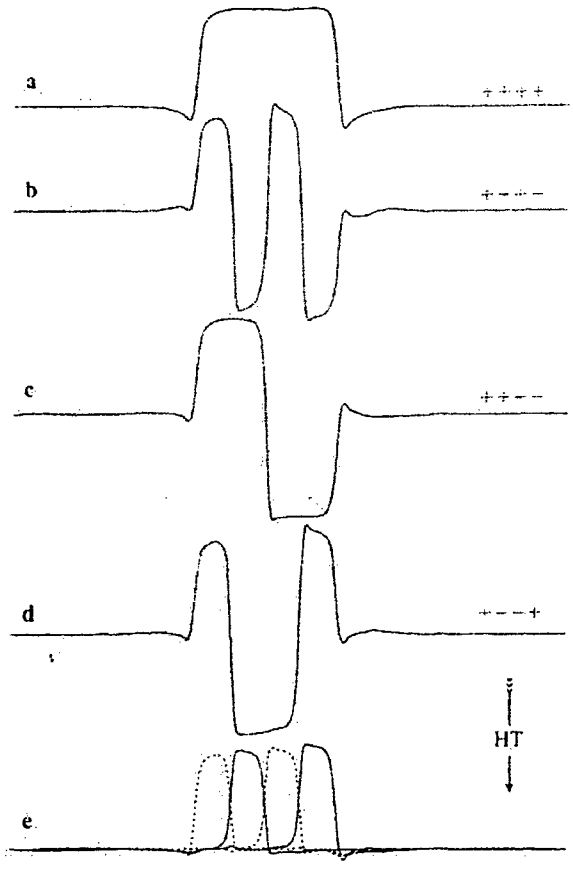



Abbildung 3.12: Pulsprofile einer Hadamardkodierung 4.Ordnung. a-d) Die in den vier Experimenten verwendeten Profile der Hadamardpulse und e) die nach Hadamardrekonstruktion erhaltenen (vier) Schichten (aus [25]).

### 3.3.5 Prozessieren und Darstellen von SI-Daten

Die multidimensionalen SI-Datensätze enthalten eine Fülle an spektroskopischer und räumlicher Information. Um diese optimal auswerten und beurteilen zu können, ist es wichtig, die Daten in geeigneter Weise zu prozessieren und darzustellen. Beides hängt aber entscheidend von der Fragestellung der Studie und der Art der zu analysierenden Daten ab.
Neben den in Kap. 3.3.2 beschriebenen k-Raum-Filterfunktionen stehen noch weitere Methoden zum Prozessieren von SI-Daten zu Verfügung. Genauer beschrieben werden sollen das räumliche „Zero-Filling" und das „Voxel-Shifting".

### Räumliches „Zero-Filling“

Mit dieser Processing-Methode ist es möglich, einen mit beispielsweise $16 \times 16$ Phasenkodierungsschritten aufgenommenen 2D-SI-Datensatz in einen $32 \times 32$ Datensatz umzuwandeln, die räumliche Auflösung also scheinbar zu verbessern. Dafür ist es notwendig, vor der räumlichen Fourier Transformation ausschließlich aus Nullen bestehende Zeitdomänenvektoren (FIDs) an den entsprechenden k-Raumkoordinaten einzufügen. Es muß nochmals betont werden, dass dadurch nur das Erscheinungsbild der SI-Daten verbessert wird, nicht aber die tatsächliche räumliche Auflösung oder die Auswirkung der Point-Spread-Funktion. Zero-Filling bringt also keinen zusätzlichen Informationsgehalt in den SI-Datensatz, macht die inhärent vorhandene Information aber besser sichtbar [26].

### „Voxel-Shifting“

Obwohl ein 2D-SI-Datensatz Information von hunderten Voxeln enthält, $(32 \times 32 = 1024)$ ist die räumliche Auflösung sehr oft ungenügend, wodurch Partialvolumen-Effekte nicht ignoriert werden können. Eine weitere Zunahme der räumlichen Auflösung scheitert an zu langen Meßzeiten und zu geringem SNR. Als Ausweg kann man den bereits gemessenen SI-Datensatz auf dazwischenliegende Voxelpositionen neu berechnen, wodurch die Voxelpositionen besser an die anatomischen Verhältnisse angepaßt werden können. Grundlage für diese Methode ist das sog. Shift-Theorem [12]: Die Fourier Transformation eines SI-Datensatzes $f(\mathbf{k_x}, t)$ ergibt den räumlich aufgelösten Datensatz aus FIDs oder Echos $F(\mathbf{x}, t)$. Diese räumlich aufgelösten, spektroskopischen Daten können durch Multiplikation des Originaldatensatzes vor der Fourier Transformation mit dem Faktor $e^{-i\mathbf{\Delta x k_x}}$ auf die dazwischenliegenden Positionen $\mathbf{x} + \mathbf{\Delta x}$ verschoben werden, d.h. es gilt

$$F(\mathbf{x} + \mathbf{\Delta x}, t) = FT\left(f(\mathbf{k_x}, t) e^{-i\mathbf{\Delta x k_x}}\right). \tag{3.28}$$

Dies wird als Shift-Theorem bezeichnet und kann natürlich auf drei Raumdimensionen erweitert werden [12].

### Darstellung von SI-Daten

Im Grunde zeigen SI-Daten die Merkmale von Bildgebungsdaten (MRI-Daten) und auch von Spektroskopiedaten (MRS-Daten). Daher bieten sie auch, je nachdem, worauf vermehrt das Augenmerk gelegt werden soll, eine breite Möglichkeit, die enthaltene Information darzustellen.

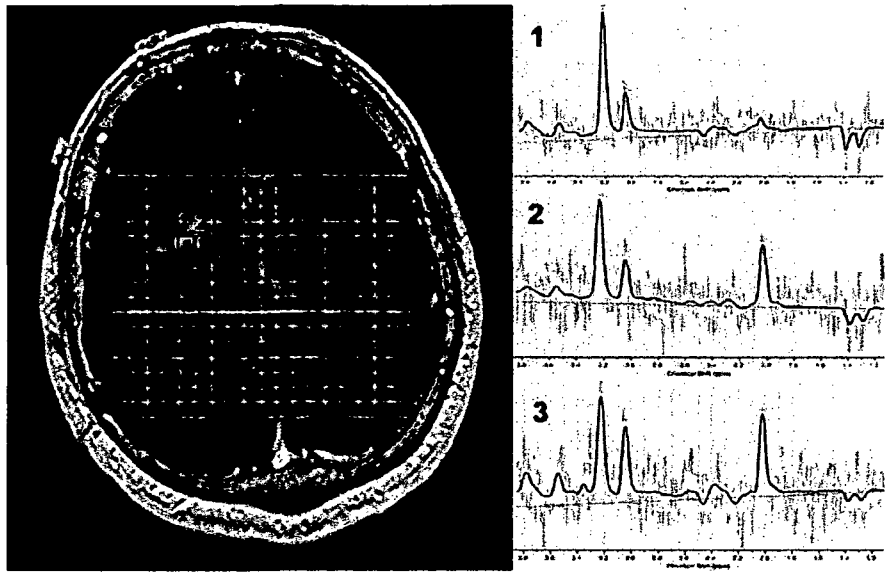



Abbildung 3.13: Spektroskopische Darstellung von SI-Daten durch Auswahl einiger besonders interessanter Spektren. Auf der linken Seite das anatomische Referenzbild ($T_2$-gewichtet) eines Hirntumor-Patienten (Oligoastrozytom II). Als pinkfärbige Überlagerung ist das VOI des 32 × 32 SI-Experimentes mit den einzelnen Voxelpositionen zu sehen. Zusätzlich schwarz markiert sind die besonders interessanten Voxelpositionen im Tumorzentrum (1), Übergangsbereich (2) und Tumorrand (3). Auf der rechten Seite sind die zu den Voxelpositionen 1–3 gehörigen Spektren nach Daten-Prozessierung mit dem spektralen Fitprogramm LCModel, die gut die schrittweise Abnahme der rechten bzw. Zunahme der linken Resonanzlinie zum Tumorzentrum hin zeigen (siehe Kap. 4.2).

Eine einfache Methode der Darstellung ist es, einige wenige, besonders interessante Spektren auszuwählen und diese mit Bezug zu ihrer Position in einem anatomischen Bild darzustellen (Abb. 3.13). Diese Methode ermöglicht die Visualisierung und gründliche Auswertung der spektralen Qualität und erlaubt es, selbst geringe Veränderungen in den einzelnen Spektren zu erkennen. Auf der anderen Seite ignoriert diese Art der Darstellung weitgehend die räumliche Information der SI-Daten.
Als Alternative kann man die Spektren aller Voxel des VOI eines SI-Datensatzes auf ein anatomisches Referenzbild überlagert darstellen (Abb. 3.14). Das erlaubt zwar die Auswertung möglicher Unterschiede oder Veränderungen der Spektren aller Voxel des VOI auf einmal, allerdings ist diese Form der Darstellung etwas zu komplex, um auf den ersten oder zwei-

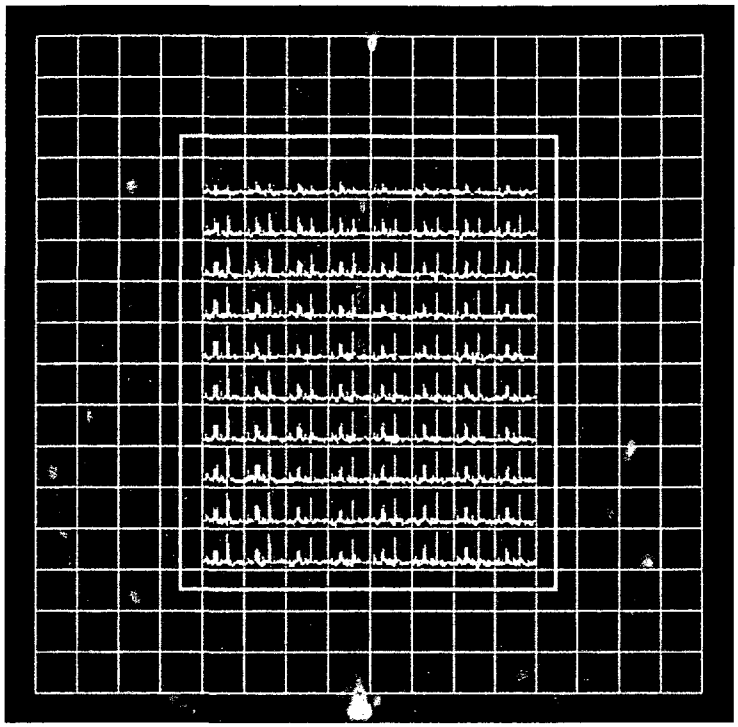


Abbildung 3.14: Spektroskopische Darstellung von SI-Daten durch 2D-Darstellung der Spektren des VOI. Anatomisches Referenzbild eines gesunden Probanden überlagert mit einer Matrix aus $8 \times 10$ Spektren des VOI (weißes Rechteck). Das gelbe Gitter markiert das FOV des $16 \times 16$ SI-Datensatzes.

ten Blick eine Aussage treffen zu können. Zudem ist die dargestellte spektrale Auflösung der Spektren kaum ausreichend, nahe nebeneinander liegende Resonanzlinien optisch zu trennen.
Am besten für klinische Fragestellungen ist die Darstellung der SI-Daten als sog. „Metabolic Maps" geeignet. Dabei integriert oder fittet man die interessanten Resonanzlinien in jedem Voxel des VOI und stellt die räumliche Verteilung der Signalintensitäten als Bild („Map") dar (Abb. 3.15).
Diese Methode liefert eine sehr anschauliche und relativ leicht interpretierbare Visualisierung der metabolischen Gegebenheiten. Allerdings ist die spektrale Qualität der einzelnen Voxeldaten nur durch Betrachten der Maps praktisch nicht zu beurteilen. Außerdem kommt es durch Inhomogenitäten im $B_0$-Feld zu einer relativen Verschiebung der Resonanzlinien von Voxel zu Voxel. Dies kann dazu führen, dass die Resonanzlinien nicht zur Gänze im für alle Voxel gleichen Integrationsintervall liegen und dadurch eine zu geringe Peakfläche bestimmt wird. Eine verbreitete Lösung des Problems ist es, eine

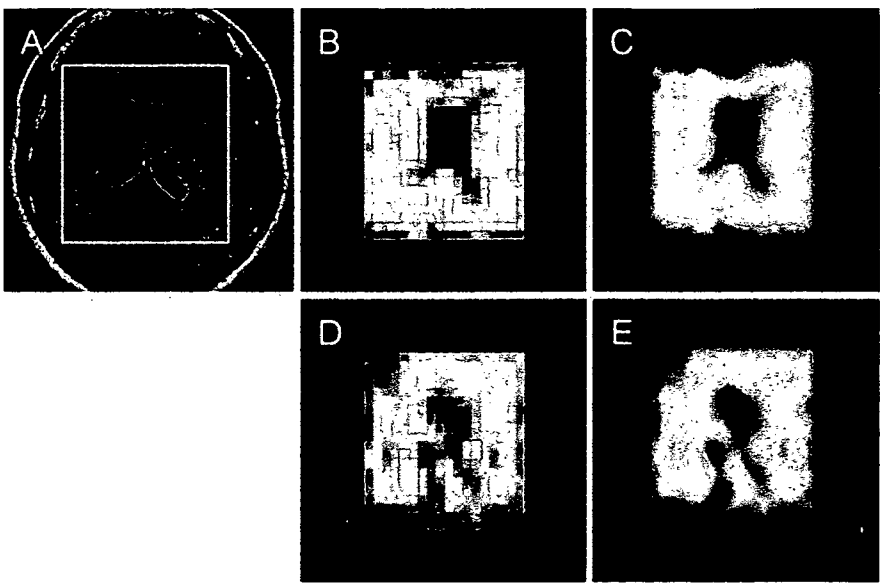



Abbildung 3.15: Bildliche Darstellung von SI-Daten durch Metabolic Maps. A) Anatomisches Referenzbild ($T_2$-gewichtet) eines gesunden Probanden mit gleichem FOV wie beim $32 \times 32$ SI-Experiment (das weiße Rechteck markiert das VOI). B) Nicht interpolierte und C) linear auf $256 \times 256$ Matrixgröße interpolierte „Metabolic Map" von N-Acetyl-Aspartat (NAA). D) Nicht interploierte und E) linear auf $256 \times 256$ Matrixgröße interpolierte „Metabolic Map" von Cholin (Cho). B) und D) zeigen die tatsächliche räumliche Auflösung, hingegen sind die Darstellungen in C) und E) für das menschliche Auge besser geeignet.

Skalierung der einzelnen Spektruen nach einer signalreichen Resonanzlinie (z.B. NAA im Gehirn) vorzunehmen.

# Kapitel 4

# In vivo $^1$H-MR-Spektroskopie

Der $^1$H-Kern (Proton) ist sowohl hinsichtlich seines großen gyromagnetischen Verhältnisses wie auch seiner hohen natürlichen Häufigkeit der sensitivste Kern der NMR. Außerdem ist Wasser die am häufigsten in vivo vorkommende $^1$H-Verbindung mit einer Konzentration von ~40 mol/l. Dieses starke Wassersignal wird in den bildgebenden MR-Verfahren (MRI) zur Erzeugung von Bildern verwendet, die das Wasser in seinen unterschiedlichen Konzentrationen und Bindungszuständen im Gewebe, und folglich die anatomische Struktur bzw. pathologische Veränderungen, wiederspiegeln. Auf der anderen Seite stellt dieses starke Wassersignal (und fallweise auch das Fettsignal) durch seinen störenden Einfluß auf die viel kleineren Metabolitenresonanzen ein Problem in der Proton-MR-Spektroskopie ($^1$H-MRS) dar. Die Konzentrationen der $^1$H-MRS-Metabolite bewegen sich im millimol-Bereich. Eine ausreichende Wasserunterdrückung, wie in Kap. 3.2 beschrieben, ist somit entscheidend für die Durchführung von $^1$H-MRS-Experimenten.
Grundsätzlich erlaubt die $^1$H-MRS die Detektion vieler wichtiger Metaboliten, wenn auch nur in relativ hohen Konzentrationen. Durch den schmalen Bereich der chemischen Verschiebung, in dem die Resonanzsignale der Metaboliten auftreten, kann allerdins nicht das volle Potential der $^1$H-MRS ausgenützt werden. Nachdem sich die chemische Verschiebung über einen Bereich von nur ~10 ppm erstreckt, überlappen sich viele Metaboliten-Resonanzen, wodurch eine Identifikation bzw. Quantifizierung erschwert wird.

## 4.1 $^1$H-MRS sichtbare Hirnmetabolite

Obwohl die bereits erwähnte Insensitivität der NMR die Detektion auf Verbindungen mit Konzentrationen größer ~1 mM beschränkt, weist ein $^1$H-MR-Spektrum die Resonanzlinien vieler verschiedener Metabolite auf.

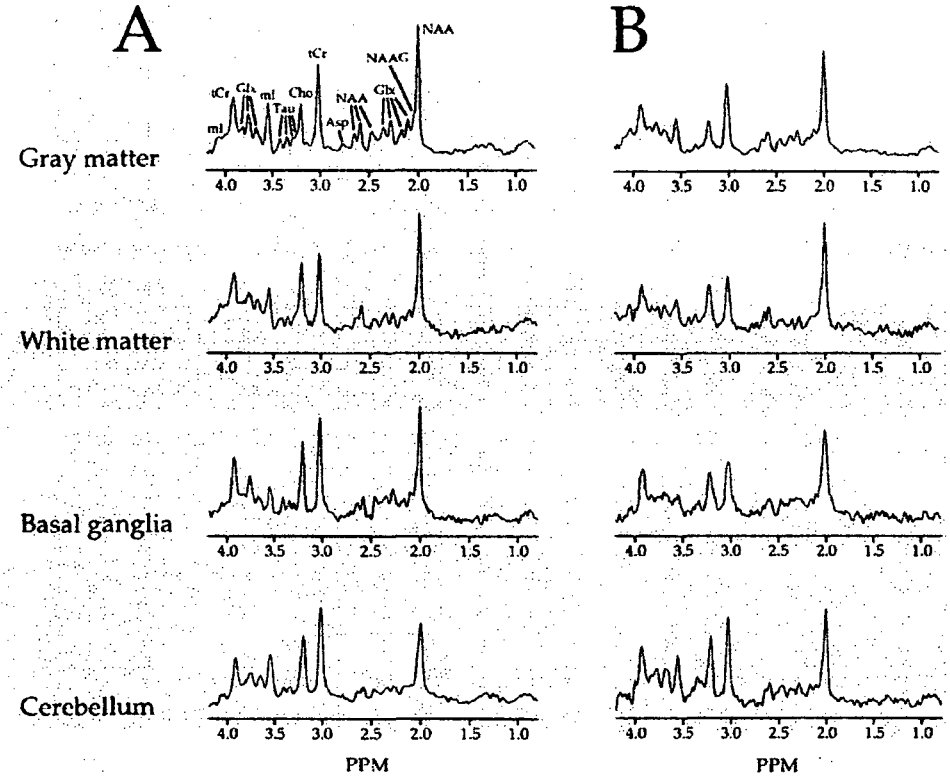



Abbildung 4.1: Typische $^1$H-MR-Spektren aus grauer und weißer Substanz (gray und white matter), aus den Basalganglien (basal ganglia) und aus dem Kleinhirn (cerebellum) des menschlichen Gehirns für zwei verschiedene Altersgruppen. Die Spektren wurden mit der STEAM-Lokalisationstechnik bei 2 Tesla ($T_R = 6s, T_E = 20ms, T_M = 30ms, NEX = 64$) akquiriert. Die Voxelvolumina bewegten sich zwischen 6.4ml und 18ml. A) zeigt die Spektren einer Kleinkindergruppe (1 bis 5 Jahre) und B) die Spektren einer Erwachsenengruppe (18 bis 29 Jahre). Die Abkürzungen stehen für: Aspartat (Asp), cholinhaltige Verbindungen (Cho), Glutamin/Glutamat (Glx), myo-Inositol (mI), N-Acetyl-Aspartat (NAA), N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (NAAG), Taurin (Tau) und Gesamt-Kreatin (tCr) (aus [12]).

So zeigt beispielsweise Abb. 4.1 die typischen Spektren aus grauer und weißer Substanz (gray und white matter), aus den Basalganglien (basal ganglia) und aus dem Kleinhirn (cerebellum) des menschlichen Gehirns für zwei verschiedene Altersgruppen. Es sind eindeutige Unterschiede zwischen den verschiedenen Strukturen des Gehirns beobachtbar, wie z.B. ein höheres Verhältnis von Cholin/Kreatin in weißer Substanz verglichen mit grauer Substanz. Sehr interessant zu beobachten ist auch die höhere spektrale Auflösung in den Spektren der Kleinkindergruppe (Abb. 4.1, linke Seite) im Vergleich zu den entsprechenden der Erwachsenengruppe (rechte Seite). Dieser Effekt, der am ausgeprägtesten in den Basalganglien auftritt, ist auf die höhere Beweglichkeit der Metabolite (längere Relaxationszeiten) bzw. einen höheren Eisengehalt im Gehirn von Erwachsenen zurückzuführen[1]. Die wichtigsten, mit in vivo $^1$H-MRS meßbaren Hirnmetabolite, auf deren NMR-Charakteristika im Folgenden näher eingegangen werden soll, sind N-Acetyl-Aspartat (NAA), Kreatin (Cr), Cholin (Cho) und Laktat. In Tab. 4.1 sind die chemischen Verschiebungen und die Kopplungkonstanten dieser Metabolite angeführt. Zusätzlich wird, vor allem wegen ihres störenden Einflusses auf die Spektren, kurz auf die Resonanzsignale der Makromoleküle und Lipide eingegangen.

## N-Acetyl-Aspartat

Die ausgeprägteste Resonanz in einem $^1$H-MR-Spektrum von normalem Hirngewebe stammt von der Methylgruppe des N-Acetyl-Aspartat (NAA) bei 2.02 ppm (Abbn. 4.1 und 4.2). Die anderen Protonen des NAA zeigen Resonanzen bei 2.49 pmm, 2.69 ppm und 4.39 ppm jeweils als Doppeldoubletts (dd). Durch die Tatsache, daß die Singulett-Resonanz bei 2.02 ppm keine Signalmodulationen als Funktion der Echozeit $T_E$ zeigt und die $T_2$-Relaxationszeit relativ lange ist, erscheint dieser Peak bei allen Echozeiten sehr ausgeprägt. Hingegen zeigen die anderen Resonanzen eine starke $T_E$-Abhängigkeit, wodurch sie in vivo kaum zu beobachten sind.
NAA ist ausschließlich im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisiert und spielt eine wichtige Rolle in der in vivo $^1$H-MRS als neuronaler Marker. Es wird davon ausgegangen, daß NAA nur in den Neuronen vorkommt [27]. Dies wird durch die Beobachtung einer abnehmenden Intensität des NAA-Signals bei Erkrankungen, die mit Neuronenverlust einhergehen (wie Hirntumore [28,29], Multiple Sklerose [30,31] oder chronische Verlaufsstadien eines

[1] Die $Fe^{3+}$-Ionen führen durch deren Paramagnetismus zu einer Erhöhung der Linienbreiten der Resonanzlinien.

**NMR-Charakteristika der wichtigsten Hirnmetabolite**

| Metabolit | Protonen-position | chem. Ver. [ppm] | Aufspalt-muster | Kopplungen | J [Hz] |
|---|---|---|---|---|---|
| Cholin | $CH_2$(C-1) | 4.05 | dd | 1-2 | — |
| | $CH_2$(C-2) | 3.54 | dd | 2-1 | — |
| | $CH_3$ | 3.22 | s | — | — |
| Kreatin | $CH_2$ | 3.93 | s | — | — |
| | $CH_3$ | 3.03 | s | — | — |
| Laktat | CH (C-2) | 4.11 | q | 2-3 | 7.3 |
| | $CH_3$ | 1.33 | d | 3-2 | 7.3 |
| NAA | $CH_3$ | 2.02 | s | — | — |
| | CH (C-3) | 4.39 | dd | $3\text{-}2_\beta$ | 9.9 |
| | | | | $3\text{-}2_{\beta'}$ | 3.9 |
| | $CH_\beta$(C-2) | 3.54 | dd | $2_\beta\text{-}2_{\beta'}$ | 15.6 |
| | | | | $2_\beta\text{-}3$ | 9.9 |
| | $CH_{\beta'}$(C-2) | 3.22 | dd | $2_{\beta'}\text{-}2_\beta$ | 15.6 |
| | | | | $2_{\beta'}\text{-}3$ | 3.9 |

Tabelle 4.1: Chemische Verschiebungen, Aufspaltungsmuster und Kopplungskonstanten der wichtigsten [1]-Hirnmetabolite. Die chemischen Verschiebungen sind relativ zu 3-(Trimethylsilyl)-1-Propan-Sulfonsäure bei 0,00 ppm. Für die Multiplizitäten gilt: Dublett (d), Quartett (q) und Doppeldublett (dd) (aus [12]).

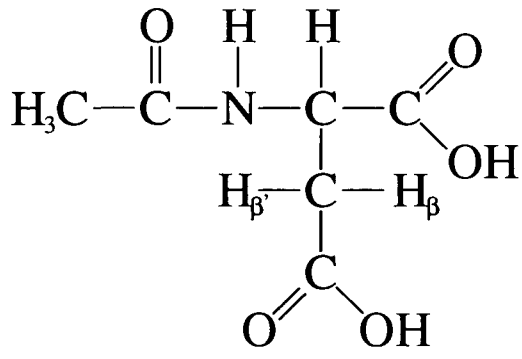



Abbildung 4.2: Chemische Struktur von N-Acetyl-Aspartat (NAA)

Schlaganfalls [32, 33]) untermauert. Die Konzentration von NAA variiert in den unterschiedlichen Hirnregionen [34–37]. Eine genaue Angabe der absoluten Metabolitkonzentrationen aller hier genauer beschriebenen Metabolite erfolgt in Kap. 4.2. Generell läßt sich zu der Singulett-Resonanz von NAA bei 2.02 ppm sagen, daß diese teilweise durch Resonanzen von Glutamat bei 2.04 ppm, $\gamma$-Amino-Buttersäure (GABA) bei 1.91 ppm und Makromolekülen unterlagert wird. Dies muß bei der Bestimmung der Absolutkonzentrationen berücksichtigt werden. Außerdem erscheinen Resonanzen von Metaboliten wie N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (NAAG), die vorwiegend in weißer Substanz vorkommen und ebenfalls eine N-Acetyl-Gruppe enthalten, auch im Bereich von 2 ppm im Spektrum. Daher ist es auch üblich, die Absolutkonzentration von Gesamt-NAA (total NAA, [tNAA]=[NAA]+[NAAG]) anzugeben.

## Kreatin/Phosphokreatin

Die $^1$H-MR-Spektren von normalem, Kreatinkinase enthaltendem Gewebe zeigen die Singulett-Resonanzen bei 3.03 ppm und 3.93 ppm der Methyl- bzw. Methylen-Protonen von Kreatin und Phosphokreatin. Diese Signale zeigen keine $T_E$-abhängige Modulation. Die chemische Struktur von Phosphokreatin ist in Abb. 4.3 zu sehen.
Da die Differenzen in der chemischen Verschiebung zwischen den korrespondierenden Protonen in Kreatin und Phosphokreatin viel geringer als die typischen in vivo Linienbreiten sind, können die beiden Metaboliten durch $^1$H-MRS nicht unterschieden werden. Dadurch werden die Kreatinresonanzen auch als Gesamt-Kreatin („total creatine", tCr) bezeichnet. Beide Metaboliten spielen eine wesentliche Rolle im Energiemetabolismus von Geweben [38, 39]. Durch ihr gemeinsames Auftreten als tCr-Resonanz und ihre dadurch relativ konstante Konzentration im gesunden Gewebe (zumindest im Erwachsenenalter) wird die Konzentration von tCr ([tCr]) häufig als in vivo Referenz zur Quantifizierung anderer Metabolite herangezogen [34]. Dabei ist aber Vorsicht geboten, da es einerseits durch Bindung von Kreatin an

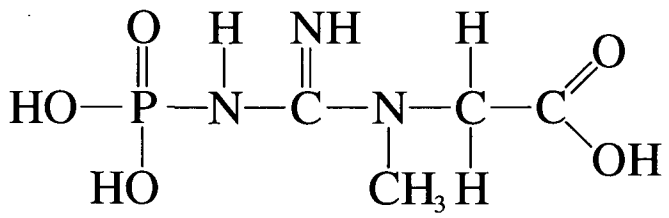



Abbildung 4.3: Chemische Struktur von Phosphokreatin

Makromoleküle zu sehr breiten und dadurch für die MRS „unsichtbaren“ Resonanzlinien kommt. Aber auch bei der Quantifizierung pathologischer Metabolitenveränderungen, wie beispielsweise Depression, kann nicht von einer konstanten tCr-Konzentration ausgegangen werden, da das zu irreführenden Ergebnissen führen kann [40]. Im Gehirn kommen Kreatin und Phosphokreatin sowohl in Neuronen wie auch in Gliazellen vor.

## Cholinhaltige Verbindungen

Obwohl Cholin normalerweise in wesentlich geringerer Konzentration als die bisher beschriebenen Metaboliten auftritt, zeigt es trotzdem ein starkes Resonanzsignal bei 3.22 ppm. Das ist auf die neun magnetisch äquivalenten Protonen der drei Methylgruppen (Abb. 4.4) zurückzuführen. Neben dem Singulett bei 3.22 ppm zeigt Cholin auch Resonanzen bei 3.54 ppm und 4.05 ppm, die beide als Doppeldubletts erscheinen. Diese Resonanzen weisen allerdings viel geringere Intensität als das Singulett bei 3.22 ppm auf. Da sie zudem von anderen Resonanzen überlagert sind, können sie in einem in vivo Spektrum nicht sepearat beobachtet werden. Zu dem Signal bei 3.22 ppm tragen die Resonanzen einer Reihe verschiedener Metaboliten bei, daher auch die Bezeichnung „cholinhaltige Verbindungen“. Im Gehirn tragen vor allem Phosphorylcholin (PC) und Glycerophosphorylcholin (GPC) zu dem Peak bei. Auch in diesem Fall sind die Linienbreiten bei der in vivo MRS wesentlich höher als die Unterschiede in der chemischen Verschiebung.
Cholinhaltige Verbindungen sind in die Synthese und den Abbau von Phospholipiden involviert und sind daher ein Marker für den Zellmembranzustand. In vielen Hirntumoren ist Cholin erhöht, da es einerseits zu Zellmembranwucherungen kommt [41, 42] und andererseits die Zellmembranen aufgeweicht werden, was wiederum die cholinhaltigen Verbindungen für die MRS „sichtbarer“ macht, weil die Moleküle beweglicher sind.

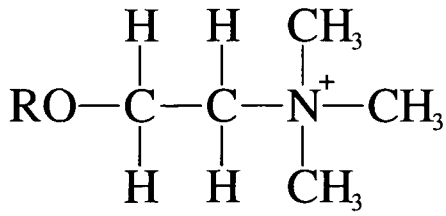


Abbildung 4.4: Chemische Struktur der Cholin-Gruppe

## Laktat

Die Aussicht, cerebrales Laktat zu messen, war eine der treibenden Kräfte zur Entwicklung von Sequenzen für die lokalisierte und wasserunterdrückte in vivo $^1$H-MRS. Das hängt mit der Tatsache zusammen, daß Laktat (Milchsäure) ein wichtiger metabolischer Marker für Gewebeischämie und Sauerstoffmangel ist [43–45]. So steigt die Laktat-Konzentration in Geweben mit aerobem Stoffwechsel wie Gehirn oder Muskel merklich an, falls sie auch nur für kurze Zeit einem Suerstoffmangel ausgesetzt werden. Abb. 4.5 zeigt die chemische Struktur von Laktat. Die drei Protonen der Methylgruppe zeigen ein Dublett bei 1.33 ppm, während das einzelne Methinproton als Quartett bei 4.11 ppm aufscheint. Die Kopplungskonstante beträgt 7.3 Hz. In den meisten in vivo Spektren ist das Quartett-Signal zumindest teilweise durch die Wasserunterdrückung ebenfalls unterdrückt. Das Dublett-Signal ist aber bei erhöhten cerebralen Laktatniveaus gut meßbar. Es ist aber eine sehr gute räumliche Lokalisation erforderlich, um Überlagerungen von extrakranialen Lipiden, die zwischen 0 und 2 ppm Resonanzsignale zeigen, zu unterdrücken. Bei der $^1$H-MRS von Hirntumoren kann sich die Detektion von Laktat durch mobile Lipide und/oder Lipidtröpfchen im Gewebe als sehr schwierig gestalten. Bei Echozeiten, die ein ungeradzahliges Vielfaches von $1/J$ sind, also $T_E = 1/J = 136ms$, erscheint das Laktat-Dublett negativ (invertiert) im Spektrum. Bei geradzahligen Vielfachen von $1/J$ positiv, dazwischen in verschiedenen Konstellationen (siehe Abb. 2.23).

## Makromoleküle und Lipide

Neben dem Vorteil eines eindeutig definierten und lokalisierten Volumens bietet die räumlich lokalisierte $^1$H-MRS auch den Vorteil, daß unerwünschte Signale von Lipid-Resonanzen (z.B. von extrakranialen Lipiden bei der MRS am Gehirn) eliminiert werden können. Trotzdem bietet der Fett-Metabolismus an sich ein interessantes Einsatzgebiet für die MRS. So ist beispielsweise die Freisetzung von freien Fettsäuren während und nach Ischämi-

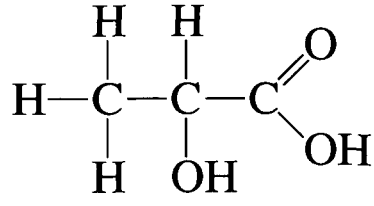



Abbildung 4.5: Chemische Struktur der Milchsäure, deren Salze als Laktate bezeichnet werden.

en und in bestimmten Hirntumorarten erwähnenswert [46]. Im Allgemeinen werden die Resonanzen von Lipiden und verschiedener Makromoleküle, die zwischen 0 und 2 ppm auftreten, allerdings als Störsignale angesehen. Durch Verwendung von räumlicher Lokalisation und ausreichend langen Echozeiten können sie zumeist ausreichend unterdrückt werden.

## 4.2 Absolutquantifizierung

Prinzipiell können die Spektren jedes MRS-Experiments zur Bestimmung der Absolutkonzentrationen der Metaboliten im untersuchten Gewebe herangezogen werden. Diese Möglichkeit ergibt sich aus der Tatsache, daß die Fläche unter einem Resonanzsignal (Peak) des Spektrums direkt proportional zur Konzentration des entsprechenden Metaboliten ist. Absolute Metabolitenkonzentrationen haben zum Unterschied von Verhältnissen von Peakflächen oder Peakhöhen verschiedener Metabolite den großen Vorteil, daß sie allgemein verwendbare Ergebnisse liefern, die einen direkten Vergleich anderer Meßmethoden und -techniken ermöglichen. Zudem erlauben sie auch, den zeitlichen Verlauf metabolischer Veränderungen zu verfolgen, ohne darauf vertrauen zu müssen, daß die Konzentration eines Referenzmetaboliten konstant bleibt. Die Bestimmung zuverlässiger Absolutkonzentrationen durch MRS ist aber ungleich schwieriger, da eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren das Endresultat beeinflussen können. Im Allgemeinen lassen sich alle Quantifizierungsstrategien auf die Verwendung einer Eichsubstanz bekannter Konzentration zur Referenzierung der Metabolitensignale zurückführen. Unterschiede in den Relaxationszeten $T_1$ und $T_2$, der Diffusion, den gyromagnetischen Verhältnissen, der Suszeptibilität, der räumlichen Position relativ zur Spule u.v.m. zwischen der Eichsubstanz und den Metaboliten müssen allerdings berücksichtigt werden.

### 4.2.1 Quantifizierungsstrategien

Im Wesentlichen gibt es zwei Ansätze zur Bestimmung von Absolutkonzentrationen bei der in vivo MRS. Die eine Methode verwendet ein als stabil angenommenes Resonanzsignal als interne Referenz. Bei der anderen wird das Resonanzsignal einer in einer Eichlösung befindlichen Referenzsubstanz bekannter Konzentration zur Kalibration herangezogen. Beide Strategien zeigen ihre spezifischen Vorzüge und Nachteile.

### Interne Referenz Methode

Bei der Methode der internen Referenz werden die zu quantifizierenden Peakflächen des gemessenen Spektrums mit jener einer internen Referenzsubstanz verglichen. Dabei wird davon ausgegangen, daß die Referenzsubstanz räumlich und zeitlich konstante Konzentrationen aufweist. Bei der $^1$H-MRS des Gehirns werden vor allem das (nicht unterdrückte) Wassersignal, das Gesamtkreatin- (tCr) und das NAA-Signal als interne Referenz herangezogen. Es ist aber jedenfalls zu berücksichtigen, daß die Konzentrationen dieser internen Referenzsubstanzen zum Teil erheblich variieren können. So ergeben sich Unterschiede bezüglich des untersuchten Hirnareales (z.B. graue und weiße Hirnsubstanz), bezüglich des Lebensalters der untersuchten Personen und natürlich im Verlauf verschiedener Stadien von Erkrankungen. Beispielsweise ist die Konzentration von NAA bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder in den meisten Hirntumoren erniedrigt. Die Probleme bei der Verwendung von Gesamtkreatin als Referenzsubstanz wurden bereits im vorigen Kapitel (Kap. 4.1) erörtert. Am besten geeignet als interne Referenzsubstanz ist der Wassergehalt des untersuchten Gewebes [47]. Es muß aber darauf geachtet werden, daß keine Partialvolumen-Effekte vor allem zur Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) der Ventrikel auftreten. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß beispielsweise der Wassergehalt in grauer und weißer Substanz unterschiedlich ist, sich diese Unterschiede aber eher marginal auswirken.

### Phantom-Replacement Technik

Bei dieser Methode wird die Quantifizierung durch Eichmessungen an zumeist kugelförmigen Testobjekten (Phantom), die wäßrige Lösungen aus einem oder einer Mischung relevanter Metaboliten enthalten, erreicht. Die Zusammensetzung dieser Kalibrationslösungen wird dabei möglichst entsprechend den Konzentrationen im zu untersuchenden Gewebe gewählt. Durch die Tatsache, daß die in vivo Messung und die Kalibrationsmessung in annähernd gleicher Weise durch die systematischen Fehler, wie $B_1$-Feldinhomogenitäten und Lokalisierungfehler, beeinflußt werden, hat man eine relativ robuste Methode zur Verfügung. Komplikationen können allerdings durch Unterschiede in der Spulenlast zwischen Gewebe/Organ und Phantom auftreten.

Tab. 4.2 gibt einen chronologischen Überblick über die bisher in der Literatur publizierten Absolutkonzentrationen der in der Tumorspektroskopie wichtigsten Metabolite in normaler Hirnsubstanz. Angegeben ist die untersuchte

| Referenz | Hirnregion | Methode | Meßtechnik | Cho | tCr | NAA | Einheit |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Frahm, J. [34] | okzipital | tCr int. std. | SV-MRS | 2.2 | 10.0 | 17.0 | mM/l |
| Michaelis, T. [48] | parietal | tCr int. std. | SV-MRS | 3.2 | 10.0 | 18.9 | mM/l |
| Henning, J. [49] | frontal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.5 \pm 0.8$ | $5.6 \pm 1.8$ | $8.4 \pm 1.6$ | mM/l |
| Henning, J. [49] | okzipital | ext. Phant. | SV-MRS | $1.3 \pm 0.4$ | $5.8 \pm 2.4$ | $10.4 \pm 2.7$ | mM/l |
| Henning, J. [49] | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.3 \pm 0.5$ | $5.3 \pm 2.5$ | $8.2 \pm 2.2$ | mM/l |
| Barker, P.B. [50] | frontal | int. Wasser | SV-MRS | $1.9 \pm 0.5$ | $10.6 \pm 1.3$ | $16.6 \pm 2.3$ | mM/kg ww |
| Christiansen, P. [47] | okzipital | int. Wasser | SV-MRS | $1.7 \pm 0.5$ | $7.6 \pm 1.4$ | $11.6 \pm 1.3$ | mM/kg ww |
| Michaelis, T. [41] | okzipital | ext. Phant. | SV-MRS | $1.8 \pm 0.3$ | $6.1 \pm 0.8$ | $8.8 \pm 1.0$ | mM/l |
| Kreis, R. [51] | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.6 \pm 0.1$ | $6.3 \pm 0.1$ | $8.8 \pm 0.2$ | mM/kg wet wt |
| Kreis, R. [51] | parietal | int. Wasser | SV-MRS | $2.4 \pm 0.1$ | $9.8 \pm 0.2$ | $13.6 \pm 0.3$ | mM/l |
| Kreis, R. [52] | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.3 \pm 0.1$ | $7.5 \pm 0.1$ | $8.9 \pm 0.2$ | mM/kg ww |
| Danielsen, E.R. [53] | okzipital | ext. Phant. | SV-MRS | $1.5 \pm 0.3$ | $6.5 \pm 0.9$ | $9.8 \pm 1.8$ | mM/kg ww |
| Soher, B.J. [54] | frontal WM | ext. Phant. | MRSI | $2.6 \pm 0.7$ | $9.5 \pm 3.4$ | $12.2 \pm 3.0$ | mM/l |
| Soher, B.J. [54] | frontal GM | ext. Phant. | MRSI | $1.7 \pm 0.6$ | $8.5 \pm 1.6$ | $10.3 \pm 2.0$ | mM/l |
| Soher, B.J. [55] | parietal | int. Wasser | SV-MRS | $2.0 \pm 0.5$ | $8.4 \pm 1.3$ | $12.6 \pm 1.8$ | mM/kg ww |
| Pouwels, P.J.W. [37]* | okzipital | ext. Phant. | SV-MRS | $1.6 \pm 0.2$ | $5.5 \pm 0.8$ | $7.8 \pm 0.9$ | mM/l |
| Keevil, S.F. [56] | parietal | int. Wasser | SV-MRS | $2.1 \pm 1.0$ | $7.0 \pm 3.9$ | $11.0 \pm 2.9$ | mM/l |
| Keevil, S.F. [56] | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.7 \pm 0.3$ | $5.1 \pm 1.2$ | $9.7 \pm 2.1$ | mM/l |
| Pouwels, P.J.W. [57]* | okzipital | ext. Phant. | SV-MRS | $1.6 \pm 0.2$ | $4.9 \pm 0.6$ | $8.2 \pm 0.7$ | mM/l |
| Hajek, M. [58]* | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.7 \pm 0.3$ | $5.9 \pm 1.4$ | $10.7 \pm 1.5$ | mM/l |
| Schirmer, T. [59]* | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $2.4 \pm 0.1$ | $7.9 \pm 0.5$ | $14.7 \pm 0.6$ | mM/l |
| Helms, T. [60]* | parietal | ext. Phant. | SV-MRS | $1.5 \pm 0.2$ | $5.4 \pm 0.5$ | $10.2 \pm 0.5$ | mM/l |
| McLean, M.A. [61]* | GM | ext. Phant. | MRSI | $1.1 \pm 0.3$ | $6.4 \pm 0.6$ | $8.8 \pm 0.3$ | mM/l |
| McLean, M.A. [61]* | WM | ext. Phant. | MRSI | $1.2 \pm 0.2$ | $3.8 \pm 0.4$ | $7.7 \pm 0.6$ | mM/l |
| Jacobs, M.A. [62] | okzipital | ext. Phant. | MRSI | $1.4 \pm 0.3$ | $5.3 \pm 1.3$ | $7.5 \pm 0.8$ | mM/l |
| Horska, A. [63] | parietal | ext. Phant. | MRSI | $1.9 \pm 0.5$ | $5.3 \pm 0.9$ | $8.0 \pm 1.2$ | mM/l |
| Chard, D.T. [64]* | GM und WM | ext. Phant. | MRSI | 1.20 | 4.78 | 6.62 | mM/l |
| Isobe, T. [65] | k.A. | int. Wasser | SV-MRS | $2.1 \pm 0.2$ | $7.7 \pm 0.4$ | $10.8 \pm 0.4$ | mM/kg ww |
| Howe, F.A. [66] | parietal WM | int. Wasser | SV-MRS | $1.7 \pm 0.2$ | $6.2 \pm 0.3$ | $10.1 \pm 0.6$ | mM/l |

Tabelle 4.2: Chronologische Auflistung der wichtigen Arbeiten über die verschiedenen Methoden zur Absolutquantifizierung. Angeführt sind die Ergebnisse für Cho, tCr und NAA, die Meßregionen, die Meßtechniken und die Einheiten der Absolutwerte. * Markiert Publikationen, in denen LCModel zur Absolutquantifizierung verwendet wurde.

Hirnregion (GM=graue Hirnsubstanz, WM=weiße Hirnsubstanz, k.A.=keine Angabe), die verwendete Quantifizierungsmethode (tCr=Gesamtkreatin als interner Standard, int. Wasser= nichtunterdrücktes Wasser als interner Standard, ext. Phant.=Phantom-Replacement Technik), die verwendete Meßtechnik (SV-MRS= Single-Voxel MR-Spektroskopie, MRSI=MR Spectroscopic Imaging) und die Einheit der Absolutkonzentrationen (mM/kg ww=mM/kg wet weight).

### 4.2.2 LCModel

Das benützerunabhängige spektrale Fitprogramm LCModel („Linear Combination of Model spectra") analysiert in vivo MR-Spektren als Linearkombination eines Basissatzes vollständiger Modellspektren, die sich aus in vitro Messungen an Metabolitenlösungen ergeben [67, 68].

Durch die Verwendung der gesamten in vitro Spektren statt einzelner Resonanzlinien (wie beispielsweise bei dem Fitalgorithmus VARPRO), hat LCModel den Vorteil, daß die gesamte Information des Spektrums für die Analyse herangezogen wird. Dies ist besonders hilfreich bei der Auswertung komplexer (z.B. mit kurzer Echozeit gemessener) Spektren, da die Genauigkeit des Fittings einer überlagerten Metabolitenresonanz an einer Position des Spektrums in direkter Beziehung zu anderen, nicht überlappten Resonanzen des selben Metaboliten steht.

Der für die LCModel-Analyse notwendige Basissatz von Modellspektren sollte mit der gleichen Pulssequenz wie die in vivo Messung durchgeführt werden. Dadurch kann die in den in vitro Modellspektren enthaltenen Informationen wie chemische Verschiebung, Amplitudenverhältnisse, Aufspaltmuster und J-Kopplung direkt für die Analyse der in vivo Spektren herangezogen werden (sog. „prior knowledge"-Technik). Außerdem haben Meßfehler wie z.B. durch „eddy-currents" (induzierte Wirbelströme) keinen Einfluß auf den Fitting-Prozeß. Zur Analyse der in vivo Spektren als Linearkombination von in vitro Spektren werden die Modellspektren hinsichtlich verschiedener Effekte modifiziert herangezogen. So führen beispielsweise $T_2$-Relaxation und $B_0$-Feldinhomogenitäten zu einer Verbreiterung der Resonanzlinien, oder es müssen Korrekturen der Basislinie und der Phase (erster und zweiter Ordnung) durchgeführt werden. Abb.4.6 zeigt ein typisches Beispiel einer LCModel-Analyse eines $^1$H-MRS Spektrums aus weißer Hirnsubstanz. Trotzdem müssen für eine genaue Bestimmung der Absolutkonzentrationen die Effekte der $T_1$- und/oder $T_2$-Relaxationszeiten berücksichtigt und gegebenenfalls mathematisch korregiert werden.

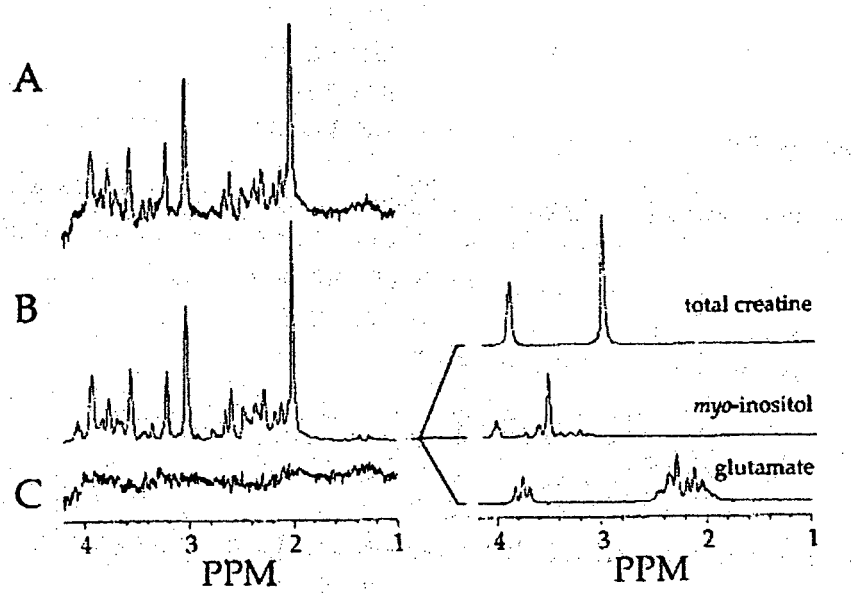



Abbildung 4.6: LCModel-Analyse eines $^1$H-MRS Spektrums ($T_R$ = 6000 $ms$, $T_E$ = 20 $ms$) aus weißer Hirnsubstanz. A) Das gemessene in vivo Spektrum wird als Linearkombination von 16 Modellspektren der einzelnen Metabolitenlösungen gefittet. B) Der gesamte LCModel-Fit gemeinsam mit den Modellspektren für Gesamtkreatin (total creatine), myo-Inositol und Glutamat. C) Differenz zwischen A) und B) = Residuum = Rauschen+Makromoleküle (aus [12]).

# Kapitel 5

# Hardware

Ein Teil der Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war die Optimierung und Auswertung spektroskopischer Methoden und deren Anwendung bei medizinischen Fragestellungen an einem 1.5 Tesla Ganzkörpertomographen sowohl zu Forschungszwecken als auch zur Unterstützung der klinischen Diagnose und Therapieplanung.

Parallel dazu bestand die Möglichkeit, die Vorteile eines Hochfeldgerätes, welches bei einer Feldstärke von 3.0 Tesla betrieben wird, für klinische Fragestellungen im Bezug auf in vivo Protonenspektroskopie zu untersuchen.

Naheliegend war daher auch, im Rahmen dieser Arbeit eine Studie zum qualitativen Vergleich zwischen dem klinischen 1.5 Tesla Routinegerät und dem 3 Tesla Forschungsgerät durchzuführen. Die technischen Daten der beiden verwendeten Gerätetypen werden im Folgenden vorgestellt.

## 5.1 Siemens MAGNETOM Sonata (1.5 Tesla)

Bei dem im Rahmen dieser Arbeit verwendeten MR-Gerät mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla handelte es sich um ein MAGNETOM Sonata (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland; siehe Abb. 5.1). Die Länge des Magneten beträgt 160 cm und der Innendurchmesser der Bohrung, inklusive der Verkleidung, 60 cm. Das Gradientensystem leistet eine maximale Gradientenstärke von 40 mT/m, die maximale „slew rate“ beträgt 200 T/m·s. Für alle beschriebenen Experimente wurde die Standardkopfspule von Siemens, eine „Head-Array“-Spule, verwendet.
Dieses MR-Gerät ist an der Neurochirurgischen Klinik des Kopfklinikums Er-

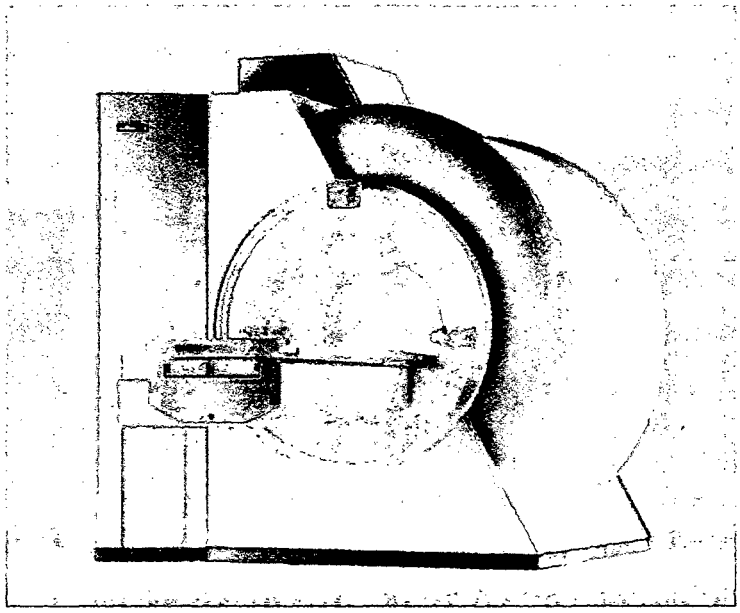


Abbildung 5.1: Der 1.5 T Siemens MAGNETOM Sonata MR-Scanner.

langen (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland) in einem Operationssaal intalliert.

## 5.2 Bruker Medspec 30/80-DBX Avance (3 Tesla)

Für die Untersuchungen am Hochfeldgerät stand ein 3 Tesla Ganzkörpersystem (Medspec 30/80, Bruker-Biospin, Ettlingen, Deutschland) zur Verfügung (siehe Abb. 5.2). Der passiv geschirmte Magnet (MAGNEX, Oxfordshire, UK) hat einen Innendurchmesser inklusive Verkleidung von 55 cm. Das MRI/MRS Gerät ist mit einem aktiv abgeschirmten Ganzkörpergradientensystem (BGA 55), das eine maximale Gradientenstärke von 45 mT/m in $< 280\mu s$ aufweist, ausgestattet. Der Steuerrechner (SGI-Indy Workstation) und die dazugehörige Software (ParaVision/XWinNMR) stammen ebenfalls von der Herstellerfirma. ParaVision dient zur Steuerung der Messung und zur Auswertung der Bilddatensätze. XWinNMR ist ein für die Spektroskopieauswertung entwickeltes Programm. Für die in vivo $^1$H-NMR Messungen wurde ein 27cm $^1$H-Resonator (Quadraturspule) (Seriennummer: T5020 /031) verwendet.

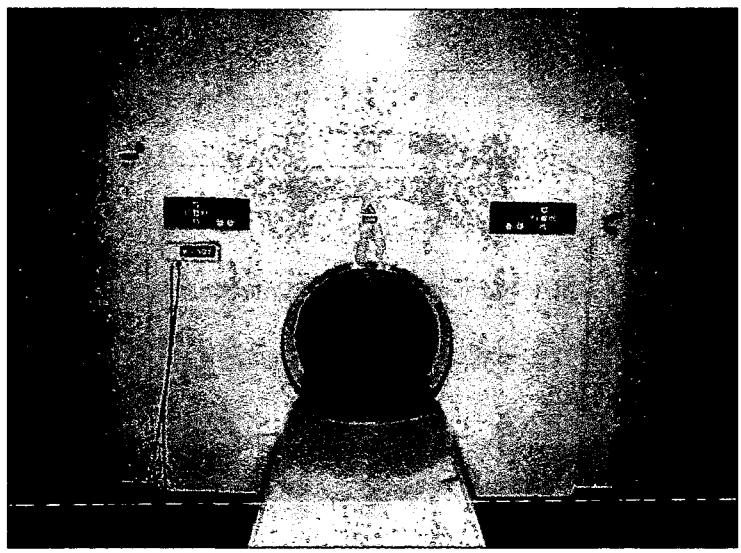


Abbildung 5.2: Der 3 T Bruker Medspec 30/80-DBX Avance MR-Scanner.

# Kapitel 6

# Studien zur Qualitätskontrolle

Bei der in vivo MR-Spektroskopie, wie auch bei anderen Meßtechniken, sind für die Akquisition aussagekräftigen Datenmaterials fundierte Kenntnisse bezüglich der verwendeten Gerätschaft und Methodik eine wesentliche Voraussetzung. Erst auf Grundlage dieser Erkenntnisse kann es an die konkrete Planung und Adaptierung der Meßmethode für die spezifische Fragestellung der (klinischen) Studie gehen. Wie Radlbauer et al. [69] in ihrer Publikation gezeigt haben, ist dafür die Durchführung entsprechender Vorstudien an Testobjekten (Phantomen) und Probanden erforderlich. Ebenso sind für intra- und interindividuelle Vergleiche der metabolischen Gegebenheiten im normalen (gesunden) Gewebe bzw. der durch Pathologien verursachten biochemischen Veränderungen laufende Kontrollmessungen erforderlich.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden die Ergebnisse dieser vorab durchgeführten Experimente zur MR-Scannerperformance vorgestellt. Des weiteren werden die Resultate der Untersuchungen zu Variabilität und Reproduzierbarkeit, bzw. die einer Vergleichsstudie zwischen den beiden Feldstärken (1.5 und 3 Tesla) präsentiert.

## 6.1 Studien zur Scannerperformance

### 6.1.1 Auflösungsstudien bei 1.5 Tesla

Ein Problem der in vivo MR-Spektroskopie am Gehirn ist die geringe Empfindlichkeit der Methode und die niedrigen Konzentrationen (im mM-Bereich) selbst der wichtigsten, NMR-sichtbaren Metaboliten wie NAA, Cr oder Cho. Zusätzlich müssen auch Einschränkungen bzgl. der Messzeiten, deren Dauer für die Patienten zumutbar sein muß, berücksichtigt werden.

Aus den genannten Gründen kamen beim Großteil der bis dato publizierten MRSI-Studien Voxelgrößen im Bereich von $\geq$ 1 $cm^3$ (bei Single-Voxel Studien etwa 8 $cm^3$) zum Einsatz. Im Gegensatz dazu liegen die üblichen Auflösungen bei der anatomischen Bildgebung bei ca. 1 $mm^3$ und bei der funktionellen Bildgebung bei ca. 50 $mm^3$.

Die Arbeitsgruppe um SJ Nelson [70] konnten in einer $^1$H-MRSI Auflösungs-Studie an Hirntumorpatienten zeigen, daß durch eine Erhöhung der räumlichen Auflösung pathologische Veränderungen, die oft nur auf einen kleinen Volumenbereich beschränkt sind, besser identifiziert werden können. Aufgrund ungenügender räumlicher Auflösung können pathologische, metabolische Veränderungen durch Anteile an gesundem Gewebe oder Zerebrospinalflüssigkeit („cerebrsopinal fluid", CSF) im Meßvolumen nur reduziert oder gar nicht erkennbar sein (Partial-Volumen Effekt). In dieser Publikation wird die Auflösungsgrenze bei 1.5 Tesla für Volumenspulen auf 0.5 $cm^3$ und für Oberflächenspulen oder Phased Array Spulen auf 0.1 bis 0.2 $cm^3$ abgeschätzt. Bei den Messungen am 1.5 Tesla MR-Gerät kam eine „Phased-Array" Spule, die die Standardausstattung darstellt, zum Einsatz. Der Nachteil von Oberflächenspulen ist in den $B_1$-Feldinhomogenitäten und dem starken Signalabfall mit steigendem Abstand von der Spule gegeben. Daher sind sie für Untersuchungen des gesamten Gehirns nicht verwendbar und die Anwendungsmöglichkeiten stark eingeschränkt (außer mit „Multi-Array" Spulen).

Gruber et al. [71] untersuchten in ihrer Studie die Abhängigkeit des SNR und der Linienbreite (FWHM) von der räumlichen Auflösung bei einer Feldstärke von 3 Tesla. Dabei variierten sie die nominale Voxelgröße von 0.094 bis 0.75 $cm^3$ und fanden als beachtliches Ergebnis, daß es durch Verbesserung der räumlichen Auflösung bei in vivo Messungen, nicht wie zu erwarten wäre, zu einer gleich starken Abnahme des SNR kommt. Es konnte gezeigt werden, daß es durch die gleichzeitige Verringerung der Linienbreite nur zu einem Verlust an SNR zwischen 44 und 60%, statt 100% kommt. Mit diesen hochaufgelösten MRSI-Messungen waren die Autoren in der Lage, an Anatomie und Pathologie angepasste Summenspektren zu erzeugen und dadurch die tatsächlichen metabolischen Gegebenheiten besser darzustellen. In einer Publikation von Ebel und Maudsley [72] wurde diese Verbesserung der spektralen Datenqualität durch Erhöhung der räumlichen Auflösung auch bei 1.5 Tesla gezeigt.

Allgemein kann man sagen, daß eine höhere räumliche Auflösung bei $^1$H-MRSI Experimenten zu einer besseren Differenzierung verschiedener anato-

mischer Strukturen in gesundem Hirngewebe und exakterer Abgrenzung von pathologischem Gewebe führt. Es ist also möglich sowohl die Sensitivität als auch Spezifität der Diagnose zu verbessern. Durch Steigerung und Anpassung der räumlichen Auflösung an relevante anatomische Strukturen des Gehirns (z. B.: Kortex, Basalganglien, Hippocampus, etc.) ergibt sich eine Vielzahl an klinischen Anwendungsmöglichkeiten.

### Material und Methoden

Für die Auflösungsstudien wurden MRSI-Messungen mit variabler räumlicher Auflösung an einem mit einer Metabolitenlösung befüllten Testobjekt und an einem Probanden durchgeführt. Es wurde bei beiden Versuchsserien die Standard-CSI-Sequenz verwendet, bei der die Wasserunterdrückung durch drei vorgeschaltete CHESS-Pulse und die Selektion des VOI („volume of interesst") durch ein PRESS-Anregungschema erreicht wird. Die Echozeit $T_E$ betrug bei allen Messungen 270 ms und die Repetitionszeit $T_R$=1600 ms. Die Akquisitionsgröße des FIDs betrug 1024 komplexe Punkte, die spektrale Bandbreite wurde mit 1000 Hz gewählt.

Das Testobjekt aus Plexiglas faßte ein Volumen von 2.6 l. Die Zusammensetzung der Pufferlösung, die als „Lösungsmittel" für die Metabolitenlösungen verwendet wurde, zeigt Tab. 6.1.
Es wurden die in der Tumorspektroskopie relevanten Metabolite N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Kreatin (Cr) und Laktat (Lac) gewählt. Zusätzlich sollte noch ein Metabolit, der eine Multiplettstruktur in einem $^1$H-NMR-Spektrum zeigt, in der Lösung enthalten sein, um konkretere Aussagen zur spektralen Auflösung treffen zu können. Die Wahl fiel auf Glutamin (Gln), da sich das $^1$H-NMR-Spektrum völlig aus gekoppelten Resonanzen zusammensetzt. Das komplexe Aufspaltungsmuster von Glutamin stammt von fünf Protonen, die als Doppeldubletts bei 3.74 ppm und Multipletts bei 2.04, 2.11 ppm und 2.35 ppm erscheinen. Die jeweiligen Konzentrationen der einzelnen Metabolite sind in Tab. 6.2 angeführt.

**Pufferlösung**

| Substanz | molare Masse [g/Mol] | Konzentration [mM/l] | [g/l] |
|---|---|---|---|
| $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ | 228.2 | 72 | 16.43 |
| $KH_2PO_4$ | 136.1 | 28 | 3.81 |
| HCOONa | 68.0 | 200 | 13.60 |

Tabelle 6.1: Zusammensetzung der Pufferlösung

**Metabolitenlösung („brain soup")**

| Metabolit | molare Masse [g/Mol] | Konzentration [mM/l] | [g/l] |
|---|---|---|---|
| NAA | 175.1 | 15.0 | 2.63 |
| Cr | 131.1 | 10.0 | 1.31 |
| Cho | 139.6 | 3.0 | 0.42 |
| Lac (Li-Salz) | 96.0 | 5.0 | 0.48 |
| Gln | 146.2 | 12.5 | 1.83 |

Tabelle 6.2: Zusammensetzung der Metabolitenlösung

Um eine Lagerung über längere Zeit zu ermöglichen, wurde 1 g/l $NaN_3$ zugesetzt[1].
Die verwendeten Meßparameter der Auflösungsstudie am Phantom bzw. der in vivo Auflösungsstudie, die an einem 36-jährigen Probanden durchgeführt wurde, können aus Tab.6.3 entnommen werden.
Nach der räumlichen 2D Fourier Transformation wurden die MRSI-Rohdatensätze ohne jegliche Headerinformation für die Datenanalyse mit dem frei erhältlichen Rekonstruktionsprogramm *csx* von P.B. Barker [62,73] prozeßiert. Die einzelnen FIDs wurden durch „zero filling" auf 2048 Datenpunkte verlängert und danach eine Fourier Transformation bzgl. der spektralen Dimension vorgenommen. Die Skalierung der Spektren wurde durch Festlegen der Position der NAA-Resonanz mit 2.02 ppm und nachfolgender Suszeptibilitätskorrektur erreicht. Zur Bestimmung des SNR wurde einerseits die Signalhöhe der signalstärksten Resonanzlinie, also das Signalmaximum des NAA-Singulett-Peaks, für jedes einzelne Voxel automatisch bestimmt. Das Rauschen der einzelnen Spektren wurde im metabolitensignalfreien Bereich von -1 bis -2 ppm berechnet. Das Rekonstruktionsprogramm csx berechnete schließlich das SNR automatisch nach folgender Formel [74]

$$SNR = \frac{Peakmaximum}{2 \times rms(Rauschen)}. \tag{6.1}$$

Die Funktion $rms(x)$ in Gl.6.1 steht für den Root-Mean-Square bzw. den quadratischen Mittelwert und bedeutet mathematisch für eine diskrete Verteilung von $N$ Werten $x_i$

[1] Außerdem wurde das Phantom, das auch bei der Variabilitätsstudie (siehe Kap.6.1.3) zum Einsatz kam, in den Zeitperioden zwischen zwei Messungen im Rahmen dieser Studie in einem Kühlschrank gelagert.

**Phantommessungen**

| FOV [cm] | CSI-Grid (LR × AP) | Schichtdicke [cm] | Voxelgröße [$cm^3$] |
|---|---|---|---|
| 16 × 16 | 16 × 16 | 1.0 | 1.00 |
| 14 × 14 | 16 × 16 | 1.0 | 0.77 |
| 24 × 24 | 32 × 32 | 0.9 | 0.51 |
| 22 × 22 | 32 × 32 | 0.7 | 0.33 |
| 18 × 18 | 32 × 32 | 0.7 | 0.22 |
| 16 × 16 | 32 × 32 | 0.5 | 0.13 |

**Probandenmessungen**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16 × 16 | 16 × 16 | 1.0 | 1.00 |
| 14 × 14 | 16 × 16 | 1.0 | 0.77 |
| 24 × 24 | 32 × 32 | 0.7 | 0.40 |
| 16 × 16 | 32 × 32 | 1.0 | 0.25 |

Tabelle 6.3: Meßparameter der Auflösungsstudien am Phantom und an einem Probanden. Die Abkürzungen bedeuten: FOV = Field of View, CSI-Grid = Anzahl der Phasenkodierungsschritte in Links-Rechts (LR) und Anterior-Posterior (AP) Richtung.

$$rms(x) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N} x_i^2}{N}}. \tag{6.2}$$

Die Bestimmung der Linienbreiten („full-with-at-half-maximum", FWHM) erfolgte ebenfalls automatisch durch das spektrale Datenprozessierungsprogramm. Auch für diesen Parameter wurden die NAA-Resonanzlinien herangezogen.

### Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der Auflösungsexperimente am Phantom bzgl. SNR und Linienbreite, in beiden Fällen an der NAA-Resonanzlinie bestimmt, sind in Abb.6.1 dargestellt. Den Verlauf beider Parameter in Abhängigkeit von der Ortsauflösung resultierend aus den in vivo Experimenten zeigt Abb.6.2. Für die einzelnen Auflösungen ergeben sich die einzelnen Meßpunkte in den Diagrammen durch Mittelung aller im VOI (PRESS-Box) enthaltener Voxel, die eine ausreichende spektrale Qualität gezeigt haben. D.h. Voxel am Rand der PRESS-Box oder jene, die bei der in vivo Messung beispielsweise in den

Ventrikeln lokalisiert waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Fehlerbalken zu den Meßpunkten repräsentieren die Standardabweichung.
Sowohl bei der Auflösungsstudie am Phantom wie auch am Probanden besteht ein linearer Zusammenhang zwischen SNR (Abbn.6.1 A und 6.2 A) bzw. Linienbreite (Abbn.6.1 B und 6.2 B) und räumlicher Auflösung.
Wie bereits von Gruber et al. [71] in einer Auflösungsstudie an vier Probanden bei 3 T gezeigt werden konnte, ist das Ausmaß des SNR-Verlustes wider Erwarten geringer als die Abnahme der Voxelvolumina. Nimmt man die Verringerung des Voxelvolumens zwischen zwei räumlichen Auflösungen mit 100% an, so ergibt sich beim Phantom-Experiment (bei 1.5 T) lediglich eine Veränderung des SNR von 85 bis 101% und bei den Messungen am Probanden ein SNR-Verlust von nur 62 bis 92%. Bei den in vivo Ergebnissen hat sich auch gezeigt, daß der SNR-Verlust mit zunehmender Verbesserung der räumlicher Auflösung immer geringer wird, daß es also akkumulativ zu einer relativen Zunahme des SNR kommt. Wie bereits weiter oben angegeben, ist dieser Effekt bei 3 T mit einem SNR-Verlust von nur 40 bis 60% noch ausgeprägter [71], was vor allem auf die Verwendung einer besseren Shim-Prozedur (FASTMAP [75] bei 3 T zurückzuführen ist. Trotzdem zeigen die Ergebnisse dieser Auflösungsstudien, daß auch an klinischen MR-Geräten bei 1.5 T, falls es die Fragestellung der Studie erforderlich macht, MRSI-Experimente mit hoher räumlicher Auflösung (nominelle Voxelgrößen in vivo von 0.25 $cm^3$) durchgeführt werden können.

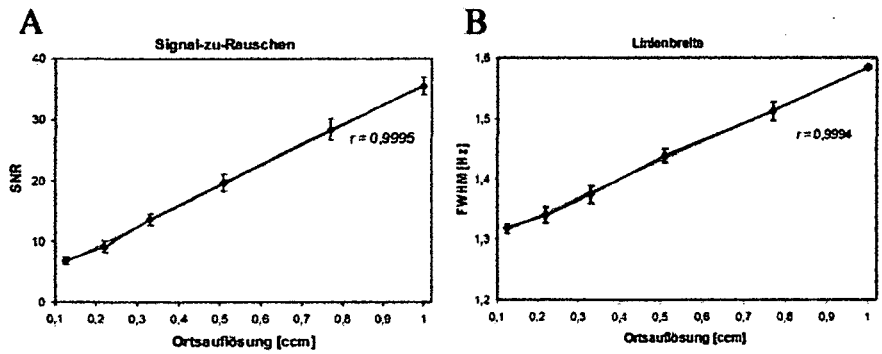



Abbildung 6.1: Ergebnisse der Auflösungsstudie am Phantom. A) Verlauf des Signal- zu-Rauschen (SNR) und B) der Linienbreite (FWHM) in Abhängigkeit von der Ortsauflösung. In beiden Diagrammen ist dem Verlauf der Meßwerte (in blau) das Ergebnis einer linearen Regression (schwarze Trennlinie) überlagert. Ebenfalls angeführt ist, als Maß für die Linearität, der Korrelationskoeffizient r.

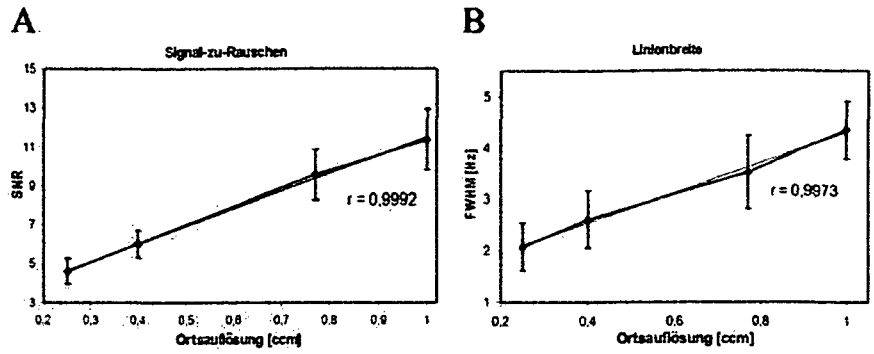



Abbildung 6.2: Ergebnisse der Auflösungsstudie am Probanden. A) Verlauf des Signal- zu-Rauschen (SNR) und B) der Linienbreite (FWHM) in Abhängigkeit von der Ortsauflösung. In beiden Diagrammen ist dem Verlauf der Meßwerte (in blau) das Ergebnis einer linearen Regression (schwarze Trennlinie) überlagert. Ebenfalls angeführt ist, als Maß für die Linearität, der Korrelationskoeffizient r.

### 6.1.2 Wirksamkeit des Hamming-Filters (1.5 Tesla)

Wie in Kapitel 3.3.2 ausgeführt, kann der durch die Point-Spread-Funktion (PSF) hervorgerufene Signalverlust durch Anwendung einer k-Raum-Filterfunktion zumindest räumlich begrenzt werden. Das klinische 1.5 T MR-Gerät (MAGNETOM Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) bietet die Möglichkeit der k-Raum-Filterung während der Datenakquisition. Hierbei kann, wie Abb. 6.3 zeigt, eine Hammingfunktion variabler Filterbreite von w=0 bis 100% des k-Raums frei gewählt werden.

#### Material und Methoden

Eine genaue Kenntnis der Wirksamkeit des Hamming-Filters und seiner unterschiedlichen Filterbreiten vor dem Einsatz in einer klinischen Studie war allerdings unbedingt notwendig. Daher wurden Testmessungen mit den Hamming-Filterbreiten w = 0%, 25%, 50%, 75% und 100% an dem bereits im vorherigen Abschnitt beschriebenen Phantom durchgeführt, um die Auswirkungen auf die räumliche und spektrale Dimension zu untersuchen. Die weiteren Parameter der MRSI-Experimente waren: ein 32 × 32 Phasenkodierungs-Schema über ein 24 cm × 24 cm FOV und eine Schichtdicke von 1 cm ergab eine nominelle Voxelgröße von 0.56 $cm^3$. Die Echozeit $T_E$ wurde mit 270 ms und die Repetitionszeit $T_R$ mit 1600 ms gewählt. Um die Auswirkungen der unterschiedlichen Hamming-Filterbreiten auf die räumliche Dimension zu bestimmen, wurde der Hintergrundkontrast $K_{HG}$ nach Vikhoff-Baaz et al. [76]

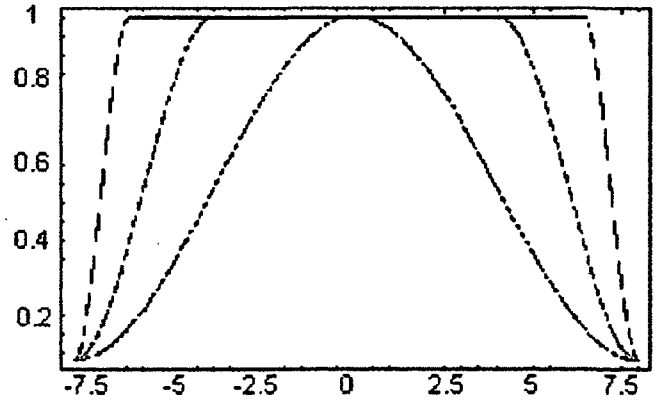



Abbildung 6.3: Profile der Hammingfunktion bei variabler Filterbreite w. Rote Kurve: w=100%, grüne Kurve: w=50% und blaue Kurve: w=20%.

durch folgende Gleichung berechnet

$$K_{HG} = \frac{MW_{VOI}}{MW_{HG}}, \tag{6.3}$$

wobei $MW_{VOI}$ für den Mittelwert des Signals im VOI (PRESS-Box) und $MW_{HG}$ für den Mittelwert des Signals außerhalb des VOIs steht. Die Auswirkungen auf die Frequenz-Domäne wurden durch Berechnung des SNR nach Gl. 6.1, durch Bestimmung der Linienbreite und durch Beurteilung der generellen Spektrenqualität erreicht. Die Auswertung wie auch die Berechnung der Metabolic Maps erfolgte wieder mit dem spektralen Datenrekonstruktionsprogramm csx. Die Berechnung der Metabolic Maps für NAA, Cr und Cho erfolgte durch Integration der entsprechenden Peakflächen für jedes Spektrum der einzelnen Voxeln. Die gewählten Integrationsintervalle (Frequenzbereiche) hierbei waren: NAA: 2.22-1.82 ppm, Cr: 3.14-2.94 ppm und Cho: 3.34-3.14 ppm. Durch lineare Interpolation auf eine 256 × 256 Matrix konnte die räumliche Verteilung der einzelnen Metabolite dargestellt werden.

### Ergebnisse und Diskussion

Die Auswirkungen des Hamming-Filters mit variablem Anteil am k-Raum sind in Abb. 6.4 dargestellt. Die berechnete Metabolic Map für NAA bei ausgeschaltetem Hamming-Filter (0%) zeigt Abb. 6.4 A, jene bei einer 50%-igen bzw. 100%-igen Abdeckung des abgetasteten k-Raums durch den Hammingfilter zeigen die Abbn. 6.4 B bzw. C.
Bei Vergleich dieser drei Abbildungen kann man klar die Erhöhung des Hintergrundkontrastes mit zunehmender Filterbreite erkennen. Diese Kon-

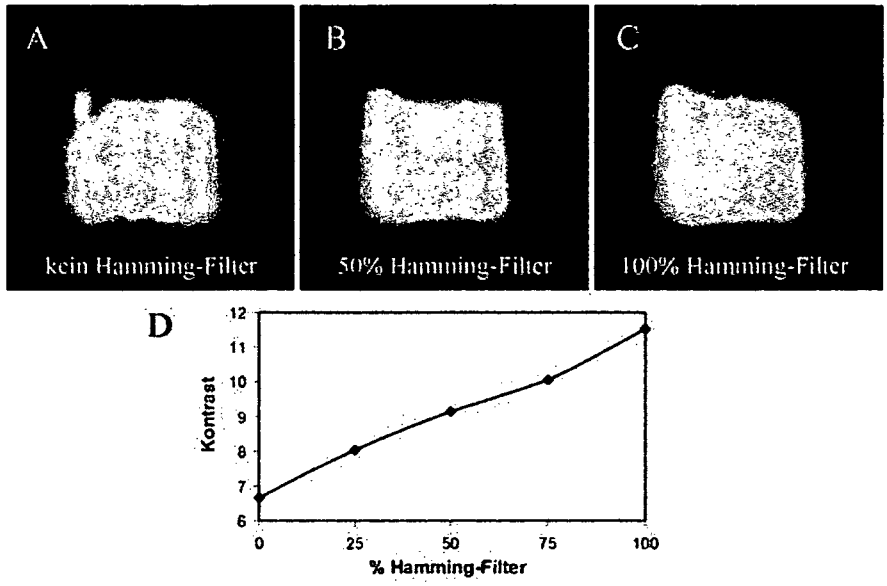



Abbildung 6.4: Auswirkungen unterschiedlicher Hamming-Filterbreiten auf die räumliche Auflösung. A) bis C) Metabolic Maps von NAA mit Hamming-Filterbreiten von 0%, 50% und 100% gemessen am mit Metaboliten gefüllten Testobjekt. D) Qualitativer Verlauf des Hintergrundkontrasts nach Gl. 6.3 in Abhängigkeit von der Hamming-Filterbreite als %-Anteil des k-Raums.

trastverbesserung kommt einerseits durch Unterdrücken des Rauschens außerhalb des VOIs und andererseits durch relative Erhöhung des Signals im VOI zustande. Eine rein qualitative Darstellung (daher wurde auf Angabe von Fehlerbalken verzichtet) des linearen Zusammenhanges zwischen Hintergrundkontrast und Filterbreite ist in Abb. 6.4 D zu sehen. Außerdem ist in den Abbn. 6.4 A bis C zu erkennen, daß es durch die Vergrößerung der Voxelvolumina bei gleichzeitiger Schwächung der Nebenmaxima der PSF zu einem Ausgleich der Signalunterschiede im VOI kommt. Das hängt mit der von Vikhoff-Baaz et al. [76] beschriebenen Abnahme des Kontrasts im VOI (= $\mathrm{Max}_{VOI}/\mathrm{Min}_{VOI}$) zusammen. Da in dem verwendeten homogenen Phantom keine räumlichen Strukturen unterschiedlicher Signalintensität enthalten waren, konnte der Kontrast im VOI und damit die Abnahme desselben nicht direkt berechnet werden.

In Abb. 6.5 sind die Auswirkungen des Hamming-Filters auf die Linienbreite der Resonanzlinien und auf die generelle Spektrenqualität dargestellt.
Das Spektrum in Abb. 6.5 A wurde ohne Hamming-Filter und jenes in Abb. 6.5 B mit einer Filterbreite von 100% k-Raumabdeckung gemessen.

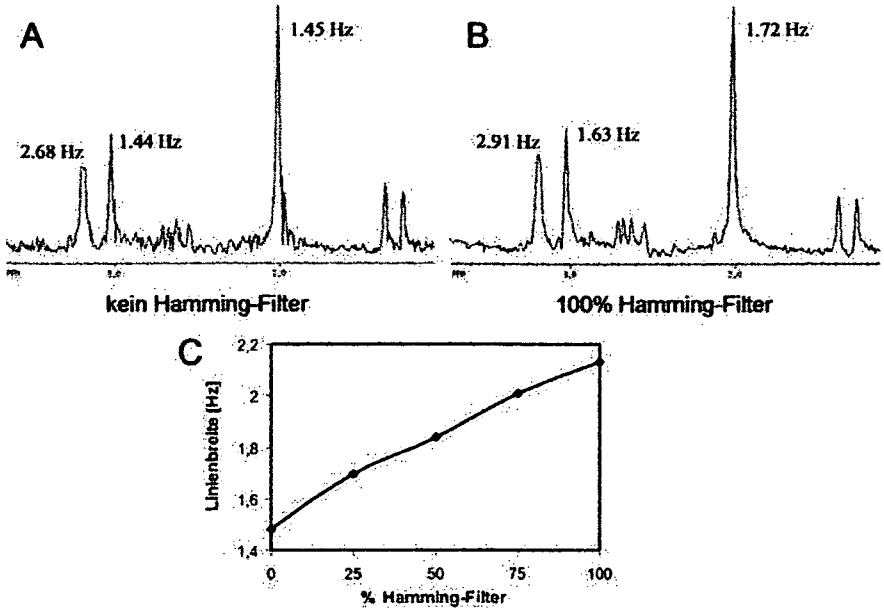



Abbildung 6.5: Auswirkungen unterschiedlicher Hamming-Filterbreiten auf die Linienbreite und die Spektrenqualität. Spektren, gemessen ohne Hamming-Filter (A) und mit einem Hamming-Filter mit voller (100%) k-Raumabdeckung (B). Die Position im Spektrum und die Linienbreiten für NAA, Cr und Cho bzw. die Positionen von Glutamin (Gln) und Laktat (Lac) im Spektrum sind markiert. C) zeigt den Verlauf der Linienbreite von NAA in Abbhängigkeit von der Filterbreite des Hamming-Filters.

Beide Spektren wurden mit einem exponentiellen Filter von 3 Hz in der Zeitdomäne (siehe Abb. 2.24 in Kapitel 2.12.2) prozessiert. Die Beschriftungen markieren die spektrale Position der in der untersuchten Testlösung enthaltenen Metabolite: Laktat (Lac), NAA, Glutamin (Gln), Kreatin (Cr) und Cholin (Cho). Für die Singulett-Resonanzen von NAA, Cr und Cho sind zusätzlich die Linienbreiten angeführt. Eindeutig erkennbar ist die Zunahme der Linienbreite bei gleichzeitiger Verbesserung der spektralen Qualität durch die Wirkung des Hammingfilters. So werden beispielsweise die vor allem an den rechten Flanken des NAA- und Cr-Peaks auftretenden Artefakte unterdrückt. Zudem wird auch die spektrale Auflösung, wie am Beispiel des Gln-Multipletts zu sehen ist, verbessert. Im Falle des Gln werden durch die Wirkung des Hammingfilter die einzelnen Resonanzlinien des Multipletts deutlich getrennt. Eine qualitative Darstellung des linearen Zusammenhanges zwischen Linienbreite von NAA (angegeben in Hz) und dem

%-Anteil des vom Hamming-Filter abgedeckten k-Raums ist in Abb. 6.5 C zu sehen. Auf eine Angabe der Fehlerbalken (Standardabweichung) wurde in diesem Fall wieder verzichtet. Für die Metabolite Cr und Cho wurden vergleichbare Ergebnisse gefunden.

Die Auswirkungen des Hammingfilters auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis sind in Abb. 6.6 erkennbar. Die Abbn. 6.6 A und B zeigen den Verlauf der Signalhöhe des NAA-Peaks bzw. des Rauschen im Bereich zwischen -1 ppm und -2 ppm berechnet nach Gl. 6.2. In beiden Fällen kommt es zu einer Abnahme bei Erhöhung der Filterbreite. Allerdings ist der Verlust an Signalhöhe, der mit der Erhöhung der Linienbreite in direktem Zusammenhang steht, wesentlich geringer als die Abnahme des Rauschens. Dies führt dazu, daß das SNR mit zunehmender Filterbreite linear ansteigt (Abb. 6.6 C), sodaß es zu einem ca. 60%-igen SNR-Gewinn bei 100% Hamming-Filter, im Vergleich zu keinem Filter, kommt. Gleichzeitig steigt die Linienbreite um ca. 40%. Damit ergibt sich jedenfalls eine signifikant verbesserte Datenqualität durch den Hamming-Filter, was sich auch positiv auf die Quantifizierung mittels LCModel auswirkt. Auch in diesem Fall waren die Ergebnisse für die Metabolite Cr und Cho vergleichbar.

### 6.1.3 Variabilitätsstudie bei 1.5 Tesla

Besonders im Rahmen von Studien, die sich über längere Zeitspannen erstrecken, sind zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit des akquirierten Datenmaterials laufende Kontrollmessungen erforderlich. Ohne diese begleitenden Testmessungen zur Qualitätskontrolle wäre jeglicher Vergleich von Metabolitenkonzentrationen mit der Unsicherheit einer möglichen Veränderung der Scannerperformance behaftet. Um diese Problematik zu entschärfen, wurden regelmäßig, einmal pro Monat über ein Jahr, MRSI-Experimente an dem bereits beschriebenen Testobjekt (Tab. 6.2) durchgeführt.

#### Material und Methoden

Die Parameter des verwendeten MRSI-Experimentes waren: Ein 16 × 16 Phasenkodierungs-Schema, ein FOV von 16 cm × 16 cm und eine Schichtdicke von 1 cm ergab eine nominelle Voxelgröße von 1.0 $cm^3$. Die Echozeit $T_E$ wurde mit 135 ms und die Repetitionszeit $T_R$ mit 1600 ms gewählt. Die geringere räumliche Auflösung wurde gewählt, um einerseits die erforderliche Meßzeit möglichst kurz zu halten und um andererseits Spektren mit hohem SNR zu akquirieren.

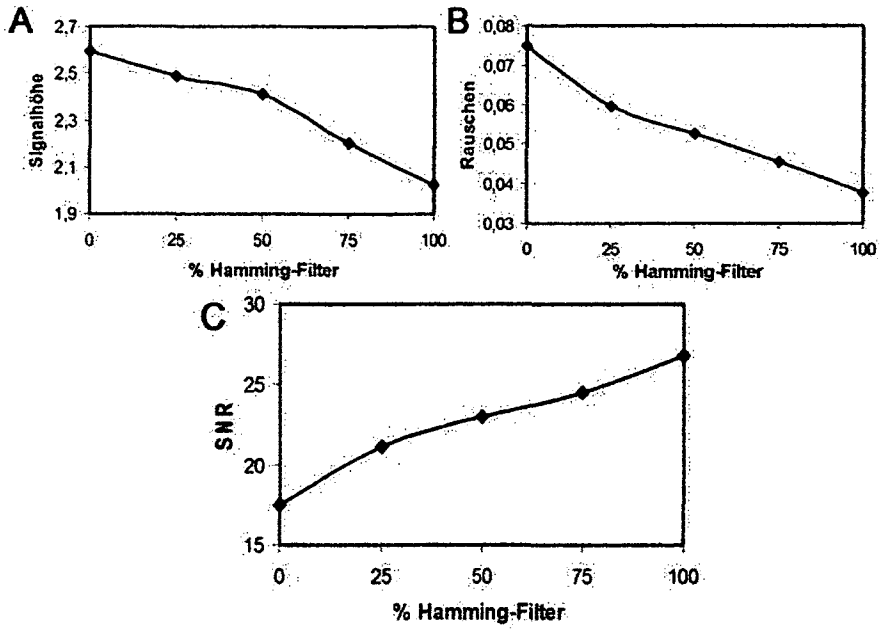



Abbildung 6.6: Auswirkungen unterschiedlicher Hamming-Filterbreiten auf das SNR. A) Signalhöhe des NAA-Peaks und B) Rauschen in Abhängigkeit von der Hamming-Filterbreite. C) Aus Signalhöhe und Rauschen resultierender Verlauf des SNR für NAA.

Die Auswertung dieser Phantomspektren des gesamten VOI erfolgte mit dem spektralen Fitprogramm LCModel (siehe Kapitel 4.2.2), das auch die Bestimmung von Absolutkonzentrationen erlaubt. Dafür ist es aber erforderlich, einen für das MR-Gerät spezifischen Kalibrationsfaktor zu bestimmen. Dies erfolgte durch Single-Voxel Messungen (PRESS) an Eichlösungen mit 5, 10, 20 und 50 mM/l NAA, die in Glaskugelphantomen von 300 ml Volumen gefüllt waren. Das Volumen des im Zentrum der Phantome lokalisierten PRESS-Voxels wurde mit $2 \times 2 \times 2$ cm$^3$ gewählt. Die weiteren Parameter waren: $T_E$=135 ms, $T_R$=2000 ms und 256 Mittelungen (Experimentwiederholungen). Die aus diesen Experimenten mit LCModel berechneten, unkalibrierten NAA-Konzentrationen wurden in einem Diagramm gegen die tatsächliche Metabolitenkonzentration aufgetragen und eine Linearregression durchgeführt. Die Steigung der Ausgleichsgeraden wurde als Kalibrationsfaktor für die Phantommessungen und für alle in vivo Studien bei 1.5 Tesla verwendet.
Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der in den 12 MRSI-Experimenten bestimmten Absolutkonzentrationen wurden alle Voxel des VOI, mit Ausnah-

me jener am Rand der PRESS-Box, für eine statistische Auswertung herangezogen. Es wurde der Vertrauensbereich der Reproduzierbarkeit mit einer statistischen Sicherheit von $P = 95\%$, $r_{95\%}$, nach der DINISO-Norm 5725 durch die Gleichung

$$r_{95\%} = 2.8 \times \sigma \tag{6.4}$$

bestimmt, wobei $\sigma$ für die Standardabweichung der einzelnen Meßwerte eines MRSI-Experimentes steht. Dieser Vertrauensbereich der Reproduzierbarkeit $r_{95\%}$ wurde mit den Differenzen zwischen den gemittelten Absolutwerten der 12 Meßtage verglichen. Damit die Reproduzierbarkeit dieser 12 MRSI-Experimentemit mit einer statistischen Sicherheit von $P = 95\%$ gewährleistet ist, müssen alle Differenzen kleiner als $r_{95\%}$ sein.

### Ergebnisse und Diskussion

Die Korrelation zwischen den mit LCModel berechneten, unkalibrierten NAA-Konzentrationen und den tatsächlichen NAA-Konzentrationen konnte wie zu erwarten war als annähernd exakt linear (r=0.999945) bestimmt werden. Die Regressionsanalyse ergab als Gleichung für die Ausgleichsgerade: y = 133.2x - 1.2, wobei x die durch LCModel berechnete NAA-Konzentration und y die tatsächliche NAA-Konzentration ist. Der Kalibrationsfaktor ergab sich folglich zu 133.2.
Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit für die Metabolite NAA, Cr und Cho sind in Tab. 6.4 aufgelistet. Die Variation der Absolutkonzentrationen war mit maximal 3.4% wesentlich geringer als die im Zuge der Fitroutine von LCModel berechneten Werte der prozentuellen Standardabweichung (%SD), die maximal 10% betrugen. Desweiteren waren alle Differenzen der Meßergebnisse aller 12 Tage kleiner als der Vertrauensbereich der Reproduzierbarkeit $r_{95\%}$, womit die Bedingung für die Reproduzierbarkeit der Meßmethode für diesen Zeitraum gewährleistet war.
In Abb. 6.7 ist der Zeitverlauf über 12 Monaten für die Absolutkonzentrationen der Metabolite NAA, Cr, und Cho angegeben. Die Fehlerbalken bei den Meßpunkten repräsentieren die Standardabweichung (SD) der Metabolitenwerte des jeweiligen Meßtages. Es ist ein leichter Drift zu niedrigeren Konzentrationswerten mit zunehmendem Verlauf der Studie zu erkennen, dieser kann auf einen möglichen Abbau der Metabolite in der Phantomlösung zurückzuführen sein.

| Metabolit | tats. Konz. [mM] | gemesserne Konz. [mM] | max. Differenz [mM] | $r_{95\%}$ |
|---|---|---|---|---|
| NAA | 15.0 | 14.7±0.2 (1.4%) | 0.53 | 0.57 |
| Cr | 10.0 | 9.9±0.2 (1.7%) | 0.45 | 0.48 |
| Cho | 3.0 | 3.0±0.1 (3.4%) | 0.26 | 0.28 |

Tabelle 6.4: Ergebnisse der Reproduzierbarkeitstests bei 1.5 T. Die gemessene Konzentration ist als MW±1SD (Prozent SD) angegeben. Die maximale Differenz ist die größte Differenz zwischen zwei Meßwerten aus allen 12 Messungen.

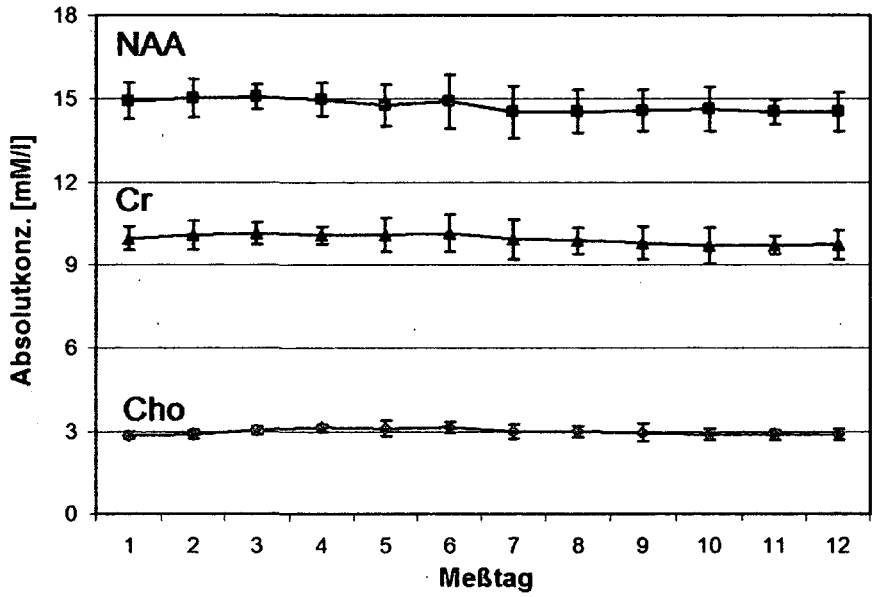



Abbildung 6.7: Variabilitätsstudie am Phantom bei 1.5 Tesla über 12 Monate. Angegeben sind die mittels LCModel bestimmten Absolutkonzentrationen der Metabolite NAA, Cr und Cho und die entsprechenden Standardabweichungen.

### 6.1.4 Variabilitätsstudie bei 3 Tesla

Ebenso wie beim 1.5 T MR-Gerät, wurde auch am 3 T MR-Gerät eine Variabilitätsstudie durchgeführt, um mögliche Veränderungen der Scannerperformance bestimmen zu können. Hierbei wurden in einem 14-Tage-Rhythmus über 7 Monate Testmessungen an einem mit einer Metabolitenlösung befüllten Glaskugelphantom durchgeführt.

#### Material und Methoden

Die Zusammensetzung der Metabolitenlösung war die gleiche wie sie bei 1.5 T verwendet wurde (Tab. 6.2). Das Volumen der Glaskugel betrug 2.3 l. Bei 3 T wurden im Rahmen der Variabilitätsstudie und den Vergleichstudien eine 3D-MRSI Hybridsequenz aus 2D-CSI und 1D-Hadamardkodierung (siehe Kapitel 3.3.4) verwendetet. Durch einen schichtselektiven 90°-Anregungspuls am Beginn der eigentlichen Sequenz erfolgte die Anregung einer 3 cm dicken Schichte in inferior-superior (IS) Richtung. Durch Hadamardkodierung 4.Ordnung dieses Pulses kam es zur Unterteilung dieser angeregten Schicht in 4 Unterschichten mit einer Schichtdicke von 0.75 cm. Dem Anregungspuls folgten zwei schichtselektive 180°-Shinnar-LeRoux-Pulse (SLR-Pulse). Da der SLR-Puls und der Hadamard-Puls patentrechtlich geschützt sind bzw. bis vor kurzem waren, stehen diese auf klinischen Routinegeräten nicht zur Verfügung. Zur Wasserunterdrückung wurden drei CHESS-Pulse vor der PRESS-Lokalisierung und ein zusätzlicher 180°-BASING-Puls zwischen den beiden Refokussierungspulsen geschalten. Der große Vorteil des BASING-Pulses liegt in der direkten Unterdrückung des geshimmten Wassersignals der gesamten PRESS-Box, was zu einer wesentlich besseren Wasserunterdrückung im gesamten VOI führt (siehe hierzu Abb. 6.11). Diese Wasserunterdrückungstechnik wird laut Siemens bei den Geräten dieser Firma erst mit dem nächsten Software-Update zur Verfügung stehen. Die weiteren Parameter des MRSI-Experimentes waren: 16 × 16 Phasenkodierungsschritte, ein FOV von 16 cm × 16 cm und die bereits erwähnte Schichtdicke von 0.75 cm ergab eine nominelle Voxelgröße von 0.75 $cm^3$. Auch in diesem Fall wurde die Echozeit $T_E$ mit 135 ms und die Repetitionszeit $T_R$ mit 1600 ms gewählt. Die Auswertung erfolgte wieder mit LCModel (siehe Kapitel 4.2.2). Die Bestimmung des MR-Gerät spezifischen Kalibrationsfaktor erfolgte durch Single-Voxel Messungen (PRESS) an einer Eichlösungen mit 50 mM/l NAA in einem Glaskugelphantomen von 300 ml Volumen. Das Volumen des PRESS-Voxels im Zentrum des Phantoms war 2 × 2 × 2 $cm^3$. Die weiteren Parameter der Kalibrationsmessung waren: $T_E$=135 ms, $T_R$=2000 ms und 128 Mittelungen. Der Kalibrationsfaktor errechnete sich nach Division

der tatsächliche Metabolitenkonzentration durch die mit LCModel berechnete, unkalibrierten NAA-Konzentration. Auch in diesem Fall wurde dieser für die Phantommessungen und für alle in vivo Studien bei 3 T verwendet.
Die Reproduzierbarkeit der Meßtechnik wurde beim 3 T MR-Gerät an 10 MRSI-Experimenten über 7 Monate untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte wie bei 1.5 T.

### Ergebnisse und Diskussion

Der Kalibrationsfaktor für das 3 T MR-Gerät ergab sich zu 161.8. Die Ergebnisse bzgl. Reproduzierbarkeit bei 3 T für die Metabolite NAA, Cr und Cho sind in Tab. 6.5 aufgelistet.
Die Variation der Absolutkonzentrationen war mit maximal 2% zum einen wieder wesentlich geringer als die von LCModel berechneten Werte der prozentuellen Standardabweichung (%SD), zum anderen waren sie aber auch für alle drei Metaboliten geringer als bei der Variabilitätsstudie bei 1.5 T. Für die Metabolite NAA und Cho waren alle Differenzen der Meßergebnisse aller 10 Messungen kleiner bzw. gleich dem Vertrauensbereich der Reproduzierbarkeit $r_{95\%}$, womit die Bedingung für die Reproduzierbarkeit der Meßmethode für diesen Zeitraum gewährleistet war. Für Cr war diese Bedingung aufgrund einer größeren maximalen Differenz nicht erfüllt.
In Abb. 6.8 ist die Variabilität der Absolutkonzentrationen der Metabolite NAA, Cr, und Cho über 7 Monaten bei 3 T angegeben. Die Fehlerbalken bei den Meßpunkten stehen wieder für die Standardabweichung der Metabolitenwerte des jeweiligen Meßtages. Im Gegensatz zu den Verlaufsmessungen bei 1.5 T ergab sich keine Drift, was auf stabile Metabolitkonzentrationen über 7 Monate schließen läßt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Variabilitätsstudien bei 1.5 und 3 T eine gute Reproduzierbarkeit der Meßmethode gezeigt haben, zumal der

| Metabolit | tats. Konz. [mM] | gemesserne Konz. [mM] | max. Differenz [mM] | $r_{95\%}$ |
|---|---|---|---|---|
| NAA | 15.0 | 14.9±0.1 (0.4%) | 0.16 | 0.17 |
| Cr | 10.0 | 10.1±0.1 (0.8%) | 0.25 | 0.22 |
| Cho | 3.0 | 3.1±0.1 (2.0%) | 0.17 | 0.17 |

Tabelle 6.5: Ergebnisse der Reproduzierbarkeitstests bei 3 T. Die gemessene Konzentration ist als MW±1SD (Prozent SD) angegeben. Die maximale Differenz ist die größte Differenz zwischen zwei Meßwerten aus allen 10 Messungen.

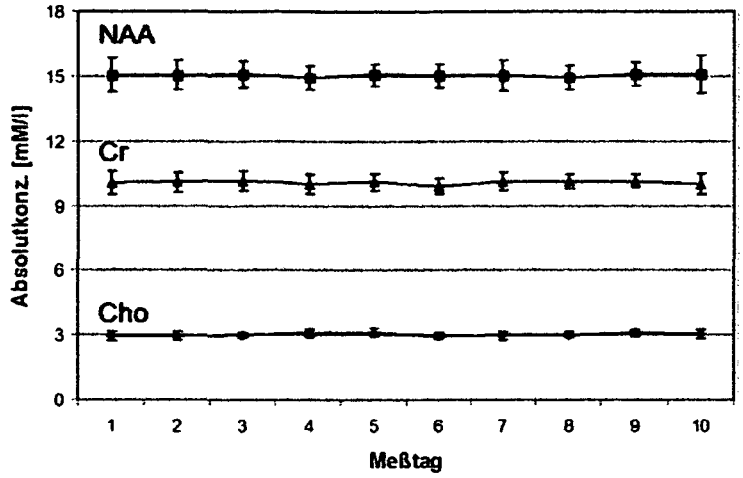



Abbildung 6.8: Variabilitätsstudie am Phantom bei 3 T über 7 Monate. Angegeben sind die mittels LCModel bestimmten Absolutkonzentrationen der Metabolite NAA, Cr und Cho und die entsprechenden Standardabweichungen.

hiefür verwendete statistische Test nach Gl. 6.4 normalerweise auf die wesentlich empfindlicheren Meßmethoden der chemischen Analytik angewendet werden. Beim Vergleich der Resultate bei 1.5 und 3 T zeigt sich eine höhere Stabilität, d.h. geringere Standardabweichung, der gemessenen Absolutkonzentrationen an den einzelnen Meßtagen bei 3 T. Auch über den gesamten Zeitrahmen von 12 Monaten (12 Messungen) bei 1.5 T bzw. 7 Monate (10 Messungen) bei 3 T zeigt die höhere Feldstärke eine bessere Stabilität. Das kann auf die ausgereiftere Meßtechnik, die am Hochfeldgerät zum Einsatz kam, zurückgeführt werden. Weitergehende Vergleiche der beiden Feldstärken folgen unten.

## 6.2 Vergleich 1.5 T versus 3 T

Die Studien zur Untersuchung der Scannerperformance am 3 T MR-Gerät wurden von Mag. Dr. Stephan Gruber (Kompetenzzentrum Hochfeld-MR, Medizinische Universität Wien) im Rahmen seiner Doktorarbeit durchgeführt und sollen hier vor allem zu Vergleichszwecken angeführt werden. Da diese bis vor kurzem rein zu Forschungszwecken verwendeten Hochfeldgeräte jetzt auch in der klinischen Routine zunehmend zum Einsatz kommen, war es interessant, durch Vergleich mit einem klinischen Standardgerät die Vorteile der höheren Feldstärke für die in vivo MR-Spektroskopie herauszuarbeiten.

Aufgrund der Unterschiede der Meßtechniken der beiden Feldstärken, in Kapitel 6.1.4 wurde bereits darauf eingegangen, ist allerdings nur zum Teil ein qualitativer Vergleich sinnvoll.

### 6.2.1 Vergleichstudie am Phantom

#### Material und Methoden

Für die Vergleichstudie am Phantom wurden MRSI-Experimente an den bereits beschriebenen Testobjekten durchgeführt, die beide mit der gleichen Metabolitenlösung (Tab. 6.2) befüllt waren. Die verwendeten Sequenzen waren jene wie bereits weiter oben beschrieben. Die räumliche Auflösung war bei beiden Feldstärken mit einer nominalen Voxelgröße von 0.33 $cm^3$ gleich gewählt, wurde aber durch unterschiedliche Parameter erreicht (Tab. 6.2).
Die Messungen bei 1.5 T erfolgten ohne Hamming-Filter, jene bei 3 T mit Hadamardkodierung und BASING-Wasserunterdrückung. Bei beiden Feldstärken war die Echozeit $T_E$=135 ms und die Repetitionszeit $T_R$=1600 ms. Die Berechnungen der Linienbreiten, des SNR und der Map des nichtunterdrückten Wassers erfolgte wie bereits beschrieben mit dem spektralen Datenrekonstruktionsprogramm csx.

#### Ergebnisse und Diskussion

Die Abb. 6.9 A und B zeigen die am NAA-Peak bestimmten Verteilungen der Linienbreiten über das VOI (PRESS-Box) bei 1.5 T bzw. 3 T. In diesen Graustufenbildern erscheinen niedrige Werte in hell und entsprechen engeren Resonanzlinien, breite Resonanzlinien sind dunkel dargestellt.
Der Wertebereich der Linienbreiten-Maps in den Abbn. 6.9 A und B erstreckt sich von 0.9 bis 5.9 Hz.

| FOV [cm] | CSI-Grid (LR × AP) | Schichtdicke [cm] | Voxelgröße [$cm^3$] |
|---|---|---|---|
| **1.5 T-Phantommessungen** | | | |
| 22 × 22 | 32 × 32 | 0.7 | 0.33 |
| **3 T-Phantommessungen** | | | |
| 16 × 16 | 24 × 24 | 0.75 | 0.33 |

Tabelle 6.6: Meßparameter der Auflösungsstudien am Phantom und an einem Probanden. Die Abkürzungen bedeuten: FOV = Field of View, CSI-Grid = Anzahl der Phasenkodierungsschritte in Links-Rechts (LR) und Anterior-Posterior (AP) Richtung.

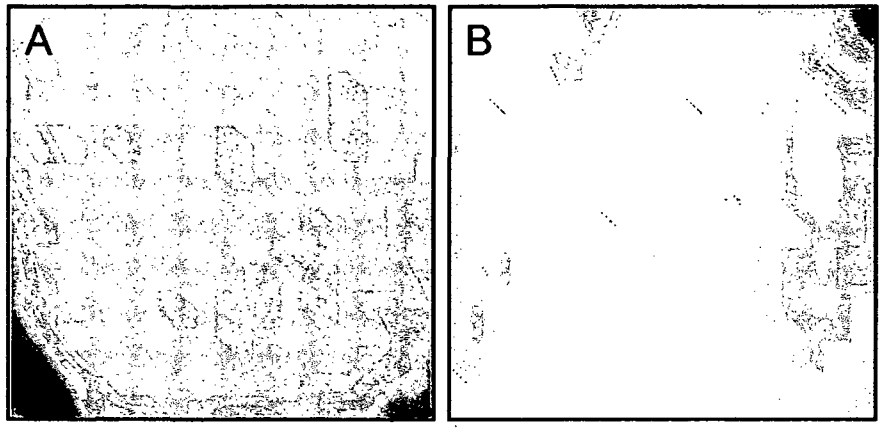



Abbildung 6.9: Qualitativer Vergleich der Verteilung der Linienbreiten von NAA über das VOI bei A) 1.5 T und B) 3 T.

| | NAA | Cr | Cho |
|---|---|---|---|
| 1.5 T | 1.78±0.71 Hz | 1.69±0.65 Hz | 1.90±0.70 Hz |
| 3 T | 1.63±0.54 Hz | 1.57±0.50 Hz | 2.72±0.41 Hz |

Tabelle 6.7: Vergleich der Linienbreiten der Metaboliten NAA, Cr und Cho. Angegeben sind der MW ±1SD berechnet über das gesamte VOI.

In Tab. 6.7 sind die über das gesamte VOI berechneten Mittelwerte (MW) und die Standardabweichungen (SD) der Linienbreiten der drei Metaboliten NAA, Cr und Cho für 1.5 T und 3 T gegenübergestellt. Die Werte wurden an den Betragsspektren (Magnitude-Spektren) bestimmt, wobei eine Linienverbreiterung im Vergleich zu phasierten Spektren zu berücksichtigen ist. Die Zahlenwerte in Tab. 6.7 sind bei beiden Feldstärken ungefähr gleich groß. Zu beachten ist aber einerseits, daß bei Verdoppelung der Feldstärke auch die spektrale Dispersion doppelt so groß wird. Auf der anderen Seite sind aber durch stärkere Feldinhomogenitäten bei der höheren Feldstärke die $T_2^*$-Zeiten geringer und damit die Linienbreiten höher, wodurch der Gewinn an spektraler Auflösung teilweise aufgehoben wird. Somit gilt wie im vorliegenden Fall bei gleichen Linienbreiten, daß es zu einer tatsächlichen Verdoppelung der spektralen Auflösung kommt. Die relativ zu 3 T betrachtet höheren Linienbreiten bei 1.5 T sind auf einen schlechteren Shim des Magneten bzw. des zu untersuchenden Objektes bei der niedrigeren Feldstärke zurückzuführen.

Die Abbn. 6.10 A und B zeigen die wieder am NAA-Peak bestimmte Verteilungen des SNR über das VOI bei 1.5 T bzw. 3 T. Niedrige SNR-Werte erscheinen als dunkel und höhere sind hell dargestellt. Aufgrund der niedrigen Werte am unteren Ende der SNR-Map in Abb. 6.10 A kann man auf Mängel in der Form des Anregungsprofiles bei 1.5 T schließen, das Zentrum des VOI wurde aber relativ homogen angeregt. Abb. 6.10 B zeigt den bei höheren Feldstärken bekannten Effekt, daß das Signal zum Zentrum hin ansteigt.
Ein Vergleich der Zahlenwerte des SNR bei den beiden Feldstärken war aufgrund der verschiedenen Sequenztechniken nicht sinnvoll, und es wurde deshalb darauf verzichtet. Durch die etwa gleichen $T_1$-Zeiten und den kürzeren $T_2$-Zeiten läßt sich nach der Dissertationsschrift von Stephan Gruber der Signalgewinn beim Übergang von 1.5 T zu 3 T bei einer Echozeit von $T_E = 135\ ms$ mit $S(3T)/S(1.5T) \sim 1.46 - 1.76$ abschätzen, d.h. eine Steigerung von 50–75%.

In den Abbn. 6.11 A und B ist ein qualitativer Vergleich der Wasserunterdrückungen bei 1.5 T bzw. 3 T zu sehen. Die dünkleren Signale bedeuten eine schlechtere bzw. unvollständige Wasserunterdrückung. Man kann klar den Vorteil des bei der höheren Feldstärke zusätzlich zur CHESS-Wasserunterdrückung eingesetzten BASING-Pulses erkennen. Das Wassersignal ist über das gesamte VOI fast vollständig unterdrückt (Abb. 6.11 B). Die schlechtere Wasserunterdrückung bei 1.5 T ist zusätzlich auch auf einen schlechteren Shim des Magnetfeldes zurück zu führen (Abb. 6.11 A).

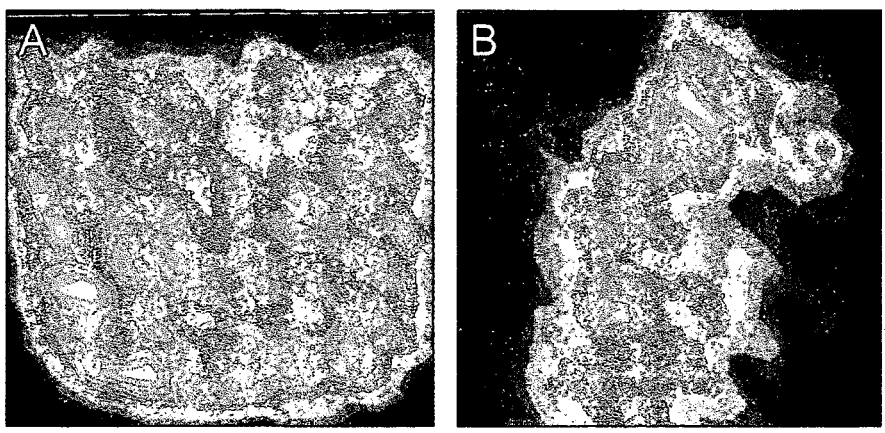



Abbildung 6.10: Qualitativer Vergleich der Verteilung des SNR von NAA über das VOI bei A) 1.5 T und B) 3 T.

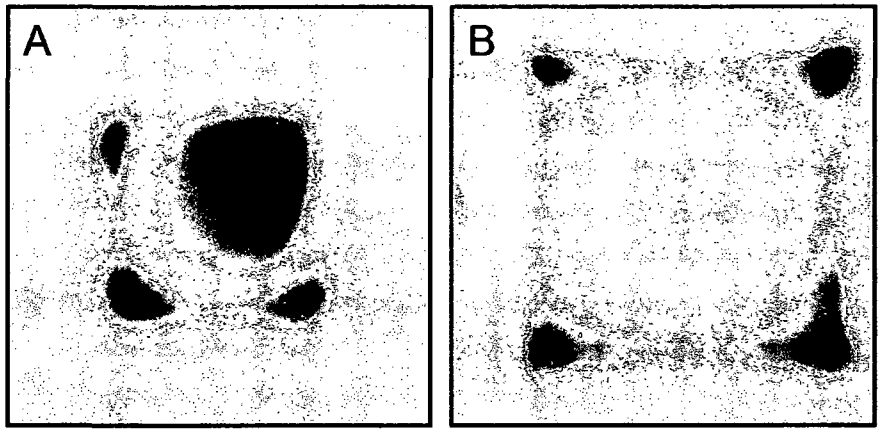



Abbildung 6.11: Ein qualitativer Vergleich der Wasserunterdrückung bei 1.5 T (A) und 3 T (B).

### 6.2.2 Vergleichsstudie an Probanden

Um einen Vergleich der Scannerperformance und der verwendeten Meßprotokolle bei beiden Feldstärken für in vivo MRS-Untersuchungen anstellen zu können, werden in diesem Abschnitt exemplarisch die Resultate von zwei gesunden Probanden gegenüber gestellt. Allerdings sind auch hier nur qualitative Aussagen möglich.

#### Material und Methoden

Das MRSI-Experiment bei 1.5 T erfolgte mit einer nominellen Auflösung von 1.0 $cm^3$, die sich aus einem 24 × 24 CSI-Grid über ein 24 cm × 24 cm FOV und einer Schichtdicke von 1 cm ergab. Räumliches „Zero-Filling" auf ein 32 × 32 Gitter ergab eine effektive Voxelgröße von 0.56 $cm^3$. Es wurde ein Hammingfilter von 100% k-Raumabdeckung angewendet, weiters erfolgten zwei Experimentdurchläufe (NEX=2) bei einem elliptischen[2] Phasenkodierungs-Schema.
Bei 3 T wurde wieder die MRSI-Sequenz mit Hadamard-Kodierung in z-Richtung verwendet. Ein vollständiges 16 × 16 Phasenkodierungs-Schema über ein 16 cm × 16 cm FOV und eine Schichtdicke von 0.75 cm ergab eine nominale Voxelgröße von 0.75 $cm^3$. Danach erfolgte ein räumliches Zero-Filling auf ein 32 × 32 CSI-Grid, was zu einer effektiven Voxelgröße von etwa

[2]Neben der konventionellen vollständigen Abtastung des k-Raums besteht bei dem 1.5 T MR-Gerät auch die Möglichkeit, die Abtastung auf das elliptisch begrenzte Zentrum des k-Raums zu beschränken.

0.4 $cm^3$ führt. Es wurde kein Hammingfilter angewendet, da er an diesem Gerät nicht zur Verfügung stand. Bei beiden Experimenten betrug die Echozeit 135 ms und die Repetitionszeit 1600 ms.
Untersucht wurde bei 1.5 T ein 36-jähriger Proband und bei 3 T eine 34-jährige Probandin, beide ohne bekannte neurologische Beschwerden.

### Ergebnisse und Diskussion

Abb. 6.12 verdeutlicht die qualitativen Unterschiede der verwendeten Meßtechniken bei 1.5 (A bis C) und 3 T (D bis F). Der in Abb. 6.12 A angeführte Raster aus Spektren aufgenommen bei 1.5 T zeigt vor allem im posterioren Bereich starke Störsignale subkutaner Lipide. Diese führen, wie in Abb. 6.12 B klar zu sehen ist, zu einer massiven Beeinträchtigung der Metabolic Map von NAA hinsichtlich des Kontrastes im VOI (PRESS-Box =

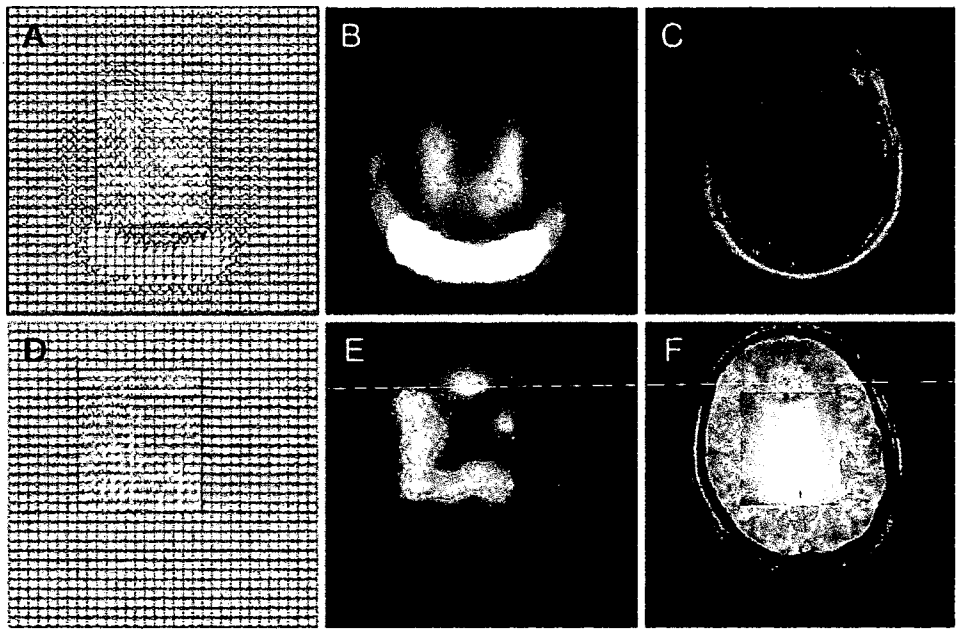



Abbildung 6.12: Vergleich der MRSI-Sequenzen bei 1.5 T (A bis C) und 3 T (D bis F) an Probanden. A) 32 × 32 Spektren-Raster mit eingezeichneter PRESS-Box in rot. Vor allem im posterioren Bereich zeigt sich starke Kontamination mit Lipidsignalen. B) Metabolic Map von NAA berechnet aus A. C) Anatomische Referenz mit eingezeichneter PRESS-Box (rot). Alles gemessen bei 1.5 T. D) bis F) Analoges zu den Ergebnissen bei 1.5 T in der oberen Bilderzeile. Es zeigen sich praktisch keine Störsignale außerhalb der PRESS-Box.

rotes Rechteck). Die dritte Abbildung in der obersten Reihe (Abb. 6.12 C) zeigt ein anatomisches Referenzbild mit eingezeichneter PRESS-Box (rotes Rechteck) und soll zur Orientierung dienen. Im Vergleich dazu zeigen die Abbn. 6.12 D und E praktisch keinerlei Störsignale außerhalb des VOI für das MRSI-Experimentes bei 3 T. In Abb. 6.12 E ist wiederum das entsprechende anatomische Referenzbild zu sehen.
Diese Ergebnisse zeigen deutlich den Vorteil der besseren Meßtechnik bei der höheren Feldstärke. Besonders die Anregungsprofile erscheinen bei 1.5 T nicht sehr exakt. Es sei aber darauf hingewiesen, daß im Falle des 1.5 T MRSI-Experimentes das VOI sehr groß gewählt wurde und zu nahe an den Schädelknochen reicht. Es wurde deshalb konsequenterweise in nachfolgenden Untersuchungen reduziert, wodurch sich allerdings nur eine minimale Verbesserung einstellte und ein Filterprogramm, geschrieben unter C, entwickelt wurde, um die FID-Signale außerhalb des VOI nachträglich aus dem bereits akquirierten Datensatz zu löschen. Dies brachte, wie im nächsten Kapitel zu sehen ist, den gewünschten Effekt. Trotzdem wäre eine Verbesserung der Meßtechnik an 1.5 T-Routinegeräten – gerade im Hinblick auf einen routinemäßigen Einsatz der $^{1}$H-MRSI durch RTAs/MTAs – sehr wünschenswert und würde die diagnostische Sicherheit wesentlich verbessern.

# Kapitel 7

# Zweidimensionale $^1$H-MRSI bei 1.5 Tesla an Hirntumoren

## 7.1 Einleitung

Für die optimale klinische Behandlung von Patienten mit Hirntumoren ist höchst mögliche Exaktheit in der Diagnostik eine wesentliche Voraussetzung. Bei der in den meisten Fällen durchgeführten neurochirurgischen Behandlung der Läsionen ist ein Balanceakt zwischen möglichst hoher Radikalität in der Resektion des Tumors auf der einen Seite und gleichzeitigem Erhalt der Hirnfunktionen auf der anderen Seite erforderlich. Durch neuere technische Entwicklungen, wie der Neuronavigation oder der intraoperativen Resektionskontrolle mittels MRI, ist das Ziel dieses Höchstmaßes an Radikalität und des Minimums an Morbidität näher gerückt.

Dennoch ist bei hirneigenen Tumoren, auf die das Hauptaugenmerk in dieser Studie gesetzt wurde, die visuelle Bestimmung der Grenze zwischen dem Tumor, der sich zumeist migrierend in das Hirngewebe entwickelt, und dem begleitenden Hirnödem ein nahezu unlösbares Problem bei neurochirurgischen Operationen. Als hirneigene Tumore bezeichnet man Tumore, die durch eine Entartung des Stützgewebes des Gehirns, der sog. Glia, entstehen. Daher werden diese Tumore auch unter dem Oberbegriff Gliome zusammengefasst. Abhängig vom Zelltyp, aus dem sie entstanden, erfolgt die Einteilung in Subtypen. Entstehen sie beispielsweise aus den Astrozyten, nennt man sie Astrozytome, entstehen sie aus den Oligodendrozyten, nennt man sie Oligodendrogliome, usw [77].

Bei Gliomen ist es häufig in der konventionellen MR-Bildgebung sehr

schwierig, deren heterogene Struktur wiederzugeben. Selbst die derzeitigen Methoden der Wahl, wie die $T_2$-gewichtete MRI oder die prä- und postkontrastverstärkte $T_1$-gewichtete MRI[1], sind nicht tumorspezifisch, können irreführende Ergebnissen liefern [78, 79] und zeigen eine vom Tumortyp abhängige Genauigkeit von 30-90% [80, 81]. Die als „Goldstandard" in der präoperativen Diagnostik angesehene Entnahme von Hirnbiopsien stellt wiederum eine massiv invasive Methode dar, die wie einige Studien [82–87] zeigen konnten, in nicht geringer Zahl zu Komplikationen führen kann und immerhin eine Mortalitätsrate von 1.7% aufweist [82]. Aber auch intraoperative Biopsien treffen oft nichtrepräsentative Zonen und sind zur alleinigen Bestimmung der Tumorgrenzen nicht ausreichend.

Die $^1$H-MRSI bietet als nicht-invasive Methode (dies ist ihr großer Vorteil gegenüber der Positronen-Emissions-Tomografie (PET)) wiederum die Möglichkeit, die räumliche Verteilung der durch die Läsion verursachten metabolischen Veränderungen zu bestimmen. Es gibt allerdings keinen mit MRS meßbaren, tumorspezifischen Hirnmetaboliten. Trotzdem ist es möglich, Muster in den Verschiebungen der Metabolitenkonzentrationen zu detektieren, die zur Differentialdiagnose für im MRI ähnlich erscheinender Pathologien, wie z.B. Hirnabszesse, verwendet werden können [66, 88–96]. Selbst die Unterscheidung verschiedener Grade an Morbidität (Grading) ist möglich [97–100].

Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, wird NAA, da es ausschließlich in Neuronen vorkommt [27], als neuronaler Marker betrachtet. Die in hirneigenen Tumoren beobachtete Reduktion an NAA wird als Anwesenheit noch funktionstüchtiger Neuronen im sich infiltrativ ausbreitenden Tumor angesehen. Hingegen bedeutet ein fehlendes NAA-Signal im Spektrum einen vollständigen Verlust an neuronaler Aktivität. Cho ist in Hirntumoren, verglichen mit gesundem Hirngewebe, erhöht [101–105], wobei davon ausgegangen wird, daß dies mit der erhöhten Membransynthese der sich schnell teilenden Tumorzellen in Zusammenhang steht [41,42]. Cr spielt eine Rolle im Energiemetabolismus von Geweben [39] und tritt in Tumorspektren zumeist reduziert auf. Der Zusammenhang dieser Signalreduktion mit dem Metabolismus des Tumors ist allerdings noch nicht geklärt.

[1]Diese Technik wird zur Darstellung von Regionen, in denen die Blut-Hirn-Schranke zusammengebrochen ist, verwendet.

## 7.2 Hypothese der Studie

Die erzielten räumlichen Auflösungen von Standard-MRSI-Techniken bei 1.5 T, d.h. nominale Voxelgrößen von $\geq 1$ cm$^3$, reichen oftmals nicht aus, um die in kleinen Bereichen auftretenden metabolischen Veränderungen in Tumoren bzw. die Übergänge zu ödematösem oder gesundem Gewebe (die sog. Infiltrationszone) in ausreichender Weise darzustellen. Daher kann es durch Partialvolumen-Effekte zu fehlerhafter Bestimmung der Art und des Ausmaßes der pathologischen Veränderungen kommen.
Die Ausgangshypothese für diese Studie war daher, daß durch Verbesserung der räumlichen Auflösung – an die Grenzen bei 1.5 T – bei vor allem für Patienten zumutbarer Meßzeit und der Verwendung von Volumenspulen es möglich ist, die Heterogenität von Gliomen exakter zu erfassen. Dadurch sollte es möglich sein, eine Verbesserung der Darstellung, der Differenzierung und des Gradings von hirneigenen Tumoren zu ermöglichen. Durch Co-Registrierung mit einem 3D MRI-Datensatz sollte diese metabolische Information direkt für die neurochirurgische Planung nutzbar gemacht werden und in weiterer Folge mit Hilfe eines Neuronavigationsystems intraoperativ über ein Operationsmikroskop auf die Hirnoberfläche gespiegelt werden. Im Verlauf der Tumorresektion sollte durch Serienbiopsien aus dem Areal der MRSI-Untersuchung eine Korrelation von histologischen Ergebnissen und spektroskopischen Daten, dargestellt als Absolutkonzentrationen der Metabolite, erzielt werden.

## 7.3 Material und Methoden

### 7.3.1 Patienten und Probanden

Vom März 2002 bis April 2004 wurden an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg insgesamt 25 Patienten mit unbehandelten Gliomen (WHO Grad II bis IV) untersucht. Die Diagnostik der Läsionen erfolgte im Rahmen der klinischen Routine durch ein Tumor-MRI-Protokoll, das folgenden Ablauf hatte:

1. Eine axiale, $T_2$-gewichtete Turbo-Spin-Echo- (TSE-) Sequenz mit 5 mm Schichtdicke, $T_R = 4000$ ms und $T_E = 98$ ms.

2. Eine axiale „fluid-attenuated inversion recovery"- (FLAIR-) Sequenz mit 5 mm Schichtdicke, $T_R = 10000$ ms und $T_E = 103$ ms.

3. Prä- bzw. post-Gd-kontratsmittelverstärkte, koronare, $T_1$-gewichtete Gradienten-Echo- (GE-) Sequenzen mit 5 mm Schichtdicke und $T_R/T_E = 430/12$ ms bzw. $T_R/T_E = 525/17$ ms.

Die Konturen der Tumorflächen basierend auf den anatomisch-pathologischen Veränderungen (rote Linien in Abb. 7.1), d.h. die Veränderungen des Wassersignals in den $T_2$-gewichteten TSE-Bildern ($T_2$-Hyperintensitäten), wurden mit dem medizinischem Bildbearbeitungsprogramm OSIRIS (Universitätsspital Genf, Schweiz; Version 4.17) automatisch bestimmt [106].
Dabei wurde ein Regiongrowing-Algorithmus verwendet. Die Ergebnisse wurden danach von einem erfahrenen Neurochirurgen kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Eine weitere Korrektur der hyperintensen Tumorflächen erfolgte bzgl. Größe und Position der PRESS-Box dahingehend, daß nur die von der PRESS-Box abgedeckte Tumorfläche berücksichtigt wurde (schwarze

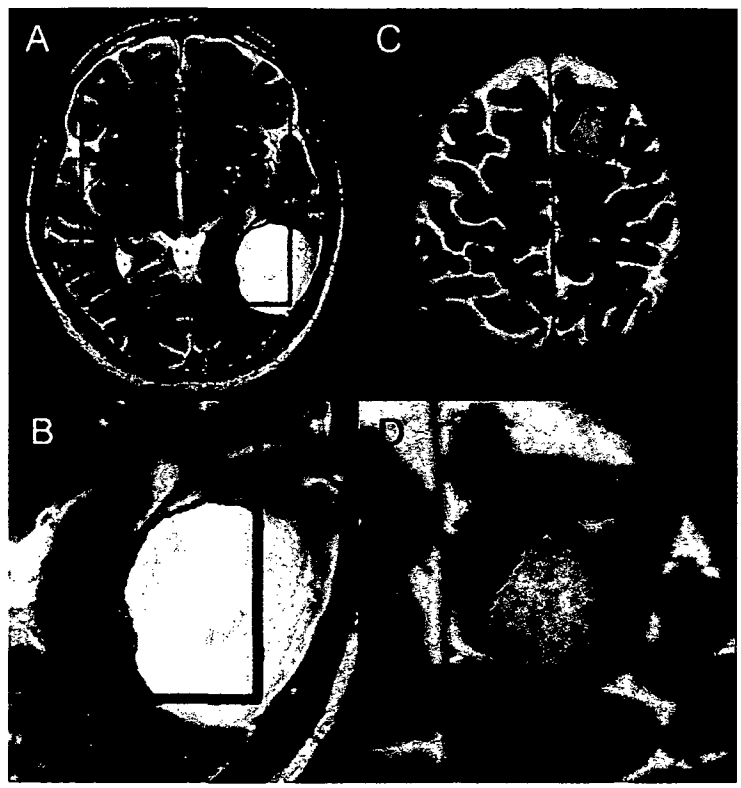



Abbildung 7.1: Segmentierung der T2-gewichteten TSE-Bilder mit dem medizinischen Bildverarbeitungsprogramm OSIRIS. Die als anatomische Tumorflächen definierten Areale mit $T_2$-Hyperintensität wurden an die Größe und die Position der PRESS-Box (schwarz) angepaßt und sind rot bzw. teilweise schwarz umschlossen. A) zeigt Patienten Nr. 8 aus Tab. 7.1; B) ist ein vergrößerter Ausschnitt von (A). C) zeigt Patienten Nr. 2 aus Tab. 7.1. D) ist ein vergrößerter Ausschnitt von (C).

Rechtecke bzw. Linien in Abb. 7.1).
In Tab. 7.1 sind Details zu den Tumorpatienten angegeben. Neben Alter und Geschlecht des Patienten sind auch die Art des Tumors gemeinsam mit dem Grad der Malignität nach den Empfehlungen der WHO [77] und die Lokalisation der Läsion im Gehirn des Patienten angeführt. Alters- und geschlechts-gematchte Probanden wurden je nach Patientengruppe der jeweiligen Fragestellung (es wurden nicht alle Patienten in jede Fragestellung inkludiert) untersucht. Eine detaillierte Auflistung der Probanden erfolgt in Kapitel 7.4.3, Tab. 7.2.

### 7.3.2 $^1$H-MRSI Datenakquisition und Datenanalyse

Für das MRSI-Experiment, das im Rahmen der Hirntumorstudie bei 1.5 T zum Einsatz kam, wurde vom Design her die gleiche MRSI-Sequenz verwendet, wie sie in Kapitel 6.1 für die Phantomstudien beschrieben ist. Die Ergebnisse dieser Vorstudien am Testobjekt wurden zur Optimierung der Meßparameter herangezogen. In allen MRSI-Experimenten an Patienten und Probanden wurden die gleichen Parameter verwendet.
Es wurde ein 24 × 24 elliptisches Phasenkodierungsschema über ein 16 cm × 16 cm FOV und eine Schichtdicke von 1 cm gewählt. Des weiteren wurde ein Hamming-Filter mit einer k-Raum Abdeckung von 50%, eine Anzahl von Experimentdurchläufen (NEX) von 2, eine spektrale Breite von 1000 Hz und eine Akquisitionsgröße von 1024 komplexen Punkten verwendet. Die Gesamtmeßzeit des MRSI-Experimentes, inklusive Shimmen und Justierung der Wasserunterdrückung betrug weniger als 15 Minuten. Die nominelle Voxelgröße ergab sich zu 0.67 × 0.67 × 1.0 $cm^3$, betrug also etwa 0.45 $cm^3$. Nach räumlichem Zero-Filling auf eine 32 × 32 Matrixgröße und unter Berücksichtigung der Wirkung des Hamming-Filters auf die räumliche Dimension (siehe Kapitel 6.1.2) ergab sich schließlich eine abgeschätzte Voxelgröße von etwa 0.5 $cm^3$.
Die Größe und Position der PRESS-Box wurde so gewählt, daß es zu möglichst keiner Kontamination durch Lipidsignale des Schädels oder von subkutanem Fett im VOI kommt. Bei den Untersuchungen an Tumorpatienten wurde darauf Bedacht gelegt, daß nach Möglichkeit der gesamte oder zumindest ein Großteil des Tumors abgedeckt war (schwarze Rechtecke in Abb. 7.1 B und C).

Die Auswertung der MRSI-Daten als „Metabolic Maps“ erfolgte wieder mit dem Rekonstruktionsprogramm csx. Die Rohdatensätze ohne Headerinformation wurden exponentiell gefiltert, wobei ein Gewichtungsfaktor („line broadening“) von 3 Hz gewählt wurde. Zerofilling der einzelnen FIDs auf

**Die Tumorpatienten bei 1.5 T**

| Patienten Nr. (Alter/Geschlecht) | Tumorart | WHO Grad | Lokalisation des Tumors |
|---|---|---|---|
| 1 (51/m) | Glioblastom | IV | re., temporal |
| 2 (21/w) | Astrozytom | II | li., frontal |
| 3 (70/w) | Glioblastom | IV | re., temporal |
| 4 (60/w) | Glioblastom | IV | re., präzentral |
| 5 (38/m) | Oligoastrozytom | III | re., präzentral |
| 6 (46/m) | Astrozytom | III | li., fronto-temporal |
| 7 (33/m) | Oligoastrozytom | III | li., temporo-okzipital |
| 8 (34/m) | Astrozytom | III | li., parietal |
| 9 (33/w) | Astrozytom | II | li., frontal |
| 10 (56/m) | Oligodendrogliom | III | li., frontal |
| 11 (54/w) | Oligoastrozytom | III | li., frontal |
| 12 (49/m) | Astrozytom | II | re., frontal |
| 13 (63/m) | Astrozytom | II | re., parietal |
| 14 (44/w) | Glioblastom | IV | re., frontal |
| 15 (40/m) | Oligoastrozytom | II | re., frontal |
| 16 (29/w) | Oligoastrozytom | III | re., frontal |
| 17 (18/m) | Astrozytom | II | li., frontal |
| 18 (50/w) | Astrozytom | III | li., bifrontal |
| 19 (29/m) | Oligoastrozytom | III | re., frontal |
| 20 (20/w) | Astrozytom | III | re., zentral |
| 21 (24/m) | Astrozytom | II | re., frontal |
| 22 (35/w) | Oligodendrogliom | III | li., präzentral |
| 23 (38/m) | Astrozytom | III | li., frontal |
| 24 (56/m) | Glioblastom | IV | re., parietal |
| 25 (43/w) | Oligodendrogliom | III | re., frontal |

Tabelle 7.1: Übersicht der Tumorpatienten bei 1.5 Tesla. Angeführt sind Alter und Geschlecht des jeweiligen Patienten, Tumorart und Grad der Malignität (nach WHO) und Tumorlokalisation im Gehirn (li.=links, re.=rechts).

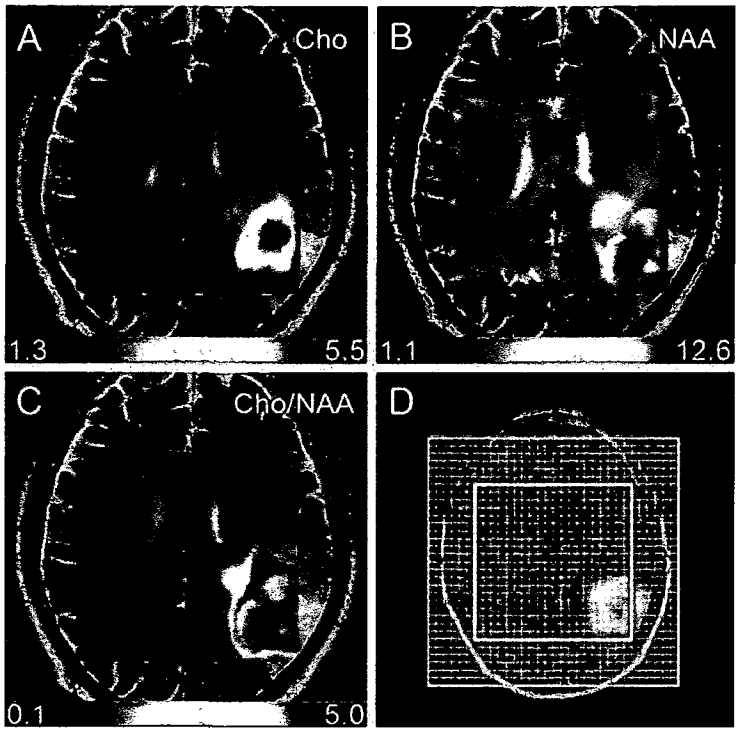



Abbildung 7.2: Metabolic Maps von Cho (A), NAA (B) und die aus (A) und (B) berechnete Map der Cho/NAA-Verhältnisse des Patienten Nr. 8 aus Tab. 7.1. Ebenfalls angegeben ist ein Farbbalken mit dem Bereich (Minimum und Maximum) der Absolutwerte des entsprechenden Metaboliten. D) zeigt ein anatomisches Referenzbild (T2-gewichtet) mit überlagertem FOV (grünes Gitter) und PRESS-selektiertem VOI (weißes Rechteck) des entsprechenden MRSI-Experimentes.

2048 Datenpunkte und nachfolgende Fourier Transformation von der Zeit- in die Frequenzdomäne resultierte in einer Matrix von 32 × 32 Spektren. Zur Entfernung nichtunterdrückter Wassersignale wurde ein Hochpass-Filter von 50 Hz angewendet [62]. Nach Umwandlung der oft unzureichend phasierten Spektren in Betragsspektren („magnitude spectra") erfolgte zunächst die Skalierung der Spektren durch Setzen der NAA-Peakposition auf 2.02 ppm und danach eine Korrektur der Suszeptibilitätsverschiebungen (max. 0.04 ppm = 2.6 Hz). Die Berechnung der Peakflächen für NAA, Cr und Cho erfolgte durch Integration der Resonanzsignale für jedes Spektrum der einzelnen Voxeln. Die gewählten Integrationsintervalle (Frequenzbereiche) hierbei waren: NAA: 2.22–1.82 ppm, Cr: 3.14–2.94 ppm und Cho: 3.34–3.14 ppm. Durch lineare Interpolation auf eine 256 × 256 Matrix konnte die räumliche Verteilung

der einzelnen Metabolite dargestellt werden. Die Metabolic Maps von Cho und NAA (Abb.7.2 A und B) wurden zur Berechnung eines Bildes, das die Verteilung der Cho/NAA-Verhältnisse im VOI zeigt (Abb. 7.2 C), verwendet.

Unter den Annahmen, daß

1. die Werte für Cho/NAA in normalen, gesunden Hirnarealen einer Gaußverteilung folgen, und

2. die Cho/NAA-Werte in Tumorgewebe, inklusive der Infiltrationszone, signifikant erhöht sind im Vergleich zu gesundem Hirngewebe,

wurde ein Segmentierungsalgorithmus zur Abgrenzung pathologischer Metabolitenveränderungen entwickelt. Für die Gaußverteilung gilt ein konkreter Zusammenhang zwischen der Breite eines Intervalls um den Mittelwert (=Scheitelwert) der Gauß'schen Glockenkurve[2] und der Wahrscheinlichkeit, daß ein Wert in diesem Intervall liegt. Im Detail bedeutet das, daß in einem Intervall von MW $\pm$ 1×SD ein Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 68.3% enthalten ist, oder anders gesagt, daß 68.3% der Werte in diesem Intervall liegen. Weiters gilt für ein Intervall von MW $\pm$ 2×SD eine Wahrscheinlichkeit von 95.4% und für ein Intervall von MW $\pm$ 3×SD eine Wahrscheinlichkeit von 99.7%. Einerseits zur Verifizierung der weiter oben getroffenen ersten Annahme aber auch zur Durchführung der eigentlichen Segmentierung wurde ein gesunder Bereich auf der kontralateralen Seite der Läsion und in ausreichendem Abstand von derselben ausgewählt und statistisch evaluiert. Zunächst erfolgte die Überprüfung der Annahme, daß tatsächlich eine Gauß-Verteilung vorliegt, anhand deren Eigenschaften: Gauß- oder Normalverteilungen sind unimodal, symmetrisch und es gilt: Mittelwert = Medianwert = Modalwert. Unimodalität und Symmetrie wurden durch Kontrolle des Histogramms (Abb. 7.3 C) überprüft. Die dritte Eigenschaft wurde durch Berechnung und Vergleich der drei charakteristischen Werte für die Cho/NAA-Werte der selektierten Region verifiziert. Zusätzlich wurde ein Schnelltest nach David et al. [107] durchgeführt. Dieser besagt, daß dann eine Gaußverteilung vorliegt, wenn der Quotient aus der Spannweite $R$ und der Standardabweichung $SD$ innerhalb eines tabellierten Grenzintervalls liegt.
Zur Segmentierung der Cho/NAA-Maps (Abb. 7.3 B) der Tumorpatienten wurden die für den ausgewählten, gesunden Bereich berechneten Werte des Mittelwertes und der Standardabweichung herangezogen und ein Grenzwert von MW + 3×SD definiert (Abb. 7.3 C). Indem alle Pixelwerte der gesamten

[2]Die Intervallbreiten werden üblicherweise als Vielfache der Standardabweichung (SD) angegeben, also MW $\pm$ n×SD, mit n=1,2,3,...

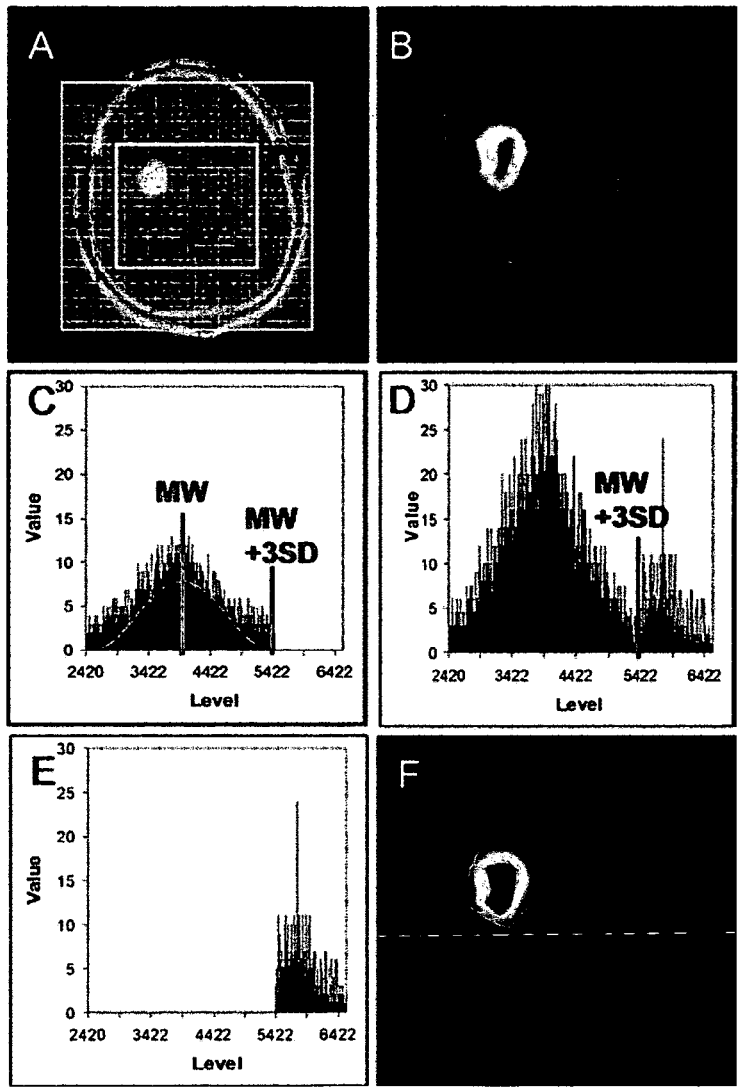



Abbildung 7.3: Segmentierungsprozedur der Cho/NAA-Map von Patienten Nr. 5 aus Tab. 7.1. A) Anatomische Referenz (T2w) mit MRSI-Gitter (grün), VOI (weißes Rechteck) und selektierter, gesunder Bereich (rotes Rechteck). B) Berechnete Cho/NAA-Map wieder mit dem selektierten Bereich (rotes Rechteck). C) Histogramm der Cho/NAA-Werte aus dem selektierten Bereich, überlagert mit dem Verlauf der Gauß'schen Glockenkurve (rote Linie), dem Mittelwert (MW) und dem Wert von MW+3×SD. D) Histogramm der gesamten Cho/NAA-Map überlagert mit der Position des aus (C) übernommenen Segmentierlimits von MW+3×SD. E) Histogramm und F) Metabolic Map des segmentierten Tumors.

Cho/NAA-Map (Abb. 7.3 D), die kleiner als dieser Grenzwert waren, auf Null gesetzt wurden (Abb. 7.3 E), gelang es, alle (bis auf 0.3%; siehe oben) gesunden Hirnareale zu entfernen und damit die Segmentierung des Tumors aufgrund seiner metabolisch-pathologischen Veränderungen (Abb. 7.3 F) zu erzielen. Die Segmentierungsprozedur wurde mit MRSI-Daten des bereits beschriebenen Phantoms und gesunder Probanden validiert.

Die Absolutquantifizierung der Metabolitenkonzentrationen erfolgte wieder mit dem Fit-Programm LCModel, wobei ein Analysefenster von 1.0 – 3.8 ppm gewählt wurde. Die Auswahl der Tumorvoxel bei den Patienten erfolgte anhand der segmentierten Cho/NAA-Maps. Für alle Fits, also auch jene der gesunden Probanden, galt, daß Spektren mit einem SNR $< 3$ und einer Linienbreite $> 0.075$ ppm aus der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen wurden. Metabolite mit einer von LCModel bestimmten Analyse-Standardabweichung von $> 20\%$ wurden ebenfalls nicht inkludiert, mit der Ausnahme für NAA-Werte in Tumorvoxeln, wo nach dem LCModel-Manual auch 50% akzeptiert werden konnten [108]. Die von LCModel unter Verwendung des Kalibrationsfaktors (siehe Kapitel 6.1.3) berechneten Absolutwerte der Metabolite wurden bzgl. Relaxationszeit-Effekten korrigiert. Die dafür notwendigen Zahlenwerte der $T_1$- und der $T_2$-Zeiten wurden aus Isobe et al. [65] entnommen.

### 7.3.3 Integration in die Neuronavigation

Die Einbringung der MRSI-Daten als segmentierte Cho/NAA-Maps erfolgte mit einem sog. MRI/MRSI-Hybrid-Datensatz.
Für die Bereitstellung dieses Datensatzes, der sowohl anatomische Information als auch metabolische Information enthält, war die Durchführung einer axialen $T_1$-gewichteten Spin-Echo- (SE-) Sequenz unmittelbar vor dem MRSI-Experiment erforderlich. Die Wahl der Sequenzparameter war für die Korrelation des SE- und des MRSI-Experimentes entscheidend. Diese waren: $T_E = 15$ ms und $T_R = 500$ ms, eine $256 \times 256$ Matrixgröße und ein FOV von 16 cm $\times$ 16 cm, 20 Schichten mit einem Distanzfaktor von 0% und einer Schichtdicke von 2 mm. Durch das gleich gewählte FOV des SE- und des MRSI-Experimentes und nach Kopieren der 3D-Koordinaten relevanter, im Tumor lokalisierter SE-Schichten in das nachfolgende MRSI-Experiment gelang die *direkte* Korrelation der MRSI-Schichte (10 mm dick) mit fünf SE-Schichten (jede 2 mm dick). Der MRI/MRSI-Hybrid-Datensatz resultierte schließlich durch Austausch der Rohdaten der fünf koregistrierten anatomischen SE-Schichten mit fünf Kopien der entsprechenden Cho/NAA-Map (Abb. 7.4). Dieser Hybrid-Datensatz und ein in einer separaten Session ei-

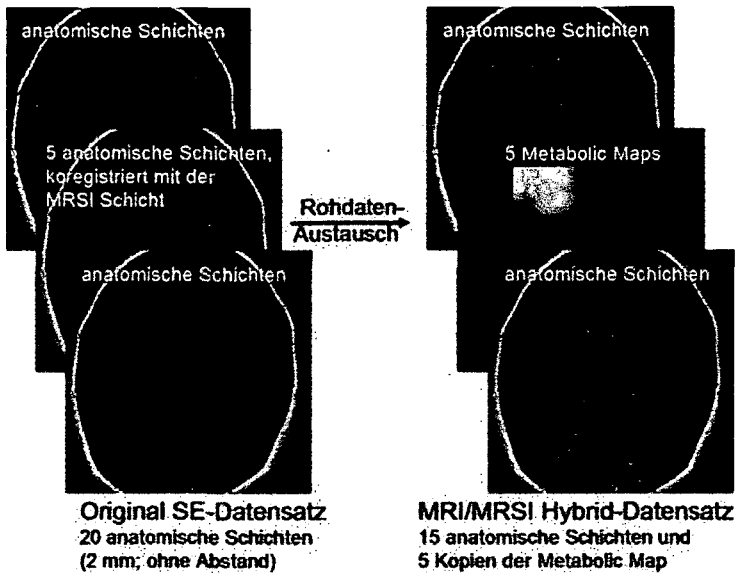



Abbildung 7.4: Schematische Darstellung der Bereitstellung des MRI/MRSI-Hybrid-Datensatzes (Patient Nr. 9). Auf der linken Seite ist der originale $T_1$-gewichtete SE-Datensatz aus 20 Schichten dargestellt. Die Beschriftung „anatomische Schichten" bezeichnet den Bilderstapel, der unverändert bleibt. „5 anatomische Schichten, koregistriert mit der MRSI-Schicht" bezeichnet die Bildschichten, die die gleichen Koordinaten wie die MRSI-Schicht haben und deren Rohdaten durch 5 Kopien der Metabolic Map ausgetauscht wurden. Die rechte Seite zeigt den daraus resultierenden MRI/MRSI-Hybrid-Datensatz.

nige Tag vor dem geplanten neurochirurgischen Eingriff aufgenommener 3D-MPRAGE- (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo-) Datensatz[3] wurde via DICOM-3 Protokoll zum Neuronavigationssystem (VectorVisionSky, BrainLAB, Heimstetten, Deutschland) transferiert. Danach wurden die beiden Datensätze unter Verwendung eines Mutual-Information-Algorithmus, der Teil der Software des Navigationssytems ($VV^2$ Planning, Version 1.3, BrainLAB, Heimstetten, Deutschland) war, fusioniert (Abb. 7.5). Aufgrund der Tatsache, daß der Hybrid-Datensatz sowohl anatomische wie auch biochemische Information enthielt, wurde das Problem der fehlenden, aber zur Fusion via eines Mutual-Information-Algorithmus notwendigen anatomischen Strukturen in den Metabolic Maps umgangen. Das Ergebnis war ein neuer 3D-Datensatz mit integrierter Information bezüglich der durch den

[3]Die MPRAGE-Untersuchung erfolgte mit 6-8 über den Kopf verteilten Fiducial-Markern zur Registrierung im Neuronavigationssystem.

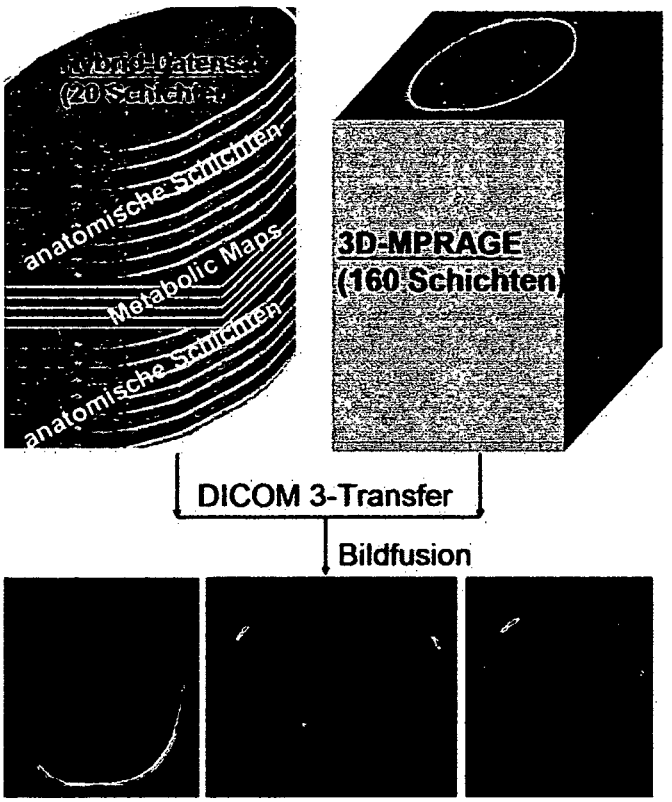



Abbildung 7.5: DICOM-Transfer und Bildfusion des MRI/MRSI-Hybrid-Datensatzes und eines 3D-MRI-Datensatzes (MPRAGE) zum resultierenden Navigationsdatensatz, in dem der Hybrid-Datensatz in Rot und der MPRAGE-Datensatz in Grün zu sehen ist (Patient Nr. 9).

Tumor verursachten metabolischen Veränderungen. Dieser sog. Navigationsdatensatz wurde für die weiteren neuronavigatorischen und neurochirurgischen Arbeitsschritte wie der Auswahl von Biopsie-Entnahmepunkten oder der Planung (Abb. 7.6) und Durchführung (Abb. 7.7) der Tumorresektion verwendet.

### 7.3.4 Histopathologische Analyse

Nach erfolgter Kraniotomie und vor der eigentlichen Resektion des Tumors wurde die Entnahme von Biopsien mittels einer im Navigationssystem registrierten Biopsienadel durchgeführt. Diese Phase des neurochirurgischen Eingriffs war am besten dafür geeignet, da es zu diesem Zeitpunkt noch zu keinen

bzw. allenfalls vernachlässigbaren „Brain-Shift“[4] gekommen ist. Die Auswahl der Biopsie-Entnahmepunkte erfolgte anhand der integrierten Cho/NAA-Map des segmentierten Tumors in Regionen unterschiedlich starker pathologischer Metabolitenveränderungen (Tumorrand bis Tumorzentrum). Die Entnahmeposition der Biopsien wurde im Navigationsdatensatz unter Verwendung der Navigations-Software markiert, wodurch die histopathologischen Ergebnisse der Biopsien in Beziehung mit den durch die $^1$H-MRSI bestimmten metabolischen Veränderungen im Tumor gesetzt werden konnten.
Die histopathologische Aufarbeitung der Biopsieproben erfolgte in der Abteilung für Neuropathologie der Universität Erlangen-Nürnberg nach den Klassifikationskriterien der WHO für Tumore des Nervensystems. Zur Identifizierung der Tumorzellen wurden formalinfixierte und in Paraffin eingebettete Gewebsschnitte entweder mit Hematoxylin-Eosin (HE) gefärbt oder mit monoklonalen Antikörpern gegen p53, Map2c oder Ki67 getestet. Eine semiquantitative Beurteilung der Anzahl der Tumorzellen versus vorher existierendem Hirnparenchym wurde mikroskopisch (Olympus, Hamburg, Deutschland) bei 200-facher Vergrößerung in fünf verschiedenen Auszählarealen der Größe 348 $\times$ 261 $\mu$m unter Verwendung einer Analyse-Software (Analysis, Soft Imaging System GmbH, Leinfeld-Echterdingen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden nur Zellen mit klar erkennbarem Kern berücksichtigt. Alle Ergebnisse wurden als mittlere Anzahl der Tumorzellen pro Gesamtzellzahl, also als %-Anteil der Tumorinfiltration, angegeben.

## 7.4 Ergebnisse und Diskussion

### 7.4.1 $^1$H-MRSI-unterstützte Hirntumorresektion

Die Einbringung von segmentierten Cho/NAA-Maps als Resultat der MRSI-Experimente und ein nachfolgender neurochirurgischer Eingriff wurde bei 18 der in Tab. 7.1 angeführten 23 Patienten durchgeführt. Bei den Patienten mit Glioblastomen war aufgrund ausgedehnter nekrotischer Areale die Berechnung einer Cho/NAA-Map und nachfolgende Segmentierung nicht sinnvoll, da in nekrotischen Arealen auch die Cho-Werte extrem reduziert bzw. nicht quantifizierbarbar sind. Des Weiteren wurden die Patienten Nr. 6 und 11 (noch) nicht operiert.
Die Gesamtzeit, die für die Einbringung der MRSI-Daten in die Neuronavigation aufgewendet werden mußte, betrug eine Stunde. Dies unterteilte

[4]Unter Brain-Shift versteht man die Veränderungen in Form und Lage des Gehirns während des neurochirurgischen Eingriffs aufgrund des Abfließens von Ventrikelwasser bzw. durch Schwellungen des Gehirns.

sich in 20 Minuten zur Durchführung der MR-Experimente (SE- und MRSI-Sequenz), 30 Minuten zur MRSI-Datenanalyse und 10 Minuten für die Bereitstellung des MRI/MRSI-Hybrid-Datensatzes.
In Abb. 7.6 ist das Ergebnis der Planung eines neurochirurgischen Eingiffes unter Zuhilfenahme der mit $^1$H-MRSI bestimmten, metabolischen Veränderungen zu sehen. Die rosa Linien zeigen die von einem Neurochirurgen eingezeichneten Tumorgrenzen, zu deren Festlegung auch MRSI-Daten herangezogen wurden (Abb. 7.6 A und B). Anhand der Bilder erfolgte eine Beurteilung der Genauigkeit des Bildfusion-Algorithmus durch Überprüfen der Kongruenz der anatomischen Detailstrukturen zwischen den anatomischen Schichten des Hybrid-Datensatzes (hellgraue Blöcke) und dem 3D-MPRAGE Datensatz (dunkelgrau). Eine 3D-Rekonstruktion der Planung des Eingriffs ist in Abb. 7.6 C zu sehen. Die im Zuge der OP-Planung definierten Regions-of-Interest (ROIs) wurden während des neurochirurgischen Eingriffes über ein Operationsmikroskop auf die Hirnoberfläche projiziert und erlaubten so eine einfache Identifikation der auf Basis der metabolischen Veränderungen bestimmten Tumorgrenzen (grüne Linien). Abb. 7.7 A bis C zeigt den Verlauf einer solchen MRSI-unterstützte Hirntumorresektion anhand von „Screenshots", aufgenommen durch das Okular des Operationsmikroskopes, zu drei verschiedenen Phasen des Eingriffes.

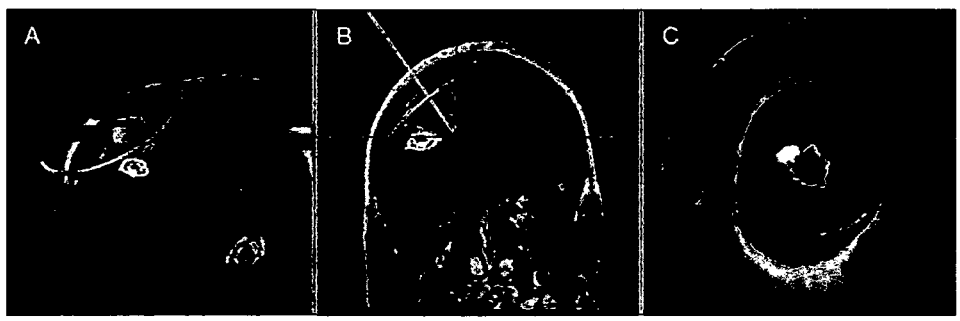



Abbildung 7.6: $^1$H-MRSI-unterstützte neurochirurgische Planung (Patient Nr. 10). A) Sagittaler und B) koronarer Schnitt durch den Navigationsdatensatz. Die rosa Linie zeigt die auch auf Basis der MRSI-Ergebnisse definierten Tumorgrenzen, die händisch von einem Neurochirurgen eingezeichnet wurden. C) 3D-Rekonstruktion des Resektionsplanes. Das Zielvolumen (Tumor) ist rosa dargestellt. Anmerkung: Die in (A) und (B) erkennbaren orangen Linien, bzw. das orange Volumen in (C) zeigen Regions-of-Interest (ROIs) basierend auf einer Magnetoenzephalographie- (MEG-) Untersuchung mit Sprachstimulation.

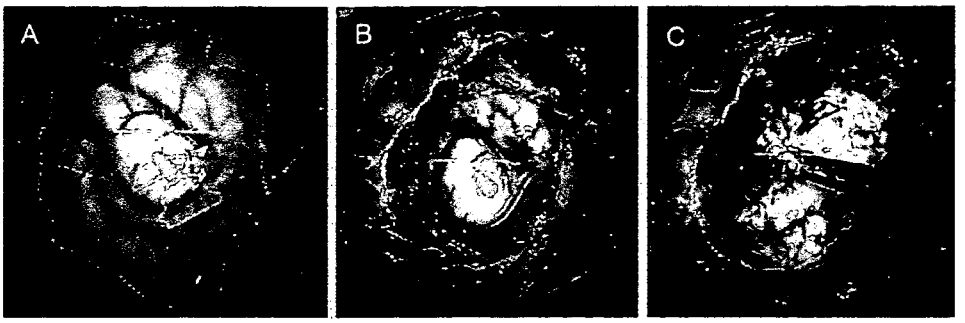



Abbildung 7.7: $^1$H-MRSI-unterstützte Hirntumorresektion (Patient Nr. 10). A) bis C) zeigen Blicke durch das Okular des Navigationsmikroskops bei unterschiedlichen Stadien des neurochirurgischen Eingriffs. Die vom Neurochirurgen auf Basis der spektroskopischen Information eingezeichneten ROIs (Tumorgrenzen) und die MEG-Ergebnisse erscheinen in Grün. Die durchgezogenen Linien stehen für die Ausdehnung der ROIs in der Brennebene, die strichlierten ROIs für die maximale Ausdehnung der ROIs in Blickrichtung.

Die Integration von funktioneller Information, d.h. Daten von Magnetoenzephalographie (MEG) [109–111], functional MRI (fMRI) [112–114] und Positron-Emissions-Tomographie (PET) [115, 116], in die Neuronavigation wurde bereits in einigen aktuellen Publikationen beschrieben. Diese Implementierung funktioneller Daten in Navigationssysteme, auch bezeichnet als „functional neuronavigation", erlaubt eine schnelle Identifizierung funktionell wichtiger Hirnareale auch während des chirurgischen Eingriffs. Die direkte Einbringung von $^1$H-MRSI-Daten in die Neuronavigation zur Unterstützung einerseits der Behandlungsplanung und andererseits der Behandlung selbst wurde allerdings noch nicht veröffentlicht.
Nur wenige Publikationen haben bisher die Verwendung von Spektroskopie-Daten für die Auswahl von Biopsieentnahme-Punkten [78, 91, 117–119] oder die Planung einer Bestrahlungstherapie [120–122] beschrieben. Bei keiner dieser Studien wurden die MRSI-Daten aber direkt in ein Neuronavigationssystem integriert und auch während der eigentlichen Behandlung visualisiert. Nur Preul et al. [123] gelang die Einbringung von MRSI-Daten in Form von Cho-Maps in ein Navigationssystem bei zwei Tumorpatienten. Dabei wurde eine Transformation zwischen den Koordinaten eines 3D-MRI-Datensatzes und des unmittelbar darauffolgenden MRSI-Experimentes berechnet. Der Vorteil der hier beschriebenen Methode ist, daß die Ko-Registrierung des MRSI-Experimentes und eines MRI-Datensatzes direkt unter Verwendung des Koordinatensystems des MR-Scanners gelungen ist und daher kein zusätzlicher Registrierungsalgorithmus notwendig ist, der eine mögliche Fehler-

quelle darstellt. Zusätzlich erlaubt diese Methode durch Verwendung eines MR/MRSI-Hybrid-Datensatzes, der sowohl anatomische wie auch metabolische Information enthält, eine qualitative Kontrolle der Genauigkeit der nachfolgenden Bildfusion, indem man die Kongruenz der anatomischen Details der anatomischen Schichten des Hybrid-Datensatzes und des 3D-MRI-Datensatzes überprüft. Eine gewisse Problematik ergibt sich bei dieser Methode durch die Tatsache, daß keine Patientenbewegungen zwischen der Akquisition des SE-Datensatzes und dem MRSI-Experiment vorausgesetzt werden. Dies war aber auch eine Vorbedingung bei den anderen zitierten Studien. Wirklich kritisch sind nur die wenigen Sekunden nach Beendigung der SE-Sequenz und vor Beginn der MRSI-Messung, da zu jedem anderen Zeitpunkt Bewegungsartefakte in den jeweiligen Datensätzen auftreten würden. Trotzdem wurde zur Fixierung des Patientenkopfes eine Stützvorrichtung zur weitestmöglichen Vermeidung von Kopfbewegungen verwendet.
Die Integration von biochemischer Information in Form segmentierter Cho/NAA-Maps konnte an der Neurochirurgischen Klinik in Erlangen als Routinemethode in der neurochirurgischen Behandlung von Hirntumorpatienten etabliert werden und erlaubt eine verbesserte intraoperative Darstellung der Tumorgrenzen.

### 7.4.2 Verbesserte Darstellung von Hirntumoren

Die in Kapitel 7.3.2 beschriebene Methode zur automatischen Segmentierung der pathologischen Metabolitenveränderungen in Hirntumoren unter der Annahme einer Gauß-Verteilung der Cho/NAA-Werte in gesunden Hirnarealen wurde mit MRSI-Daten des bereits beschriebenen Phantoms und von Probanden getestet.
Die Kontrolle der Histogramme der selektierten, in den Patienten als gesund angenommenen Bereiche zeigte in allen Fällen eine beinahe perfekte unimodale und symmetrische Verteilung. Der statistische Schnelltest nach David et al. [107] bestätigte ebenfalls die Annahme einer vorliegenden Gauß-Verteilung. Für die MRSI-Daten des Phantoms unterschieden sich der Mittelwert, der Median und der Modalwert, die im Falle einer exakten Gauß'schen Verteilung gleich sind, um weniger als 1%. Die verbliebene, „nicht gelöschte" Fläche nach Anwendung des Segmentieralgorithmus betrug weniger als 0.6% des VOIs. Die statistische Auswertung der MRSI-Daten der Probanden zeigte eine Differenz der drei Werte von weniger als 1.7% und eine Restfläche von maximal 3% des VOI. Die Hirnareale, die hierbei gelegentlich nicht gelöscht wurden, waren im Bereich der Ventrikel und Sulci. Die Differenz des Mittelwertes, des Medians und des Modalwertes der Cho/NAA-Werte in den selektierten Bereichen der Patienten betrug weniger als 3%. Diese Ergebnisse

bestätigten die Annahme einer vorliegenden Gauß-Verteilung der Cho/NAA-Werte in gesundem Hirnareal.

Abb. 7.3 A bis F zeigt schematisch den Ablauf der Segmentierung anhand der Daten von Patient Nr. 5 nach Tab. 7.1. In Abb. 7.3 C ist das Histogramm des selektierten, gesunden Hirnareales, das als rotes Rechteck in den Abbn. 7.3 A und B markiert ist, und die dafür berechneten Werte des Mittelwertes (MW) und des Segmentierungslimits (MW+3SD) zu sehen. Nach Durchführung der Segmentierung (Abb. 7.3 D und E) ergibt sich die Cho/NAA-Map des segmentierten Tumors.
Die bereits vorgestellte Methode zur Ko-Registrierung von MRI- und MRSI-Datensätzen erlaubte den direkten Vergleich der hyperintens auftretenden Tumorflächen in den $T_2$-gewichteten MR-Bildern (Abb. 7.1) und der mittels MRSI-Experiment und Segmentierungsprozedur bestimmten Flächen pathologischer Metabolitenveränderungen. Abb. 7.8 A und B zeigt einen Vergleich dieser mit den verschiedenen MR-Meßmethoden bestimmten Tumorflächen für die Patienten Nr. 5 und 9. Die Tatsache, daß vor allem bei Tumoren, die am Rand des Gehirns lokalisiert waren, die PRESS-Box (schwarze Rechtecke) nicht den gesamten Bereich des T2w hyperintensen Signals abdeckt, mußte ebenfalls berücksichtigt werden, damit auch ein quantitativer Vergleich möglich war. Die T2w Tumorflächen wurden daher, falls notwendig, an die Position und Größe der PRESS-Box angepaßt (Abb. 7.8 D und E). Wie in den Abbn. 7.8 B und E für die beiden Patienten zu sehen ist, zeigten die Tumorflächen der segmentierten Cho/NAA-Maps (grün) ein stärkeres Ausmaß an Tumorinfiltration als die T2w Blider der Routine-MRIs (rot). Zur Verifizierung dieser höheren Sensitivität der Methode in der Detektion von Tumorinfiltration wurde die Entnahme von Biopsien aus dem Areal, das nur in den Cho/NAA-Maps pathologische Veränderungen zeigt, geplant. Dies wurde als MRI/MRSI-Differenzfläche[5] definiert. Die Software des Navigationssystems erlaubte es, die Position der Biopsieentnahme direkt und exakt[6] mit der entsprechenden Voxelposition im MRSI-Datensatz in Beziehung zu setzen. Abb. 7.9 A zeigt eine 3D-Rekonstruktion eines Biopsieentnahme-Planes aus dem MRI/MRSI-Differenzbereich (grün) für Patienten Nr. 7. In Abb. 7.9 A ist die endgültige Position der Biopsieentnahme als gelber Punkt markiert.
Ein Vergleich der Tumorflächen wurde bei den 20 Patienten mit Gliomen WHO Grad II und III in Tab.7.1 durchgeführt, und es wurden in allen Fällen größere MRSI-Tumorflächen verglichen mit den T2w-Tumorflächen

[5]Damit ist jene Fläche gemeint, die pathologisch hohen Cho/NAA-Wert aber ein normales, nicht hyperintenses Signal in den T2w MR-Bildern zeigt.

[6]Nach Steinmeier et al. [124] beträgt der mittlere Lokalisierungsfehler eines vergleichbaren Navigationssystems 2.8 mm.

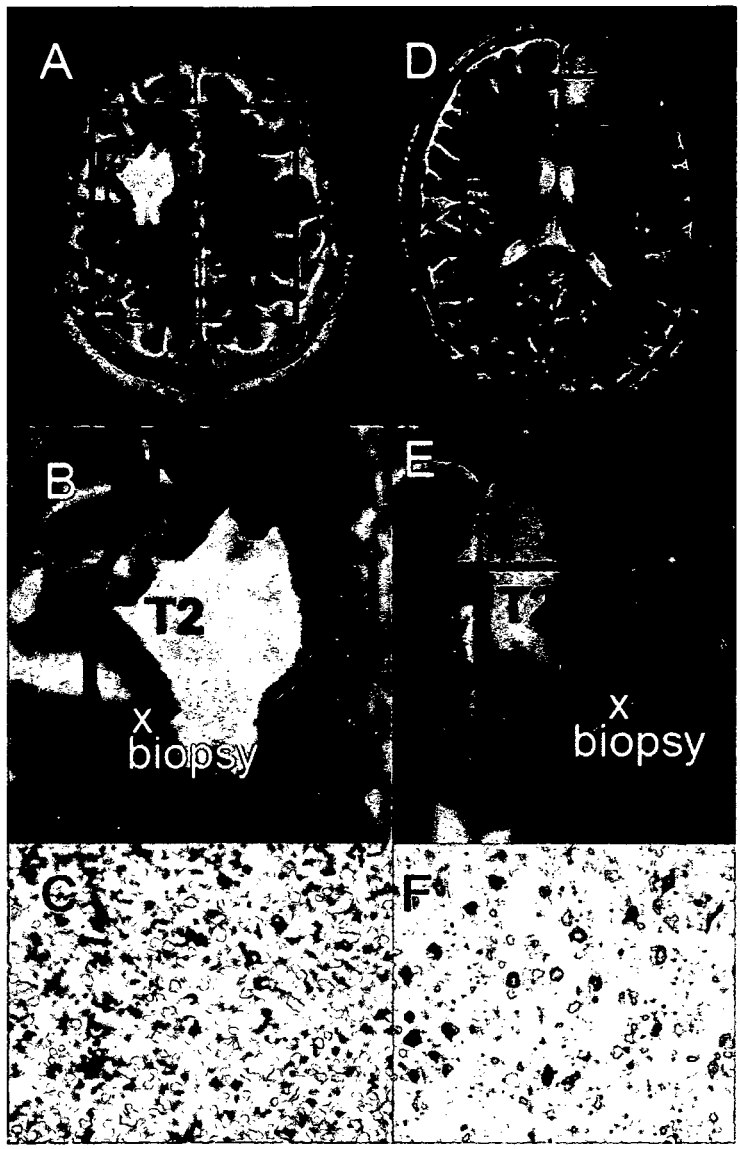



Abbildung 7.8: Vergleich der mittels $T_2$-gewichteter MRIs und durch Segmentierung von MRSI-Daten bestimmten Tumorflächen. A) und D) zeigen anatomische Bilder von Patienten Nr. 5 bzw. 9, überlagert mit den MRSI-Tumorgrenzen in Grün und den Konturen der hyperintensen Flächen der T2w MRIs in Rot. Das schwarze Rechteck beschreibt die Position der PRESS-Box. B) und E) sind vergößerte Ausschnitte von (A) und (D) mit den eingezeichneten Positionen der Biopsieentnahme. C) und F) sind Fotografien der Gewebsschnitte nach histologischer Aufarbeitung der Biopsien und zeigen 5% (C) bzw. 10% (F) Map2c positive Zellen.

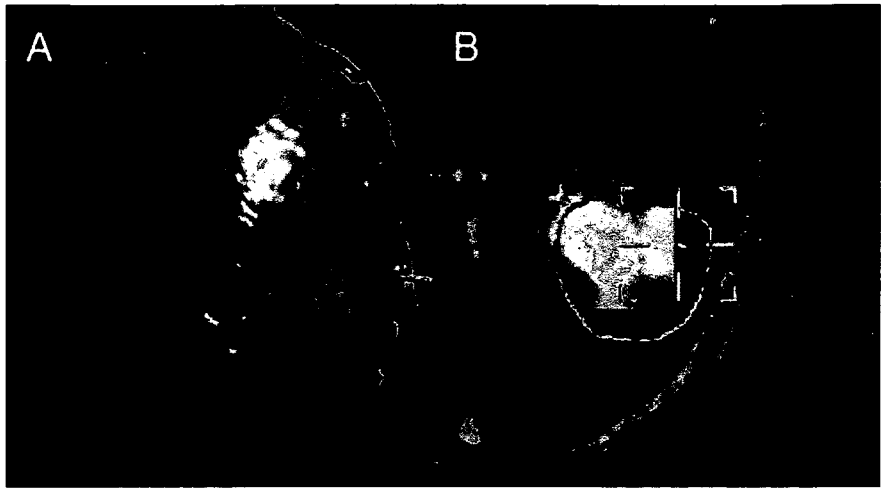



Abbildung 7.9: Screenshots der Software des Neuronavigationssystems. A) zeigt eine 3D-Rekonstruktion eines Planes zur Biopsieentnahme von Patient Nr. 7. Das Zielvolumen war das nur im MRSI-Experiment als pathologisch aufscheinende Hirnareal (grün). Das Tumorvolumen aufgrund der Hyperintensitäten in den T2w MRIs sind in Pink dargestellt. B) Vergrößertes axiales Bild desselben Patienten mit eingezeichneter Lokalisierung der Biopsie aus dem vorselektierten Volumen. Hier grün dargestellt ist der die T2w-Tumorfläche überragende Anteil der MRSI-Tumorfläche.

bestimmt. Bei 16 der 20 Patienten konnte eine geplante Entnahme von Biopsien aus dem vordefinierten Bereich erfolgreich durchgeführt werden. Bei den übrigen 4 Patienten traten entweder technische Probleme auf (in 2 Fällen) oder diese wurden (noch) nicht operiert. Für alle 16 Patienten ergab eine histologische Aufarbeitung der Biopsieproben aus dem Randbereich eine Tumorinfiltration von 4–17% (im Mittel von 9%) an p53 oder Map2c positiven Zellen (Abbn. 7.8 C und F). Ein qualitativer Vergleich der T2w Tumorflächen (rot) und der MRSI-Tumorflächen (grün) zeigt Abb. 7.10. Die Tumorflächen bzgl. der Signalhyperintensitäten in den T2w MRIs lagen in einem Bereich von 220–3301 $mm^2$, jene bzgl. der segmentierten Cho/NAA-Maps lagen zwischen 277 und 3864 $mm^2$. Im Mittel waren die MRSI-Tumorflächen um 20% größer, der Bereich erstreckte sich über 6–33%. Ein t-Test zwischen den mittels der unterschiedlichen MR-Meßtechniken bestimmten Tumorflächen ergab wie zu erwarten einen signifikanten Unterschied ($p=0.00004$). Ein Vergleich der Größe der MRI/MRS/-Differenzfläche in Abhängigkeit von der Malignität des Tumors, d.h. WHO Grad II und III, zeigte keine signifikanten Unterschiede.

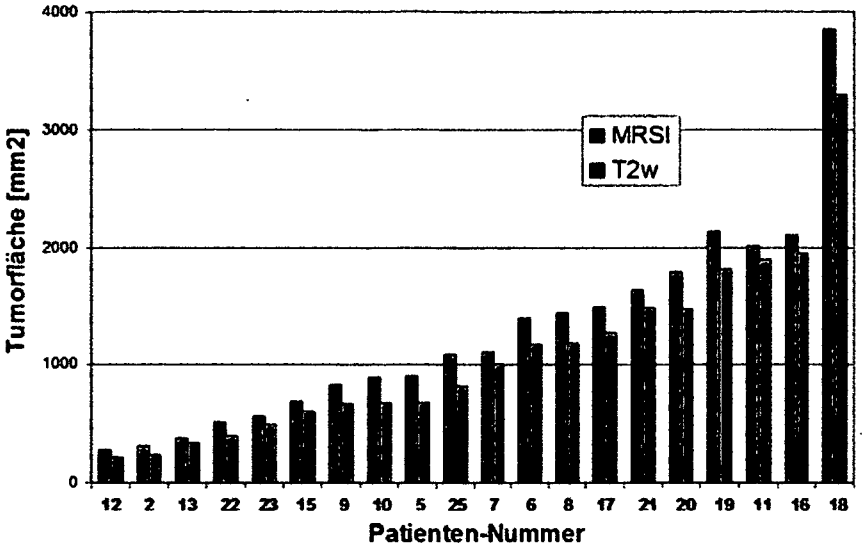



Abbildung 7.10: Quantitativer Vergleich von T2w (rot) und MRSI (grün) Tumorflächen der 20 Patienten mit Gliomen WHO Grad II und III. (Anmerkung: Die Patienten sind nach steigender T2w Tumorfläche angeordnet, die Patienten-Nummern entsprechen nicht jenen aus Tab.7.1, die eine chronologische Auflistung zeigt.

Durch das diffuse Wachstum von Hirntumoren [125] und das infiltrative Vordringen in gesundes Hirngewebe ist die Bestimmung der Tumorgrenzen mit konventionellen MR-Bildgebungstechniken oftmals schwierig. Selbst die Methoden der Wahl in der klinischen Routine wie T2-gewichtete MRI oder kontrastmittelverstärkte, T1-gewichtete MRI als Technik zur Visualisierung von Regionen in denen die Blut-Hirn-Schranke zerstört ist, sind nicht tumorspezifisch und können irreführende Resultate erzielen [78, 79]. Auf der anderen Seite ist die Darstellung von Position und Größe insbesonds der Randzone zwischen Tumor und gesundem Hirngewebe ein Hauptproblem in der Behandlungsplanung.
In den letzten 15 Jahren haben einige Studien [95, 126–130] gezeigt, daß die $^{1}$H MR-Spektroskopie (Single-Voxel wie auch MR-Spectroscopic-Imaging) einen wertvollen Beitrag in der Behandlung von Hirntumoren leisten kann. Allerdings hat sich, auch wegen des Mangels an standardisierter Auswertesoftware für MRSI-Daten, diese Technik in der klinischen Routine noch nicht wirklich durchgesetzt. Aus diesem Grund stellen die oben genannten MR-Bildgebungstechniken meist immer noch die alleinige Basis in der Be-

handlungsplanung von Hirntumoren dar.
Mit der in diesem Abschnitt beschriebenen Methode ist es gelungen, ein leicht bedienbares Tool zur Darstellung und Segmentierung der metabolischen Veränderungen in Hirntumoren zu entwickeln. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß durch MRSI-Experimente mit höchstmöglicher Ortauflösung, und der Segmentierung der läsionspezifischen metabolischen Veränderungen eine Verbesserung der Darstellung von Gliomen erzielt werden kann.
Die Visualisierung der metabolischen Veränderungen in Hirntumoren wurde schon mit verschiedenen Ansätzen realisiert. Li et al. verwendeten in ihrer Studie [131] Bilder verschiedener Metabolitenverhältnisse (Cho/NAA, Cho/Cr und Cr/NAA) zur Beurteilung und Charakterisierung von Gliomen. Die Peaks sechs wichtiger Resonanzen (Cho, Cr, NAA, Alanin, Laktat und/oder Lipide und Lipide) und die Information aus T2-gewichteten MRIs stellte de Edelenyi und Mitarbeiter [132] in einem Profil als sog. „Nosolgic Images" dar und verwendeten diese zur Charakterisierung von Hirntumoren. Fulham et al. konnten in ihrer Studie [133] zeigen, daß Metabolic Maps von Cho und NAA am besten für die Tumorspektroskopie geeignet sind. Die Signalunterschiede zwischen gesundem Hirngewebe und Tumor sind in diesen Bildern zwar ausreichend, um die Position der Läsion darzustellen, aber eine genaue Bestimmung der Tumorrandzone ist nicht möglich. Ebenso führen Partialvolumen-Effekte mit der Zerebrospinalflüssigkeit in Sulci und Ventrikeln zu Verschiebungen der Metabolitniveaus, die nicht pathologiebedingt sind.
In einer aktuelleren Publikation zeigte McKnight et al. [134], daß die Verwendung von Cho/NAA-Verhältnissen gut für die Darstellung von Tumorgrenzen geeignet ist. In ihrer Studie nahmen sie an, daß sich die Beziehung zwischen Cho und NAA in gesundem Hirngewebe als lineare Funktion darstellen läßt. Sie verwendeten dies als internen Standard zur Quantifizierung der Entartungswahrscheinlichkeit jeder Voxelposition und erreichten dadurch eine Selektion der Tumorvoxeln in ihren MRSI-Daten. In weiteren Studien dieser Arbeitsgruppe [121, 122] gelang es, durch Verwendung dieser Methode und Definition eines sog. „abnormality index"[7], der als Kontur anatomischen MRIs überlagert wurde, eine Segmentierung von Metabolitenveränderungen in Hirntumoren zu erreichen. Zusätzlich wurden die Konturen von Kontrastmittelanfärbungen in T1w MRIs und jene von Hyperintensitäten in T2w MRIs mit dargestellt und zur Planung von Strahlentherapien verwendet. Für niedergradige Gliome (WHO Grad II) fanden sie, daß in 55% ihrer untersuch-

[7]Dieser sog. „abnormality index" ergab sich durch lineare Regression der Cho-NAA-Wertepaare und anschließende Festlegung von 2×Standardabweichung der Cho/NAA-Werte als pathologiedefinierenden Schwellwert.

ten Fälle die MRSI-Konturen vollständig in den T2w-Konturen enthalten waren. Außerdem waren die via MRSI definierten Areale, die die hyperintensen Regionen in den T2w Bildern überragten, ziemlich klein und unregelmäßig verteilt. Für höhergradige Tumoren (WHO Grad III und IV) fanden sie bei 88% ihrer Patienten einen metabolisch aktiven Tumor außerhalb der T2w Tumorflächen. Allerdings wurden deren Ergebnisse in beiden Studien nicht histologisch validiert und die Segmentierung des Tumors erfolgte nicht in den Metabolic Maps selbst. Beides wurde in der hier beschriebenen Studie durchgeführt, wodurch es gelungen ist, die Pathologie des Tumors besser der Realität entsprechend darzustellen, da auch die unterschiedlichen Niveaus an Tumorinfiltration dargestellt werden konnten.

### 7.4.3 Verbesserte präoperative Diagnostik von Hirntumoren

Die Auswahl der im Tumor lokalisierten Voxel erfolgte nach den segmentierten Cho/NAA-Maps. Um Partial-Volumen-Effekte zu reduzieren, wurden nur solche Voxel als Tumorvoxel für die weitere Auswertung zugelassen, die möglichst zur Gänze (etwa 95%) im segmentierten Tumorareal lagen. Die Voxel aus gesundem Hirnareal wurden aus dem für die Segmentierung selektierten, gesunden Bereich gewählt. Die Absolutwerte für NAA wurden als Gesamt-NAA (tNAA) bestimmt und setzten sich aus den spektral nicht trennbaren Resonanzlinien von NAA und N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (NAAG) zusammen. Der Beitrag von NAAG am tNAA-Signal ist aber wesentlich geringer als jener von NAA. Auch Cr wurde als Gesamt-Cr (tCr) gefittet. Abb. 7.11 zeigt vier Beispiele für LCModel-Fits von Spektren aus verschiedenen Bereichen des Tumors (2: Tumorrand, 3: Infiltrationszone und 4: Tumorzentrum) und aus dem kontralateralen gesunden Hirnareal (1) von Patient Nr. 5. Die Abb. 7.11 A bzw. B zeigen anatomische Referenzbilder (T2w) mit überlagerten Cho- bzw. NAA-Maps und den entsprechenden Voxelpositionen der Spektren 1 bis 4.
Ein Vergleich (t-Test) der Absolutkonzentrationen für Cho, tCr und tNAA aus den gesunden Hirnarealen der 20 Tumorpatienten mit alters- und geschlechtsgematchten Probanden (siehe Tab. 7.2) ergab keine signifikaten Unterschiede für die drei Metabolite. Die in Tab. 7.2 angeführten Metabolitenkonzentrationen der Probanden wie auch der Patienten passen gut in das an sich breite Spektrum der bisher in der Literatur publizierten Werte. Besonders gute Übereinstimmung gibt es mit den rezenteren Publikationen [56–58, 60, 63], deren Metabolitenwerte aus Tab 4.2 nach Berechnung des Mittelwertes unter „Literatur“ in der untersten Zeile von Tab. 7.2 an-

**Alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen der Tumorstudie**

| Prob. Nr. | Metabolitenkonzentration [mM/l] | | |
|---|---|---|---|
| (A/G/P.Nr.) | Cho | tCr | tNAA |
| 1 (22/w/2) | 1.7±0.2 (1.5±0.1) | 4.6±0.3 (4.5±0.5) | 10.8±0.9 (9.9±1.4) |
| 2 (39/m/5) | 1.8±0.2 (1.6±0.2) | 5.3±0.6 (5.0±0.8) | 10.3±0.9 (10.2±1.0) |
| 3 (41/m/6) | 2.1±0.4 (2.3±0.3) | 3.9±0.6 (5.7±1.5) | 8.9±1.5 (9.0±0.8) |
| 4 (34/m/7) | 2.0±0.4 (2.1±0.3) | 5.4±0.7 (5.1±0.9) | 11.4±2.7 (9.0±0.7) |
| 5 (34/m/8) | 1.9±0.4 (1.9±0.3) | 5.7±0.5 (4.7±0.6) | 10.4±2.0 (10.1±0.7) |
| 6 (38/w/9) | 2.3±0.1 (1.8±0.2) | 4.7±0.6 (4.8±0.5) | 11.2±0.9 (9.9±1.2) |
| 7 (57/m/10) | 2.5±0.2 (2.0±0.3) | 5.1±0.4 (4.7±0.4) | 10.2±1.1 (9.1±1.4) |
| 8 (50/w/11) | 2.1±0.3 (1.9±0.3) | 5.6±1.1 (5.1±1.4) | 9.7±1.3 (9.3±0.7) |
| 9 (48/m/12) | 1.8±0.3 (1.4±0.2) | 5.6±0.6 (4.5±1.0) | 10.8±0.8 (9.7±0.8) |
| 10 (58/m/13) | 2.4±0.4 (2.0±0.2) | 5.1±0.4 (5.7±0.5) | 11.0±1.7 (9.9±0.5) |
| 11 (41/m/15) | 1.8±0.4 (2.3±0.3) | 5.0±0.8 (4.9±1.4) | 8.1±2.1 (10.2±1.0) |
| 12 (25/w/16) | 1.4±0.1 (2.1±0.4) | 4.9±0.6 (5.6±1.0) | 11.9±1.1 (12.6±1.2) |
| 13 (22/m/17) | 1.5±0.3 (2.0±0.5) | 5.1±0.9 (5.9±1.0) | 11.5±1.3 (11.1±1.8) |
| 14 (54/w/18) | 1.5±0.4 (2.1±0.3) | 4.7±0.8 (6.0±0.6) | 8.4±2.8 (9.3±0.6) |
| 15 (29/m/19) | 2.4±0.2 (2.0±0.3) | 5.4±0.7 (5.2±0.9) | 12.4±2.0 (10.9±1.8) |
| 16 (21/w/20) | 1.5±0.2 (1.1±0.1) | 5.2±0.6 (5.3±0.8) | 10.8±0.2 (8.8±0.4) |
| 17 (29/m/21) | 2.1±0.4 (1.7±0.3) | 5.6±0.6 (5.4±0.9) | 11.8±1.5 (9.6±1.3) |
| 18 (38/w/22) | 2.1±0.3 (1.8±0.3) | 4.0±0.7 (5.1±0.3) | 9.8±1.0 (8.3±1.0) |
| 19 (37/m/23) | 2.0±0.2 (2.0±0.3) | 4.1±0.7 (5.1±1.0) | 11.0±0.7 (11.3±1.2) |
| 20 (44/w/25) | 1.8±0.5 (2.0±0.4) | 4.1±1.7 (5.4±1.1) | 9.1±2.3 (11.1±1.3) |
| MW ± SD | 5.0 ± 0.6 | 2.0 ± 0.3 | 10.5 ± 1.1 |
| | (5.2 ± 0.5) | (1.9 ± 0.3) | (10.0 ± 1.0) |
| Literatur | 5.3 ± 0.4 | 1.7 ± 0.2 | 9.4 ± 1.2 |

Tabelle 7.2: Übersicht der gesunden Kontrollen zu den Tumorpatienten bei 1.5 Tesla. Angeführt sind Alter („A“ in Spalte 1), Geschlecht („G“ in Spalte 1) die Nummer des jeweiligen Patienten („P.Nr.“ in Spalte 1) aus Tab. 7.1. Die Werte der Metabolitenkonzentrationen sind in mM/l und stammen überwiegend aus weißer Hirnsubstanz. Den einzelnen Metabolitenkonzentrationen der Probanden in Klammer angefügt sind die entsprechenden Werte aus dem kontralateral zur Läsion liegenden, gesunden Hirnareal der gematchten Patienten. Die unterste Zeile zeigt den Mittelwert („MW“) und die Standardabweichung („SD“) für alle gesunden Kontrollen bzw. Patienten (wiederum in Klammer gesetzt). Unter „Literatur“ sind die „gemittelten“ Werte aus der Literatur [56–58, 60, 63] angegeben.

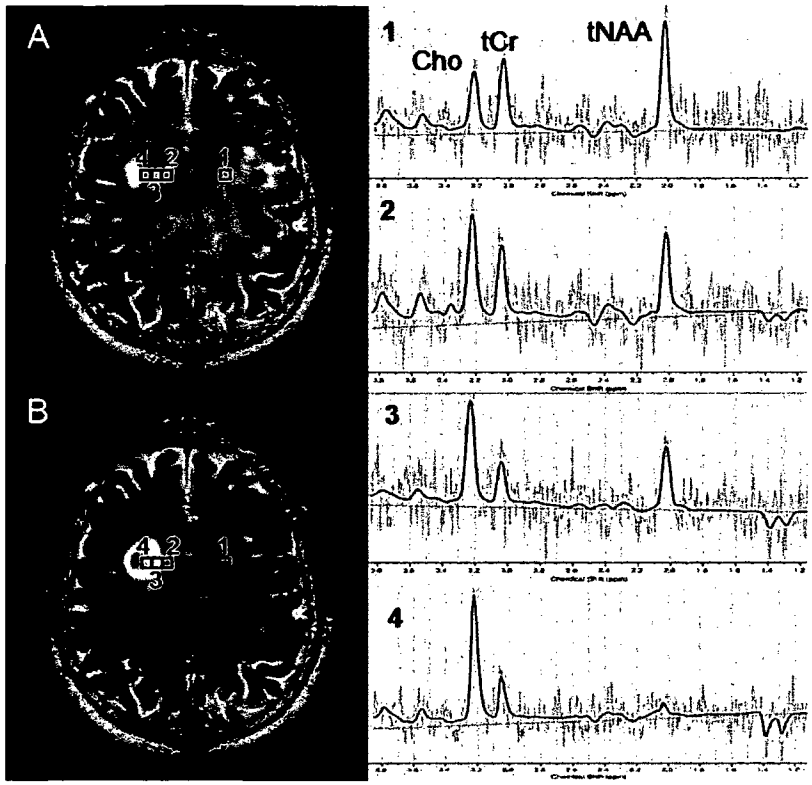



Abbildung 7.11: LCModel-Fits von Spektren eines Tumorpatienten. Linke Seite: Anatomische Referenzbilder (T2w) von Patient Nr. 5 überlagert mit den Metabolic Maps von A) Cho und B) NAA. Rechte Seite: LCModel-Fits (rote Linie) von Spektren aus kontralateralem, gesundem Hirnareal (1), Tumorrand (2), Infiltrationszone (3) und Tumorzentrum (4). Die Numerierung der Spektren entspricht den in (A) und (B) eingezeichneten Voxelpositionen.

gegeben sind. Die Durchführung von t-Tests bzgl. der Metabolitenkonzentrationen über den gesamten Tumor und jener im gesunden Hirnareal der einzelnen Patienten ergab erwartungsgemäß signifikante Unterschiede für alle drei Metabolite (Cho: $p<0.001$, tNAA: $p<0.001$ und tCr: $p=0.011$). Bei 15 Patienten aus Tab.7.1 mit Gliomen WHO Grad II und III wurden während einer MRSI-unterstützten Tumorresektion Serienbiopsien aus dem gesamten Tumorareal entnommen. Nach histopathologischer Aufarbeitung (siehe Abschnitt 7.3.4) der insgesamt 53 Gewebeproben wurde das Ausmaß an Tumorinfiltration in Korrelation mit den Absolutwerten für Cho, Cr und tNAA gesetzt. Abb. 7.12 zeigt die Korrelation zwischen den Absolutwerten von Cho und den %-Anteilen an Tumorinfiltration. Man kann erkennen, daß eine

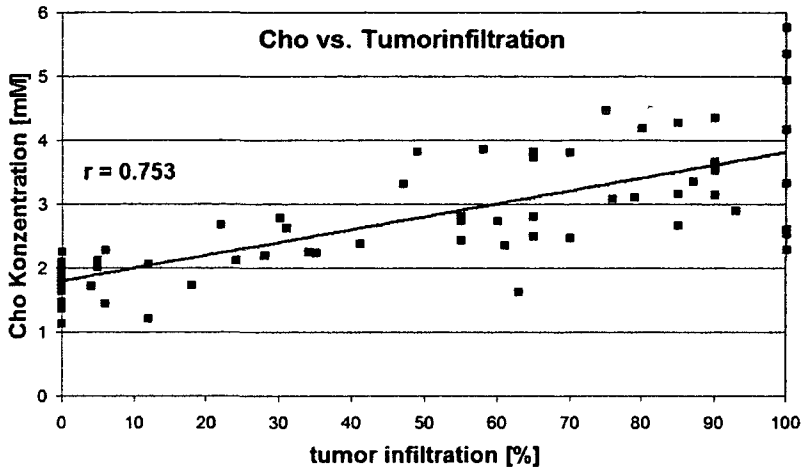



Abbildung 7.12: Korrelation zw. Cho-Konzentration und Tumorinfiltration. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient r als Ergebnis einer linearen Regression (schwarze Linie).

relativ deutliche lineare Zunahme der Cho-Werte mit zunehmendem Ausmaß an Tumorinfiltration besteht. Eine lineare Regression (schwarze Linie in Abb. 7.12) ergab einen Korrelationskoeffizienten von r=0.753.
Deutlicher sind, aufgrund des ca. doppelten SNR des NAA-Peaks, die Er-

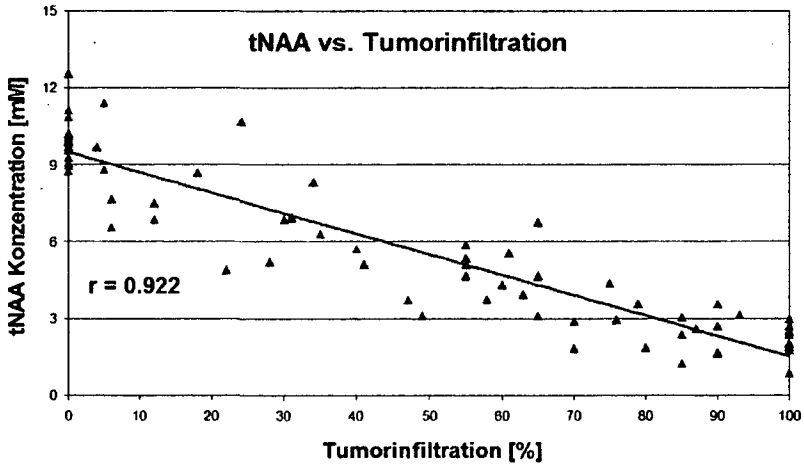



Abbildung 7.13: Korrelation zw. tNAA-Konzentration und Tumorinfiltration. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient r als Ergebnis einer linearen Regression (schwarze Linie).

gebnisse für tNAA bei der Korrelation der Absolutwerte mit den %-Anteilen an Tumorinfiltration (Abb. 7.13). Es zeigte sich bei diesem Metaboliten eine deutliche lineare Abnahme der Konzentration bei zunehmender Tumorinfiltration mit einem Korrelationskoeffizienten von r=0.922. Kein linearer Zusammenhang konnte zwischen Absolutwerten für Cr und dem Ausmaß an Tumorinfiltration gefunden werden (r=0.320). Für die Cho/tNAA-Werte ergab sich ein interessantes Ergebnis. Eine lineare Regression des Zusammenhanges zwischen den Verhältniswerten und dem Ausmaß an Tumorinfiltration ergab einen Korrelationskoeffizienten von r=0.720. Hingegen ergab eine Regression bzgl. eines *exponentiellen* Zusammenhanges einen Korrelalionskoeffizienten von r=0.908. Eine Regression bzgl. eines *quadratischen* Zusammenhanges ergab einen Korrelarionskoeffizienten von r=0.755. Für die Einzelmetabolite (Cho und tNAA) ergab sich kein höherer Korrelationskoeffizient weder bei Annahme eines exponentiellen noch eines quadratischen Zusammenhanges. Das bedeutet, daß zwischen den Metabolitenkonzentrationen von Cho und tNAA ein linearer Zusammenhang mit dem %-Anteil an Tumorinfiltration besteht, für Cho/tNAA ist dieser hingegen exponentiell.
Ein Vergleich der über den gesamten Tumor gemittelten Metabolitenkonzentrationen für Cho, tCr und tNAA zwischen den Patientengruppen mit Gliomen WHO Grad II (7 Patienten) und mit Gliomen WHO Grad III (13 Patienten) ergab signifikante Unterschiede für Cho ($p<0.016$), tNAA ($p<0.042$) und Cho/tNAA ($p<0.006$), aber keine Signifikanz für Cr. Es wurde ebenfalls eine Differenzierung zwischen Tumorzentrum und Tumorrand auf Basis der Farbkodierung in den segmentierten Cho/NAA-Maps durchgeführt. Als Voxel im Tumorzentrum wurden solche mit mehrheitlich

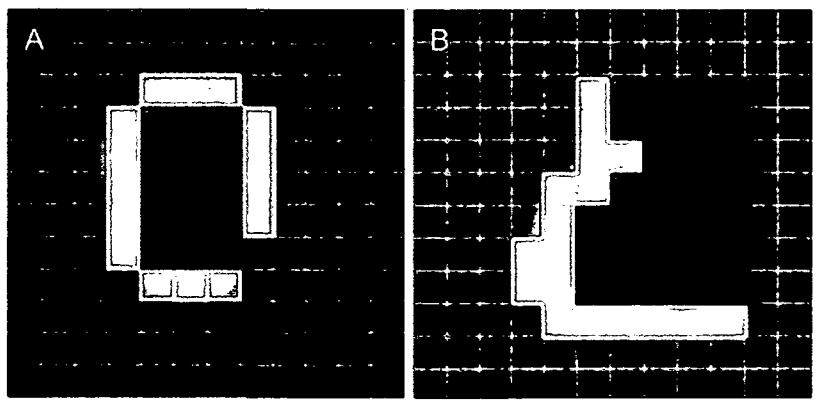



Abbildung 7.14: Differenzierung zw. Tumorzentrum (schwarzes Areal) und Tumorrand (weißes Areal) für A) Patient Nr. 5 und B) Patient Nr. 8.

rotem bis gelbem Anteil festgelegt (schwarze Bereiche in den Abbn. 7.14 A und B) und als Voxel des Tumorrandes – wieder unter Berücksichtigung, daß Partial-Volumen-Effekte möglichst reduziert werden – jene mit grüner bis dunkelblauer Farbkodierung (weiße Bereiche in den Abbn. 7.14 A und B). Nach Berechnung der Metabolitenwerte und der Cho/tNAA-Werte für Tumorrand und Tumorzentren wurde wieder ein Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen (WHO Grad II versus III) durchgeführt. Es ergaben sich wieder signifikante Unterschiede für Cho ($p<0.002$) und tNAA ($p<0.045$) und auch Cho/tNAA ($p<0.0003$) im Tumorzentrum, d.h. die Unterschiede wurden für Cho/tNAA noch signifikanter. Alle anderen Vergleiche zeigten allerdings keine signifikanten Ergebnisse. Als weiteres, besonders interessantes Resultat ergab sich, wie in Abb. 7.15 zu sehen ist, ein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen für die Cho/tNAA-Werte im Tumorzentrum. Es wurde für alle Patienten mit niedergradigen Tumoren (WHO Grad II) ein Cho/tNAA-Wert $< 0.8$ und für alle Patienten mit höhergradigen Tumoren (WHO Grad III) ein Cho/tNAA-Wert $> 0.8$ gefunden, d.h. ohne Überlappung zwischen den Gruppen ($p<0.0003$). Allerdings müssen zur Validierung dieser Ergebnisse bzw. für eine weitergehende statistische Auswertung noch mehr Patienten gemessen und ausgewertet werden.

Die quantitative Korrelation spektroskopischer Daten mit histopathologischen Ergebnissen, die trotz ihrer Invasivität und den damit verbundenen

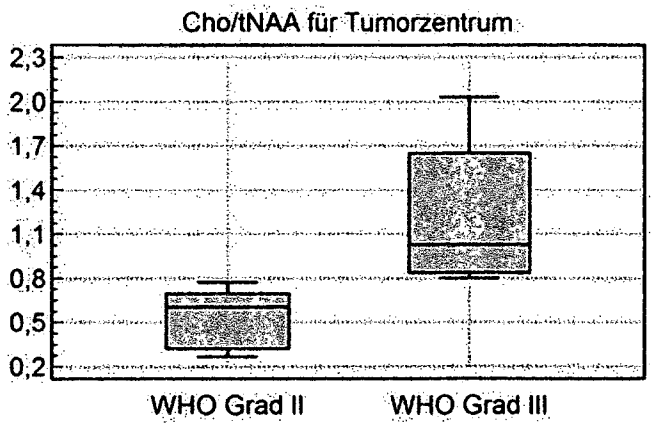



Abbildung 7.15: Präoperatives Grading von Hirntumoren. Box-Plot zum Vergleich der Cho/tNAA im Tumorzentrum für die beiden Patientengruppen mit Gliomen WHO Grad II (links, 7 Patienten) und WHO Grad III (rechts, 13 Patienten).

Risiken für den Patienten den Goldstandard in der Diagnostik darstellt, ist ein zentraler Punkt in der Validierung metabolischer Veränderungen in Hirntumoren, die mit MRS-Techniken bestimmt wurden. In der vorliegenden Arbeit konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Veränderungen der Metabolite Cho und tNAA mit dem Außmaß an Tumorinfiltration bestätigt, bzw. ein exponentieller Zusammenhang zwischen dem „am besten geeigneten"metabolischen Tumormarker Cho/NAA und der Tumorinfiltration gefunden werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, daß $^{1}$H-MRSI-Experimente mit hoher räumlicher Auflösung und schließlich die Segmentierung und Absolutquantifizierung der metabolischen Veränderungen einen wertvollen Beitrag für die präoperative Diagnostik hirneigener Tumore leisten kann und damit als unterstützendes diagnostisches Werkzeug auch für die klinische Routine Relevanz hat.

Ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit veröffentlichte die Arbeitsgruppe um F. Zanella in zwei rezenten Publikationen, allerding unter der Verwendung von Single-Voxel MR-Spektroskopie. Nafe et al. zeigte in einer Studie mit 46 Gliompatienten (WHO Grad II bis IV) [135], daß das Cho-Signal signifikant (p=0.002) und annähernd linear (r=0.444) mit der Tumorzelldichte ansteigt. Ergebnisse zur Korrelation der Tumorzelldichte und den Veränderungen im NAA-Signal wurden nicht angeführt. Zudem wurden die Metabolitenveränderungen generell nicht absolut quantifiziert, sondern durch Berechnung der Verhältnisse mit der Signalintensität von Gesamtkreatin aus einem Referenzvoxel auf der kontralateralen Seite des Tumors ausgewertet. Der wesenlich geringere Korrelationkoeffizient, verglichen mit dem hier vorgestellten Wert (r=0.720), ist auf die verwendete Meßtechnik (Single-Voxel-MRS) und die verwendeten Voxelgrößen von 2.2 bis 12.7 cm$^3$, d.h. Partialvolumen-Effekte, und tCr als interne Referenz, zurückzuführen, das wie Gruber et al. [40] zeigen konnte zu irreführenden Ergebnissen führen kann. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe [100] an 90 Patienten mit neuroepithelialen Hirntumoren[8] wurden Single-Voxel-Spektren in Kombination mit einer Datenbank histopathologisch evaluierter Tumorspektren zur Bestimmung des WHO Grades herangezogen. Es gelang ihnen, nach histopathologischer Überprüfung ihrer MRS-Resultate, Tumore WHO Grad I und II mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 95% zu bestimmen, bzw. Tumore WHO Grad III mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 89% zu bestimmen. Sie konnten allerding keinen Grenzwert für metabolische Veränderungen, deren Quantifizierung wie im zuvor genannte

[8]Diese Art von hirneigenen Tumoren gehen zum Unterschied von Gliomen, die von den Stützzellen (Gliazellen) ausgehen, von den Nervenzellen selbst aus.

Paper erfolgte, zwischen niedergradigen und höhergradigen Tumoren angeben.
McKnight et al. haben in ihrer Arbeit [119] 3D $^{1}$H-MRSI-Daten von insgesamt 68 Gliom-Patienten (WHO Grad II bis IV) mit den Ergebnissen von histopathologischen Proben, die wärend eines chirurgischen Eingriffs entnommen wurden, verglichen. Durch Berechnung eines Cho-NAA-Indexes (CNI) und Festlegung eines Grenzwertes von 2.5 konnten sie eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 86% für die Unterscheidung via MRSI zwischen Tumorarealen und Arealen mit einer Mischung aus normalem, ödematösem, gliotischem und nekrotischem Gewebe, die durch Biopsien überprüft wurden, feststellen. Die CNIs der Gewebsproben ohne Tumorinfiltration zeigten einen signifikanten Unterschied zu jenen mit Grad II ($p<0.03$), Grad III ($p<0.005$) und Grad IV ($p<0.01$) Tumoren. Keine signifikanten Unterschiede fanden sie für die CNIs der einzelne Malignitätsgruppen. Des weiteren wurde keine Korrelation zwischen dem CNI und dem Ausmaß an Tumorinfiltration angestellt. Ein wichtiger Kritikpunkt dieser Studie ist neben der geringen räumlichen Auflösung (1 $cm^3$) auch die Tatsache, daß die Auswahl und Korrelation der Biopsieentnahmepunkte mit der entsprechenden Voxelposition im MRSI-Datensatz durch Einzeichnen der entsprechenden Lokalitäten in MR-Bildern erfolgte. Es ist also zu keiner direkten Integration der MRSI-Daten in ein Neuronavigationssystem gekommen, wie es in der vorliegenden Arbeit praktiziert und beschrieben wurde (siehe Abschnitt 7.3.3). Diese beiden Schwächen in der methodischen Durchführung der Studie können durchaus als Erklärung für die Unterschiede in den Ergebnissen, verglichen mit jenen, die in dieser vorliegenden Arbeit präsentiert wurden, gelten.
In einer Studie an 160 Gliompatienten untersuchten Law et al. [99] die Sensitivität, die Spezifität, den positiven Vorhersagewert („positive predictive value", PPV) und negativen Vorhersagewert („negative predictive value", NPV) von MR-Spektroskopie verglichen mit konventioneller MR-Bildgebung. Die Auswertung der MRSI-Daten erfolgte durch Bestimmung der Maxima für Cho/Cr und Cho/NAA bzw. der Minima für NAA/Cr. Für Cho/NAA ergaben sich erwartungsgemäß die deutlichsten Unterschiede zwischen niedergradigen und höhergradigen Gliomen mit einer Signifikanz von $p=0.001$. Die Cho/NAA-Wertebereiche waren für die niedergradigen Tumore 0.60–6.80 bzw. für die höhergradigen Tumore 0.53–28.90, ergaben also keinen eindeutigen Grenzwert. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Tumorgruppen zeigten sich für Cho/Cr ($p<0.012$), Cho/NAA ($p<0.001$) und NAA/Cr (0.004). Des weiteren definierten sie vier verschiedene Grenzwerte (0.75–1.75) für Cho/NAA zwischen den Tumorgruppen und bestimmten für diese die oben angeführten Parameter. Der Grenzwert von Cho/NAA=0.75 ergab eine Sensitivität von 96.7%, eine Spezifität von 10.0%, PPV von 76.3% und NPV

von 50.0%. Die Werte für die konventionelle MR-Bildgebung waren: Sensitivität=72.5%, Spezifität=65.0%, PPV=86.1% und NPV=44.1%, womit ein möglicher wertvoller Beitrag der MR-Spektroskopie zum präoperativen Grading von Gliomen gezeigt werden konnte.
In einer Publikation von Yang et al. [98] konnten ebenfalls signifikante metabolische Unterschiede zwischen niedergradigen und höhergradigen Gliomen gezeigt werden. Sie führten $^1$H-MRSI-Messungen an 17 Patienten mit Gliomen WHO Grad II bis IV und berechneten die maximalen Werte für Cho/NAA und Cho/Cr bzw. den minimalen Wert für NAA/Cr der untersuchten Tumore. Es ergaben sich für die Patientengruppe mit höhergradigen Gliomen (13 Patienten) signifikant höhere Werte für Cho/NAA ($p<0.008$) und Cho/Cr ($p<0.03$) bzw. signifikant niedrigere Werte für NAA/Cr ($p<0.009$) verglichen mit der Patientengruppe mit niedergradigen Gliomen (4 Patienten). Die Resultate der Studien von Law et al. [99] und Yang et al. [98] und zeigen eine gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Ergebnissen dieses Abschnittes. Allerdings sind auch bei diesen Studien methodische Schwächen zu erwähnen. So wurde mit nominellen Voxelgrößen von 1.5cm$^3$ [98] bzw. 1.5–2 cm$^3$ [99] eine ungenügende Ortsauflösung des MRSI-Experimentes gewählt. Außerdem wurde bei beiden Studien auch keine Absolutquantifizierung der Metabolitenkonzentrationen durchgeführt.

Generell kann man bzgl. der bisher in der Literatur zum Thema Grading von Hirntumoren und/oder Korrelation von metabolischen Veränderungen mit histopathologischen Ergebnissen publizierten Studien sagen, daß es eindeutig Verbesserungspotential in den Studiendesigns hinsichtlich der methodischen Durchführung gibt. Dies ist sicher ein Hauptgrund, warum bisher keine eindeutige Differenzierung auf Basis von metabolischen Veränderungen in $^1$H-MRSI-Messungen zwischen Gliomen WHO Grad II und III angegeben werden konnte. Zudem sei angemerkt, daß eine Unterscheidung zwischen Gliomen WHO Grad II und III eine deutlichere Differenzierung darstellt als zwischen niedergradigen und höhergradigen Gliomen. Die Ergebnisse zur Korrelation der Absolutwerte von Cho und tNAA mit dem Ausmaß am Tumorinfiltration, die einen relativ guten linearen Zusammenhang gezeigt haben, bestätigen daß eine überlegte und der Fragestellung der Studie angepaßte Durchführung der Exprimente zu wesentlich aussagekräftigeren Ergebnissen führt. Wie der nächste Punkt zeigt, ist aber trotzdem noch ausreichend Potenzial für weitere methodische Verbesserungen vorhanden.

## 7.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die in diesem Kapitel vorgestellten Methoden – die Integration MR-spektroskopischer Daten in die Neuronavigation, die Segmentierung von Metabolic Maps zur Darstellung der Tumorgrenzen basierend auf den metabolischen Veränderungen der Läsionen und die Absolutquantifizierung bzw. Korrelation der Metabolitenveränderungen mit histopathologischen Ergebnissen – stellen ein Gesamtpaket dar, das einen wertvollen Beitrag in der Diagnostik und Behandlung hirneigener Tumore leisten kann. Es sind aber auch andere Erkrankungen wie neurodegenerative Störungen oder Epilepsie als klinische Anwendungsgebiete denkbar.

Natürlich gibt es auch einige Limitierungen, Verbesserungsmöglichkeiten und Weiterentwicklungen:

1. **3D MRSI-Sequenz:** Ein großer Nachteil der am 1.5 T MR-Gerät implementierten MRSI-Meßtechnik ist sicherlich die Tatsache, daß pro Experiment nur eine MRSI-Schichte gemessen werden kann. Durch Implementierung der bereits am 3 Tesla Forschungsgerät zur Verfügung stehenden, dreidimensionalen Hybridsequenz aus 2D-CSI und transversalem Hadamard Spectroscopic Imaging (HSI), sollen dann auch bei 1.5 Tesla dreidimensionale MRSI-Messungen zur Bestimmung der metabolischen Veränderungen im möglichst gesamten Tumorvolumen möglich sein. Da diese Hybridsequenz bei jedem ihrer Experimentdurchläufe die Kernspins des gesamten VOI, also aller vier Schichten anregt, kommt es zu einer Erhöhung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses pro Zeiteinheit um den Faktor $\sqrt{N}$ (N = Anzahl der Experimentdurchläufe). Für vier Schichten (Hadamardkodierung 4.Ordnung) und damit vier erforderliche Experimentdurchläufe bedeutet das also eine Erhöhung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses pro Zeiteinheit um den Faktor 2 verglichen mit der herkömmlichen 2D-MRSI-Sequenz. Diese Weiterentwicklung der Sequenztechnik brächte also den zusätzlichen Vorteil, daß eine Verdoppelung der Sensitivität erreicht werden kann, die wiederum zu einer Erhöhung der räumlichen Auflösung (siehe nächsten Punkt) verwendet werden könnte. Allerdings ist auch eine Vervierfachung der Datenakquisitionszeit damit verbunden (siehe übernächsten Punkt), was bei Patientenstudien kritisch sein kann.

   Eine weiterere wichtige Weiterentwicklung und Verbesserung der bisherigen Meßmethode brächte, wie in Kapitel 6.2 gezeigt werden konnte, die Implementierung des BASING-Pulses zur Verbesserung der Wasserunterdrückung in der relativ großen PRESS-Box (ca. 300 $cm^3$).

2. **Höhere räumliche Auflösung:** Wie bereits angesprochen, könnte durch die verbesserte Meßtechnik eine Erhöhung der räumlichen Auflösung erzielt werden. Denkbar und sinnvoll wäre eine Reduktion der Schichtdicke von derzeit 10 mm auf 7.5 mm. Für weitergehende Verbesserungen der Ortsauflösung ist, wie Gruber et al. [71] zeigen konnten, allerdings der Übergang zu 3 Tesla oder noch höheren Feldstärken notwendig.

3. **Verkürzung der Meßzeit:** Die Meßzeit für vier Schichten der Hybridsequenz beträgt etwa eine Stunde [71]. Zur Reduktion dieser langen Akquisitionszeiten für die MRSI-Daten können „Parallel-Imaging" Techniken wie SENSE („SENSitivity Encoding") [136] oder GRAPPA („GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions") [137] verwendet werden. Diese Techniken erlauben eine Reduzierung der Akquisitionszeit von $^{1}$H-MRSI-Experimenten bei 1.5 T um den Faktor 2 bei allerdings gleichzeitiger Reduktion des Signal-zu-Rausch Verhältnisses, wodurch die SENSE-Technik bei dieser Feldstärke nicht diese großen Vorteile bringt wie bei Hochfeldgeräten (3 Tesla und höher). Die Meßzeitreduktion wird bei beiden Techniken durch Reduzierung der Phasenkodierschritte in jeder der Phasenkodierdimensionen der $^{1}$H-MRSI-Sequenz erreicht, zusätzlich werden auch Suszeptibilitätsartefakte reduziert. Die Verwendung von Array-Spulen zur Datenaufnahme und die Einbringung der Kenntnis der räumlich unterschiedlichen Signalempfindlichkeit der einzelnen Spulenelemente erlaubt die Rekonstruktion der fehlenden Kodierungsinformation. Die beiden Techniken unterscheiden sich haupsächlich bzgl. der verwendeten Rekonstruktionsmethode. So arbeitet die SENSE-Technik mit den bereits Fouriertranformierten Daten im Ortsraum, wohingegen die GRAPPA-Technik die k-Raum-Daten vor der Fouriertransformation verwendet. Wie bereits erwähnt, ist der Einsatz dieser Techniken allerdings nur auf Hochfeldgeräten sinnvoll [138].

   Weiters gibt es sog. „high speed" SI-Sequenzen, bei denen als Hauptunterschied zu den konventionellen SI-Sequenzen Magnetfeldgradienten während der Signalakquisition angewendet werden [139–141]. Die Zeitersparnis dieser schnellen SI-Techniken ergibt sich dadurch, daß eine Ebene des k-Raums nach einer einzigen Anregung abgetastet wird und somit die Meßzeit eines 3D-SI-Experiments auf jene eines konventionellen 2D-Experiments reduziert wird. Beispielsweise wird y- und z-Richtung durch konventionelle Phasenkodierung abgetastet, während die x-Richtung kontinuierlich mit oszilierenden Gradienten akquiriert wird. Die spektrale Information wird dabei automatisch mit fortschrei-

tender Akquisitionszeit kodiert. Durch die gemeinsame Kodierung von räumlicher und spektraler Information kommt es aber zu chemischen Verschiebungsartefakten, die oszillierenden Gradienten führen wiederum zu „Aliasing"-Artefakten. Erstere können durch sog. „oversampling" reduziert werden, zweitere durch Separation der aufeinanderfolgenden Echos. Mit diesen komplexeren aber schnellen SI-Sequenzen können also hochaufgelöste 3D MRSI-Datensätze in 20–40 Minuten gemessen werden. Ein wesentlicher, zu berücksichtiger Punkt ist, daß das Signal mit einer höheren Bandbreite (10- bis 50-fach) aufgenommen werden muß. Da das Rauschen aber proportinal zur Wurzel der Bandbreite steigt, ist dies gleichbedeutend mit einem Verlust an SNR bzw. Sensitivitä ($\sqrt{10}$- bis $\sqrt{50}$-fach). Um dies auszugleichen, müßte man die schnelle SI-Sequenz entsprechend oft wiederholen (10 bis 50 mal), wodurch sich kein Zeitgewinn ergäbe.

Bei 1.5 T bieten sich andere Möglichkeiten zur Verkürzung der Meßzeit an, die aber immer auch Nachteile mit sich bringen. Zum einen ist die Reduzierung der Repetitionszeit von 1600 ms auf beispielsweise 1200 ms zu nennen. Allerdings führt das zu einem zusätzlichen SNR-Verlust, da die Magnetisierung bei der kürzeren Repetitionszeit noch weniger relaxiert ist (in z-Richtung) und somit für den nächsten Experimentdurchlauf weniger Ausgangsmagnetisierung zur Verfügung steht. Laut Literatur [7] läßt sich die optimale $T_R$-Zeit bezüglich möglichst kurzer Meßzeit bei gleichzeitig maximalem SNR durch $1.20 \times T_1$ abschätzen. Da die $T_1$-Werte bei 1.5 T je nach Metabolit zwischen 1200 ms und 1700 ms liegen [34], ist in diesem Bereich aber kaum noch Spielraum.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Reduktion der Phasenkodierungsschritte dar. Dabei wird durch an die Kopfform angepaßte Verringerung des FOV gleichzeitg auch die Meßzeit veringert werden. Eine Reduzierung von $24 \times 24$ auf $20 \times 16$ Phasenkodierungsschritte würde bei einer Repetitionszeit von 1600 ms die Meßzeit von 62 Minuten auf 34 Minuten reduzieren. Klarerweise ergibt sich proportional zur Reduktion des FOV, und damit der Phasenkodierungsschritte, auch eine Reduktion des SNR [142].

Zusammenfassend wird schnelle metabolische Bildgebung mit diagnostischer Qualität also nur bei entsprechend hohen Feldstärken sinnvoll sein [143].

# Kapitel 8

# Dreidimensionale $^1$H-MRSI bei 3 Tesla

## 8.1 Einleitung

„Single-Voxel" $^1$H-MRS-Techniken und zweidimensionale $^1$H-MRSI-Experimente bei 1.5 T werden bereits teilweise routinemäßig zur Bestimmung metabolischer Veränderungen bei unterschiedlichen Krankheitsbildern (wie z.B. Hirntumore oder Epilepsie) eingesetzt. Kontinuierlich fortschreitende technische und methodische Entwicklungen an 3 T-Forschungsgeräten haben dazu geführt, daß auch diese Feldstärke mittlerweile in der klinischen Routine zunehmend Verbreitung findet und damit fortschrittlichere, dreidimensionale MRSI-Techniken, mit klaren Vorteilen gegenüber den 1.5 T Geräten, zur Verfügung stehen [40, 71]. Durch die Weiterentwicklungen der Meßtechnik und wegen des höheren SNR bei 3 T könnten Hirntumore durch Verringerung von Partialvolumen-Effekten mit höherer Spezifität, bei (annähernd) gleicher Sensitivität verglichen mit 1.5 T, untersucht werden. Zudem erlaubt die höhere räumliche Auflösung bei 3 T die Berechnung sog. „anatomy or pathology matched voxel" (AMVs) [71], die besser an die anatomischen Gegebenheiten gesunder wie auch pathologischer Areale im Gehirn angepaßt werden können.

Im folgenden Kapitel sollen die Vorteile der räumlich hochaufgelösten, dreidimensionalen $^1$H-MRSI bei 3 T an einem Probanden und einem Hirntumorpatienten qualitativ betrachtet werden. Danach werden die Ergebnisse einer klinischen Vorstudie zur Bestimmung der metabolischen Veränderungen mittels $^1$H-MRSI in den Gehirnen von Patienten mit Multiple Sklerose beschrieben und diskutiert.

## 8.2 Hirntumore

### 8.2.1 Material und Methoden

In dieser Studie zur qualitativen Beurteilung der bei 3 T verwendeten Meßmethoden wurde zunächst eine in vivo Auflösungsstudie mit vier verschiedenen Voxelgrößen (siehe Tab. 8.1) an einer 24-jährigen Probandin durchgeführt. Danach erfolgte die Auswertung dreidimensionaler, räumlich hochaufgelöster MRSI-Daten eines 37-jährigen Hirntumorpatienten (Verdacht auf Gliom). Die Voxelgröße betrug 0.33 $cm^3$. In beiden Fällen wurden die MRSI-Experimente von Stephan Gruber (Kompetenzzentrum Hochfeld-MR, Medizinische Universität Wien) am 3 T Forschungsgerät (Bruker Medspec, siehe Kapitel 5.2) durchgeführt. Die verwendete Meßmethode entspricht jener, die bei den Phantomstudien (siehe Kapitel 6.1.4) verwendet wurde. Die Echozeit $T_E$ wurde mit 135 ms und die Repetitionszeit $T_R$ mit 1600 ms gewählt. Im Falle der Matrixgröße („CSI-Grid" in Tab. 8.1) von 16 × 16 Phasenkodierungsschritten ergab sich eine Gesamtmeßzeit für das MRSI-Experiment von 27 Minuten. Für die MRSI-Messungen mit 24 × 24 Phasenkodierungsschritten betrug diese etwa eine Stunde.
Die Berechnung der Metabolic Maps erfolgte nach räumlichem Zerofilling auf eine Matrixgröße von 32 × 32 Voxeln mit dem Prozessierungsprogramm für MR-Spektroskpie-Daten *csx* von P.B. Barker [62, 73] (siehe Kapitel 6.1). Die am 3 T Scanner gemessenen MR-Bilder des Tumorpatienten wurden mit einer frei erhältlichen Testversion des Datenkonvertierungsprogrammes DICOMatic (Version 1.5, TomoVision, Montreal, Kanada) in DICOM-Format umgewandelt.

**Auflösungsstudie am Probanden**

| FOV [cm] | CSI-Grid (LR × AP) | Schichtdicke [cm] | Voxelgröße [$cm^3$] |
|---|---|---|---|
| 16 × 16 | 16 × 16 | 0.75 | 0.75 |
| 16 × 16 | 24 × 24 | 0.75 | 0.33 |
| 16 × 16 | 24 × 24 | 0.5 | 0.22 |
| 12 × 12 | 24 × 24 | 0.375 | 0.09 |

Tabelle 8.1: Meßparameter der Auflösungsstudien an der Probandin bei 3 T. Die Abkürzungen stehen für: FOV = Field of View, CSI-Grid = Anzahl der Phasenkodierungsschritte in Links-Rechts (LR) und Anterior-Posterior (AP) Richtung.

### 8.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Abb. 8.1 zeigt einen Vergleich der vier verschiedenen räumlichen Auflösungen der MRSI-Experimente anhand der NAA-Maps derselben Probandin. Das in Abb. 8.1 A dargestellte MR-Bild gibt als anatomische Referenz die Position und Größe des VOI (PRESS-Box, violettes Rechteck), die im Wesentlichen bei allen vier Experimenten übereinstimmte, wieder. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die aus den MRSI-Daten mit Voxelgrößen von 0.75 $cm^3$ (Abb. 8.1 B), 0.33 $cm^3$ (Abb. 8.1 C), 0.22 $cm^3$ (Abb. 8.1 D) und 0.09 $cm^3$ (Abb. 8.1 E) berechneten NAA-Maps. Die kleinere Darstellung von Abb. 8.1 E ergibt sich durch das geringere FOV (Tab. 8.1), das bei diesem Experiment gewählt wurde. Es ist klar zu erkennen, daß bei einer Ortauflösung von 0.75 $cm^3$ Partialvolumeneffekte einen wesentlichen Einfluß haben und dadurch die anatomischen Strukturen (vor allem die Ventrikel) in der Verteilung des Metaboliten ungenügend bzw. „verschmiert" wiedergegeben

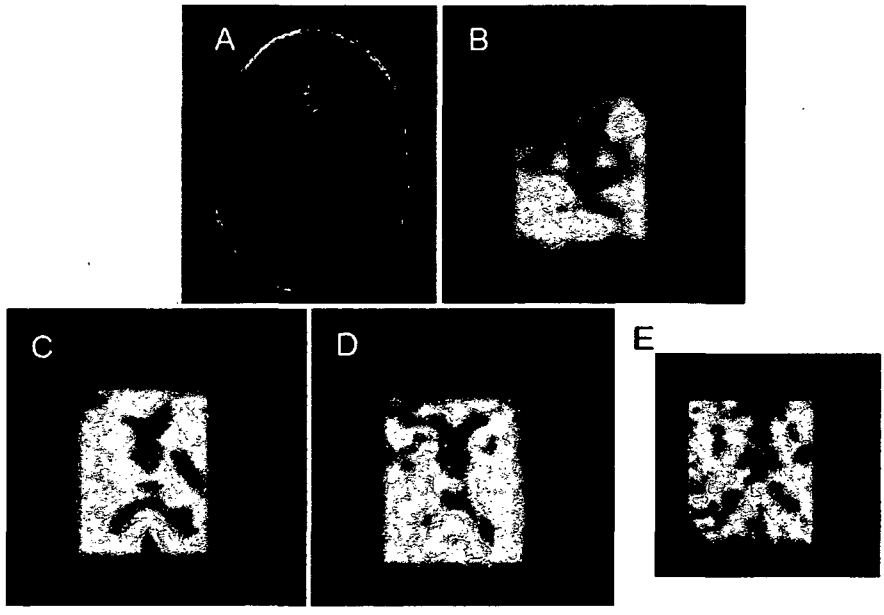



Abbildung 8.1: Vergleich vier unterschiedlicher räumlicher Auflösungen bei 3 T. A) zeigt ein anatomisches Referenzbild der Probandin, das die Lokalisierung der vier MRSI-Experimente wiedergibt. Das VOI (PRESS-Box) ist als violettes Rechteck wiedergegeben. In B) bis E) sind die NAA-Maps der MRSI-Experimente mit einer räumlichen Auflösung von 0.75 $cm^3$ (B), 0.33 $cm^3$ (C), 0.22$cm^3$ (D) und 0.09$cm^3$ (E) dargestellt. Hohe NAA-Konzentrationen sind hell wiedergegeben.

werden. Ungleich bessere Ergbnisse hinsichtlich der Übereinstimmung mit den grob-anatomischen Strukturen ergeben sich für die MRSI-Daten mit den Voxelgrößen von 0.33 $cm^3$ (Abb. 8.1 C) und 0.22 $cm^3$ (Abb. 8.1 D). Die NAA-Map mit der höchsten räumlichen Auflösung von 0.09 $cm^3$ (Abb. 8.1 E) läßt Position und Form der Ventrikel zwar erahnen, zeigt aber, daß bei dieser Auflösung das SNR auch bei 3 T am Limit ist, um eine Auswertung der Daten als Metabolic Maps durchführen zu können. Für die verwendete Meßtechnik bei einer Feldstärke von 3 T ergibt sich also hinsichtlich minimaler Partialvolumeneffekte bei gleichzeitig maximalem SNR eine optimale Voxelgröße von 0.22 bis 0.33 $cm^3$. Die Unterschiede in den beiden NAA-Maps ergeben sich neben der unterschiedlichen Ortsauflösung auch durch geringfügige Unterschiede in der Lokalisierung der MRSI-Schichte.
Die Ergebnisse des $^1$H-MRSI-Experimentes an dem Hirntumorpatienten, das mit einer Ortsauflösung von 0.33 $cm^3$ durchgeführt wurde, zeigt Abb. 8.2. Die anatomischen Referenzbilder (Abbn. 8.2 A bis C) geben Position und Größe des VOI (schwarzes Rechteck) der spektroskopischen Schichten wieder. Die entsprechenden, segmentierten Cho/NAA-Maps, die unter Verwendung des in Kapitel 7.3.2 beschriebenen Segmentierungsalgorithmus berechnet wurden, sind jeweils darunterliegend (Abbn. 8.2 D bis F) dargestellt[1]. Diese ermöglichen eine dreidimensionale Darstellung der metabolischen Veränderungen des Tumors. Dadurch ist ein wesentlich besserer Einblick bzgl. Ausmaß der Pathologie und Größe der Läsion möglich, verglichen mit den in Kapitel 7.4.2 präsentierten Ergebnissen der 2D MRSI-Experimente bei 1.5 T. Hinsichtlich einer Einbindung der 3D MRSI-Daten in ein Neuronavigationssystem, das für die 3 T-Daten derzeit noch nicht durchgeführt wird, ergäbe sich der große Vorteil, daß metabolische Veränderungen des gesamten bzw. eines Großteils des Tumors (je nach Tumorgröße und -lage) für die Planung des neurochirurgischen Eingriffs herangezogen werden könnten. Durch diese fehlende Integration in ein Neuronavigationssystem war auch bisher eine Korrelation der metabolischen Veränderungen mit histopathologischen Ergebnissen von Biopsien nicht möglich. Dies ist aber für eine Evaluierung hinsichtlich höherer Sensitivität der $^1$H-MRSI bei 3 T gegenüber der konventionellen MR-Bildgebung und MRSI-Techniken bei 1.5 T unbedingt notwendig.

In der Literatur wurden dreidimensionale $^1$H-MRSI-Experimente an Patienten mit Hirntumoren bisher vor allem von der Arbeitsgruppe um S.J. Nelson,

[1]Die vierte, oberhalb von Abb. 8.2 A bzw. D lokalisierte MRSI-Schichte konnte wegen mangelnder Datenqualität, als Konsequenz der Hadamard-Kodierung in z-Richtung, nicht ausgewertet werden.

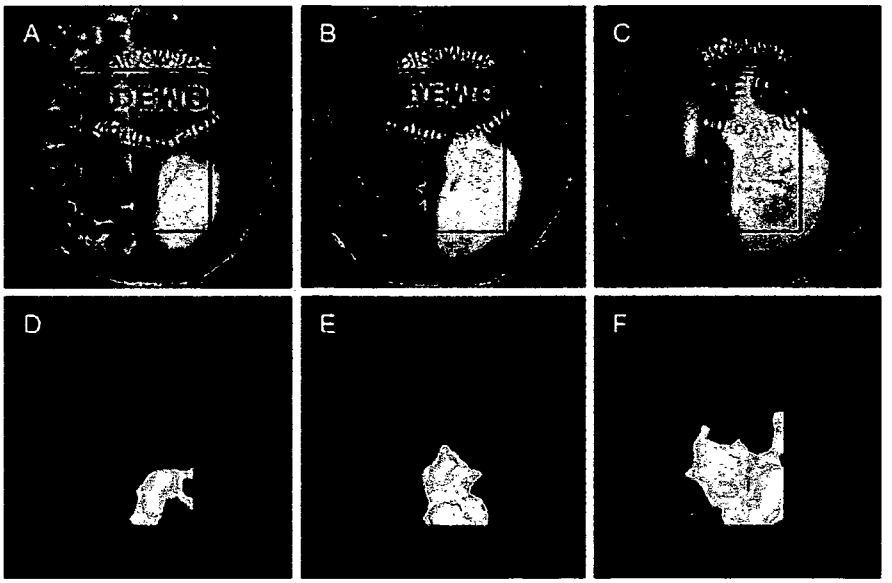



Abbildung 8.2: Dreidimensionale $^1$H-MRSI eines Hirntumorpatienten bei 3 T. A) bis C) zeigt eine Abfolge anatomischer Referenzbilder mit eingezeichnetem VOI (schwarzes Rechteck). In D) bis F) sind die entsprechenden segmentierten Cho/NAA-Maps dargestellt. Man beachte die stark unterschiedliche Ausdehnung der Tumorareale in benachbarten Schichten, was zwar in diesem Fall mit der Größe des Ödems annähernd korreliert, aber durch das Ödem auch überdeckt sein könnte (A bis F). Hohe Cho/NAA-Werte sind hell dargestellt. (Anmerkung: Die Wasserzeichen in (A) bis (C) stammen von dem Programm zur Konvertierung von Bruker-Daten in DICOM-Format (DICOMatic)).

allerdings bei 1.5 T, publiziert [78, 90, 119–122, 131, 134, 144–147]. Die bei all diesen Studien verwendete Meßtechnik ist aber mit der hier verwendeten nicht vergleichbar, da keine Hadamardkodierung sondern Phasenkodierung in der dritten Raumrichtung (z-Achse) verwendet wurde. Es wurden jeweils acht Phasenkodierungsschritte durchgeführt, wodurch diese Methode den erheblichen Nachteil mit sich bringt, daß es auch in dieser Raumrichtung zu zusätzlichem „voxel bleeding" aufgrund der „Point-Spread-Funktion" kommt. Wie bereits in Kapitel 3.3.2 beschrieben, führt das zu einem „Verschmieren" des Resonanzsignals einer Schichte über die benachbarten Schichten, was bei der geringen Zahl der Phasenkodierungsschritte besonders stark auftritt [20]. Zudem war die Ortsauflösung mit Voxelgrößen 1–2 cm$^3$ eher gering, selbst für 1.5 T.
Bei der hier beschriebenen 3D MRSI-Meßmethode mit Hadamardkodierung

in der dritten Raumrichtung kommt es zu keiner „Point-Spread-Funktion“ in dieser Raumrichtung und somit zu einer „sauberen“ Trennung der einzelnen MRSI-Schichten.

## 8.3 Multiple Sklerose

Die *Multiple Sklerose (MS)* ist die häufigste demyelinisierende Erkrankung und durch eine schubförmig oder progredient ablaufende, entzündlich bedingte Zerstörung der Markscheiden der Neuronen charakterisiert. Parallel dazu kann ein Untergang an Axonen in Gang gesetzt werden oder nachfolgen. Als Ursachenerklärung für diese Autoimmunerkrankung liegen zwei anerkannte Hypothesen vor: Einerseits eine genetisch bedingte Immunregulationsstörung bzw. andererseits eine das Immunsystem fehlleitende Virusinfektion. Da alle Bahnsysteme des Gehirns und des Rückenmarks befallen werden können, zeigt sich die Erkrankung klinisch sehr vielseitig, sodaß kein einheitliches Erscheinungsbild formuliert werden kann [148]. Die Symptome können in Intervallen mit kompletter bzw. unvollständiger Remission oder chronisch progradient sein. Der bei Multipler Sklerose beschriebene Markscheidenabbau führt zu einer Vermehrung des extrazellulären Wassers und damit zu einer Verlängerung der Relaxationszeiten des Wassersignals. Dadurch zeigen die überwiegend in der weißen Hirnsubstanz auftretenden Herde (Plaques genannt) in der T2-gewichteten MR-Bildgebung ein erhöhtes Signal, das – allerdings undifferenzierbar – von entzündlichen, ödematösen oder demyelinisierenden Vorgängen (in Summe als „lesion load“ bezeichnet) stammt. In der kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten MR-Bildgebung, als Methode zur Darstellung von Arealen in denen die Blut-Hirn-Schranke zerstört ist, treten Anfärbungen höchst variabel und typischerweise vorübergehend auf und zeigen sich vor allem während des aktiv demyelinisierenden Stadiums der Erkrankung (sog. „Schub“). Zu diesem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs, wenn also Veränderungen in der MR-Bildgebung aufscheinen, liegen aber schon klinische Auffälligkeiten beim Patienten vor [149, 150].
Die $^{1}$H-MRSI kann hingegen metabolische Veränderungen detektieren, wenn in der MR-Bildgebung noch keine Veränderungen zu erkennen sind, dies wird als „normal appearing white matter“ (NAWM) bezeichnet [151, 152]. Typisch für $^{1}$H-MRS-Befunde bei MS sind eine Abnahme an NAA und eine Zunahme an Cho und freien Lipiden.

Ziel dieser Vorstudie war es, durch wiederholte MRI- und MRSI-Untersuchungen an einem gut selektierten Kollektiv von Patienten mit bereits eindeutig diagnostizierter MS, Aussagen zur Korrelation zw. den metaboli-

schen Veränderungen in der $^1$H-MRSI und dem Auftreten von Plaques in den MRIs anstellen zu können.

## 8.3.1 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Vorstudie wurden vier Patientinnen (Alter: 35 ± 6 Jahre) an drei Meßtagen im Abstand von jeweils acht Wochen mittels dreidimensionaler $^1$H-MRSI bei 3 T durch Dr. Stephan Gruber untersucht. Die MR-Bildgebung im Rahmen der klinische Routine erfolgte an einem Siemens MAGNETOM Vision (1.5 T) an der Abteilung für Neuroradiologie (AKH Wien) im Abstand von max. zwei Tagen vom MRSI-Experiment. Die Selektion der Patienten erfolgte durch Dr. Kornek und Prof. Dr. Vass (Univ. Klinik f. Neurologie, AKH Wien). Zum Vergleich der Metabolitenkonzentrationen wurde ein MRSI-Experiment auch an einer gesunde Probandin (24 Jahre) durchgeführt.

### 8.3.1.1 Datenakquisition und Datenanalyse

Die Auswertung der T2-gewichteten MR-Bilder erfolgte gemeinsam mit Dr. C. Balassy (Abteilung f. Neuroradiologie, AKH Wien) wieder unter Verwendung des medizinischen Bildbearbeitungsprogrammes OSIRIS. Es wurden die Flächen mit hyperintensem Signal berechnet und in Beziehung zur Gesamtschädelfläche im selben MR-Bild gesetzt, da das FOV und damit die Pixelgröße zwischen den einzelnen klinischen MRI-Untersuchungen variierte und somit ein direkter Vergleich nicht möglich war. Durch Quantifizierung der hyperintensen Plaque-Flächen als %-Anteil an der Gesamtschädelfläche konnte dieses Problem umgangen werden. Als sogenannter „lesion-load" wurde die Summe aller Plaque-Flächen berechnet. Die T1-gewichteten, postkontrastmittel MRIs wurden zur Lokalisierung neu aufgetretener, aktiver Läsionen verwendet.

Die dreidimensionalen MRSI-Experimente wurden bei 3 T am bereits beschriebenen Bruker Medspec (Kompetenzzentrum Hochfeld-MR, Medizinische Universität Wien; Kapitel 5.2) durchgeführt. Es wurde die ebenfalls schon weiter oben vorgestellte Hybridsequenz aus 2D-CSI und 1D Hadamardkodierung (4.Ordnung) verwendet. Die Meßparameter waren: Ein 16 × 16 Phasenkodierungsschema über ein 16 cm × 16 cm FOV. Die Größe der PRESS-Box (VOI) wurde in der axialen Ebene so angepaßt, daß möglichst die gesamte weiße Hirnsubstanz (white matter, WM) abgedeckt war. In z-Richtung betrug die Ausdehnung des VOI 3 cm, womit sich eine Schichtdicke von jeweils 0.75 cm für die vier MRSI-Schichten ergab. Die Re-

petitionszeit $T_R$ wurde mit 1600 ms und die Echozeit $T_E$ mit 135 ms gewählt.

Für die Auswertung der MRSI-Daten erfolgte zunächst räumliches Zerofilling auf ein 32 × 32 Gitter. Anschließend wurden Metabolic Maps von Cho, Cr, NAA und Cho/NAA mit dem Datenanalyseprogramm csx berechnet. Die Berechnung von Summenvoxel einer gesamten MRSI-Schicht erfolgte mit einem gemeinsam mit Stephan Gruber entwickelten Softwaretool [71]. Die Quantifizierung der Metabolitresonanzen und ihrer Veränderungen in den Einzelvoxelspektren und den Summenvoxelspektren erfolgte durch Fitting mit dem Programm LCModel und Berechnung der Werte für Cho/tNAA, Cho/Cr und NAA/Cr, die sich im Vergleich zu den Absolutwerten als stabiler herausstellten.

### 8.3.2 Ergebnisse und Diskussion

Tab. 8.2 zeigt eine Gegenüberstellung der Gesamtzahl der mit $^1$H-MRSI (bei 3 T) bestimmten Hirnregionen, die metabolische Veränderungen zeigen, und der Gesamtzahlen der Läsionen, die mit konventionellem MRI (bei 1.5 T) detektierten wurden. Zudem ist die Anzahl der Areale mit metabolischen Veränderungen angeführt, die Übereinstimmung in der Lokalisation mit in der

**Vergleich der Gesamtzahl der Läsionen**

| | 3T MRSI | | | 1.5T MRI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patienten-Nr./Alter [a] | Gesamtzahl | Übereinstimmung zu MRI | zusätzlich zu MRI | Gesamtzahl | zusätzlich zu MRSI | Anfärbung mit KM |
| 1/28 | 24 | 7 | 17 | 23 | 16 | 1 |
| 2/42 | 31 | 10 | 21 | 20 | 10 | 4 |
| 3/35 | 24 | 19 | 5 | 42 | 23 | 4 |
| 4/34 | 31 | 11 | 20 | 36 | 25 | 1 |
| gesamt | 110 | 47 (MRSI: 43%) (MRI: 39%) | 63 (57%) | 121 | 74 (61%) | 10 (8%) |

Tabelle 8.2: Vergleich der mit $^1$H-MRSI (3 T) und konventionellem MRI (1.5 T; Dr. C. Balassy) detektiert Gesamtläsionenanzahl. Ebenfalls angegeben sind die Anzahl der Übereinstimmungen in den Lokalisationen der Signalveränderungen zw. den beiden Meßtechniken, bzw. die Anzahl der Läsionen, die ausschließlich mit einer der Techniken detektiert werden konnte.

konventionellen MR-Bildgebung sichtbaren Läsionen zeigten. Die Läsionen bzw. Veränderungen, die ausschließlich von einer der beiden Meßtechniken detektiert wurden, sind ebenfalls angegeben. Für die Zählung der im konventionellen MRI sichtbaren Läsionen wurden nur jene herangezogen, die im VOI (PRESS-Box) des MRSI-Experimentes lokalisiert waren. Aus der letzten Spalte von Tab. 8.2 kann die Anzahl der Läsionen entnommen werden, die nach Kontrastmittelgabe (KM) im $T_1$-gewichteten MRI eine Anfärbung zeigt, bei denen also die Blut-Hirn-Schranke nicht intakt war. Alle Ergebnisse werden sowohl für jede der vier Patientinnen individuell als auch für alle gesamt angegeben.
Wie aus der Tab. 8.2 zu entnehmen ist, wurden bei der konventionellen MR-Bildgebung mit einer Gesamtzahl von 121 um etwa 9% mehr Läsionen als mit der $^1$H-MRSI (Gesamtzahl 110) detektiert. Der Grund dafür liegt in der wesentlich geringeren räumlichen Auflösung des MRSI-Experimentes (0.75 $cm^3$) verglichen mit der MR-Bildgebung (0.001 $cm^3$), wodurch nahe nebeneinander gelegene Läsionen in der MRSI nicht voneinander getrennt gemessen werden konnten. Außerdem können bei sehr kleinen Läsionen Partialvolumeneffekte dazu führen, daß metabolische Veränderungen nicht (getrennt) erfaßt werden. Bezüglich der Lokalisation von metabolischen Veränderungen und Signalhyperintensitäten in den $T_2$-gewichteten MR-Bildern wurde eine Übereinstimmung von 43% für die MRSI bzw. von 39% für die MRI festgestellt. Daraus folgt, daß 57% der Areale mit metabolischen Veränderungen in den „Metabolic Maps" im konventionellen, T2w MRI keine Signalveränderungen zeigt und andererseits Seite 61% der MRI-sichtbaren Läsionen nur mit dieser Meßtechnik detektiert werden konnten. Insgesamt zeigten nur 10 Läsionen (ca. 8%) bei Kontrastmittelgabe Anfärbungen im T1w MRI.

In Abb. 8.3 sind die Ergebnisse der drei MRSI-Experimente bei 3 T, dargestellt als Metabolic Maps von Cho/NAA (Abbn. 8.3 D bis F), den entsprechenden MRI-Untersuchungen am klinischen 1.5 T Scanner (Abbn. 8.3 A bis C) gegenübergestellt. Den Cho/NAA-Maps ist als weißes Gitter das interpolierte CSI-Grid überlagert. Zusätzlich ist jeweils eine Voxelposition im Bereich der im T2w MRI sichtbaren Läsionen, die rot konturiert sind, eingezeichnet (Position 1) und die entsprechenden Spektren (Abbn. 8.3 D1 bis F1) nach LCModel-Fit (rote Linie) angegeben. Wie die Cho/NAA-Maps zeigen, gibt es allerdings auch metabolische Veränderungen, die außerhalb des Areals dieser Läsionen liegen (Position 2). Die entsprechenden Spektren sind in den Abbn. 8.3 D2 bis F2 dargestellt. Alle Spektren haben die gleiche vertikale Skalierung, die Höhen der jeweiligen Resonanzlinien in den einzelnen Spektren sind also direkt vergleichbar. Man kann erkennen,

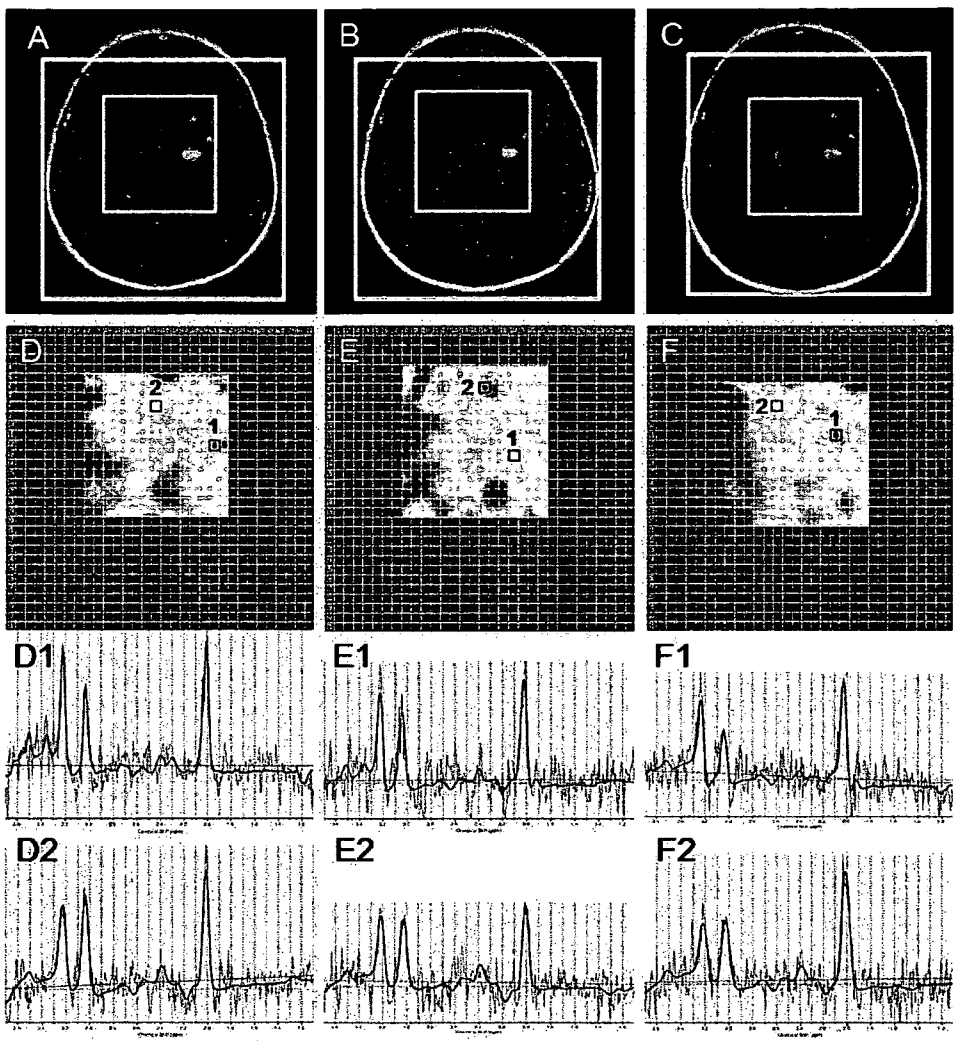



Abbildung 8.3: Vergleich der Ergebnisse der klinischen T2w MRI Untersuchungen (A bis C; 1.5 T) und der $^1$H-MRSI-Experimente (D bis F; 3 T) an den drei Meßterminen einer 42-jährigen MS-Patientin (Patient Nr. 2 in Tab. 8.2). Die MR-sichtbaren MS-Plaques sind rot konturiert. Zusätzlich sind das FOV (grünes Quadrat) und das VOI (PRESS-Box, weißes Rechteck) des MRSI-Experiments eingezeichnet. Die Voxelposition 1 liegt im Bereich dieser MR-sichtbaren Läsionen, D1) bis F1) sind die entsprechenden Spektren. Voxelposition 2 markiert nur in den Cho/NAA-Maps sichtbare Veränderungen mit den entsprechenden Spektren D2) bis F2). Alle Spektren haben die gleiche vertikale und horizontale Skalierung.

daß die Spektren aus den MRI-sichtbaren Läsionen (D1 bis F1) neben erniedrigtem NAA auch erhöhtes Cho zeigen. Hingegen weisen die Spektren, die ausschließlich in den Metabolic-Maps Auffälligkeiten zeigen (D2 bis F2), nur eine Erniedrigung von NAA auf. Daraus kann man schließen, daß die Veränderungen, die für das hyperintense Signal in den T2w MR-Bildern verantwortlich sind, mit einer Erhöhung an Cho einhergehen, wohingegen die ausschließlich mit einer NAA-Verminderung korrelierten Veränderungen in der MR-Bildgebung (noch) nicht aufscheinen.

In den Abbildungsblöcken 8.4 und 8.5 sind die Summen der als %-Anteil an der Gesamtschädelfläche quantifizierten Areale an hyperintensem Signal in den T2w MRIs den entsprechenden metabolischen Gegebenheiten an den drei Meßtagen gegenübergestellt. Die beiden Diagramme (Abb. 8.4 D und 8.5 D) zeigen die entsprechenden zeitlichen Verläufe für die drei Untersuchungstermine von den über die gesamte PRESS-Box gemittelten Werte von NAA/Cr (blau), Cho/Cr (grün) und Cho/NAA (pink) im Vergleich zum lesion load (rot). Es muß noch angemerkt werden, daß für einen besseren Vergleich die Werte des „lesion load" (Abb. 8.5 D) durch Division mit 5 in den Bereich der Metabolitenwerte skaliert wurden. Die tatsächlichen Werte des „lesion laod" waren also fünfmal so groß. Beide Diagramme zeigen eine relativ gute Übereinstimmung der Verläufe der gemittelten Metabolitenwerte mit dem Verlauf des „lesion load". Ein Korrelationstest zwischen den Cho/Cr-Werten und dem „lesion load" ergab für den Korrelationkoeffizienten als Maßzahl der Übereinstimmung einen Bereich von 0.770 bis 0.997 und für Cho/NAA von 0.725 bis 0.839. Eine klarerweise negative Korrelation ergab sich für NAA/Cr mit Koeffizienten von -0.468 bis -0.637.

Abb. 8.6 stellt die mit LCModel gefitteten Spektren aus Summenvoxeln, die durch Summation der Einzelvoxel der gesamten PRESS-Box berechnet wurden. Die Abbn. 8.6 A bis C zeigen die Summenvoxelspektren einer 34-jährigen Patientin, für die die anatomischen MR-Bilder und die Metabolitenverläufe bereits in Abb. 8.4 dargestellt sind. In Abb. 8.6 D ist das Summenvoxelspektrum einer gesunden Probandin zu sehen. Alle Spektren haben die gleiche vertikale und horizontale Skalierung und sind somit direkt vergleichbar. Die Gesamtanzahl der Einzelvoxel die für die Summation herangezogen wurden, betrug im Falle der MS-Patientin jedesmal 110, bei der Pobandin 102. Dieser kleine Unterschied in der Gesamtzahl der aufsummierten Einzelvoxel (etwa 7%) ist vergleichbar bzw. geringer als der Prozentsatz an Standardabweichung (%SD), der sich beim Prozessieren mit LCModel (5-12%) ergab. Für die Summation wurden zudem nur Einzelvoxel bei der Berechnung der Summenvoxel berücksichtigt, die ein SNR>2 aufweisen konnten. Die in den drei Spektren der Patientin (Abbn. 8.6 A bis C) mitangegeben Metabolitenwerte

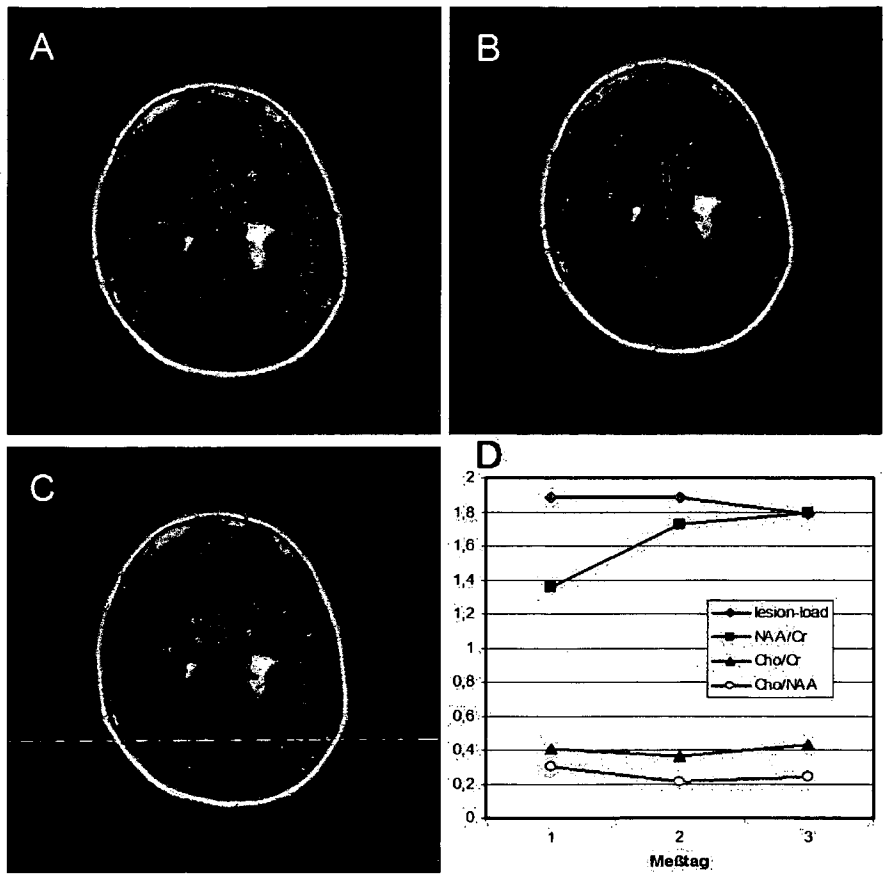



Abbildung 8.4: Vergleich der Gesamtfläche der T2-Hyperintensitäten (lesion load, roter Verlauf in D) einer 34-jährigen Patientin (Patient Nr. 4 in Tab. 8.2) an den drei Untersuchungstagen (A bis C) mit den Werten für NAA/Cr (blau), Cho/Cr (grün) und Cho/NAA (pink) gemittelt über die die gesamte PRESS-Box der entsprechenden MRSI-Schicht.

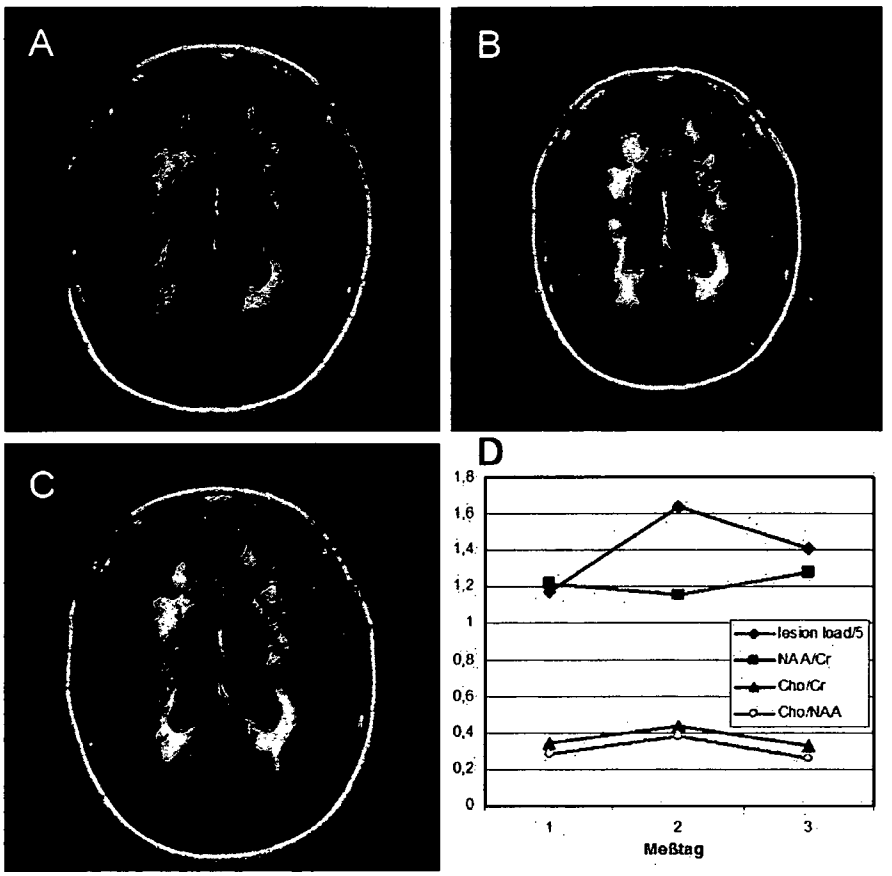



Abbildung 8.5: Vergleich der Gesamtfläche der T2-Hyperintensitäten (lesion load, roter Verlauf in D) einer 35-jährigen Patientin (Patient Nr. 3 in Tab. 8.2) an den drei Untersuchungstagen (A bis C) mit den Werten für NAA/Cr (blau), Cho/Cr (grün) und Cho/NAA (pink) gemittelt über die die gesamte PRESS-Box der entsprechenden MRSI-Schicht.

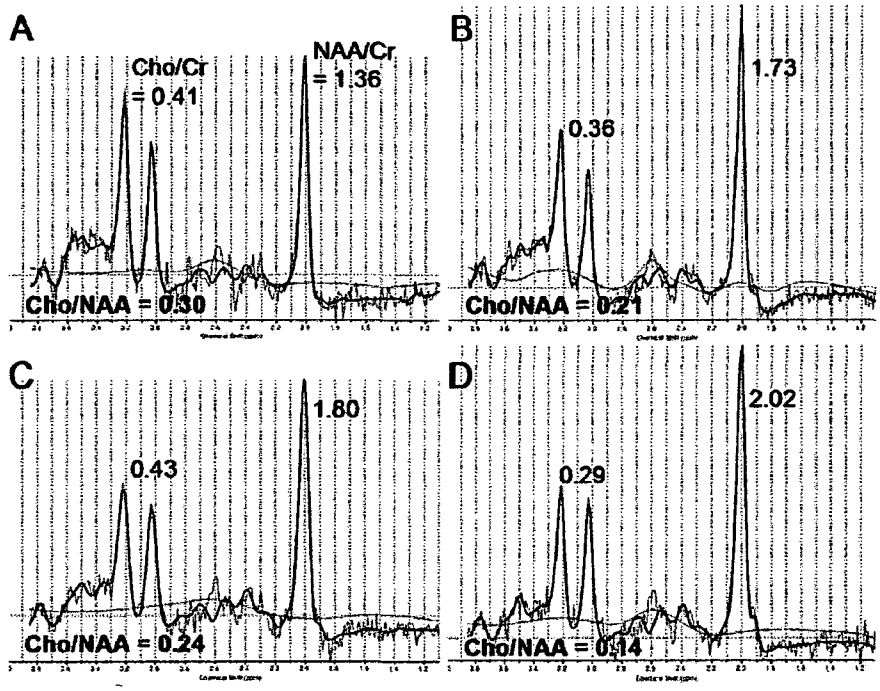



Abbildung 8.6: Spektren aus Summenvoxeln, die über das gesamte VOI (PRESS-Box) des MRSI-Experiments berechnet wurden. A) bis C) zeigt die Summenspektren aus jeweils 110 Einzelspektren an den drei Meßtagen einer 34-jährigen Patientin (Patient Nr. 4 in Tab. 8.2, ident zu Patientin in Abb. 8.4). D) stellt das Summenspektrum aus 102 Einzelspektren einer gesunden Probandin (24-jährig) dar. Zusätzlich angegeben sind Werte für Cho/Cr, NAA/Cr und Cho/NAA. Alle Spektren zeigen die gleiche Skalierung. Man beachte die trotz Aufsummierung über mehr als 100 Einzelspektren ausgezeichnete Spektrenqualität.

für Cho/Cr, NAA/Cr und Cho/NAA zeigen alle signifikante Unterschiede zu den Werten der Probandin (Abb. 8.6 D). Ein zweiseitiger t-Test ergab für Cho/Cr: p=0.006, NAA/Cr: p=0.046 und Cho/NAA: p=0.014. Zu berücksichtigen ist aber, daß die Probandin (24-jährig) nicht altersgematcht war, was jedoch in diesem Altersbereich unproblematisch sein sollte.

Das Beispiel einer im T2w MRI der zweiten Untersuchung neu detektierten Läsion ist in Abb. 8.7 aufgearbeitet. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Werte für NAA/Cr (blau), Cho/Cr (grün) und Cho/NAA (pink) (Diagramm in Abb. 8.7 D) mit dem Verlauf des Auftretens dieser einzelnen Läsion (gelb konturiert in den Abbn. 8.7 A bis C), die bei der dritten Un-

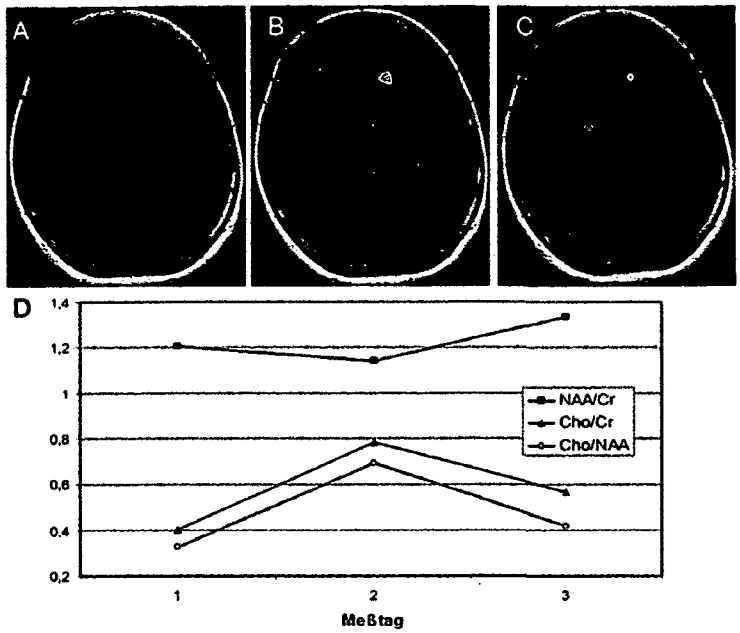



Abbildung 8.7: Vergleich der Metabolitenverläufe (D) von NAA/Cr (blau), Cho/Cr (grün) und Cho/NAA (pink) mit den entsprechenden T2w MRIs (A bis C) für eine neu aufgetretene Läsion (gelbe Kontur in B und C) bei einer 28-jährigen Patientin (Patient Nr. 1 in Tab. 8.2).

tersuchung scheinbar wieder im Abklingen war. Aufgrund dieser Ergebnisse muß man zu dem Schluß kommen, daß für eine Bestimmung möglicher metabolischer Veränderungen im Bereich einer Läsion vor deren erstmaligem Auftreten in den T2w-MR-Bildern MRSI-Messungen in kürzeren Abständen von z.B. zwei Wochen durchgeführt werden müßten.

In Abb. 8.8 ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von zwei im Abstand von 8 Wochen aufeinander folgenden T1-gewichteten MR-Untersuchungen nach Kontrastmittelgabe und den entsprechenden MRSI-Untersuchungen zu sehen. Die Abbn. 8.8 A und D stammen von der gleichen MR-Untersuchung wie die T2w MRI in den Abb. 8.5 A und B. Bei der früheren Untersuchung zeigt sich keine Kontrastmittelaufnahme im T1w Bild und eine kleine Läsion im T2w Bild. Die mit diesen Bildern korrelierenden Metabolic Maps von Cho (Abb. 8.8 B) und NAA (Abb. 8.8 C) zeigen hingegen schon deutliche metabolische Veränderungen in den Bereichen der späteren Kontrastmittelaufnahme. Bei der Nachfolgeuntersuchung zeigt sich dann eine ringförmige Anfärbung im T1w MRI nach Kontratsmittelgabe rechts frontal und eine

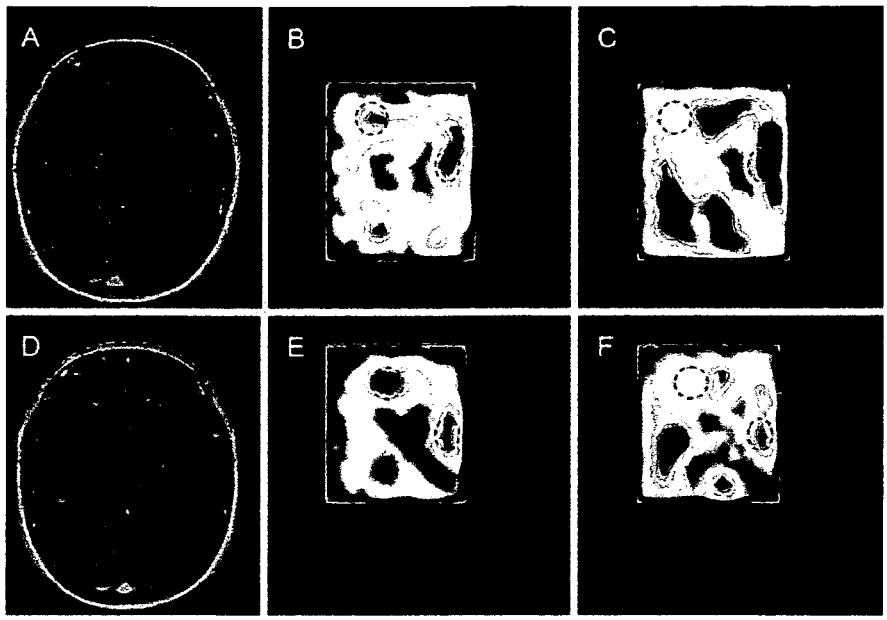



Abbildung 8.8: Vergleich von Metabolic Maps von Cho (B und E) bzw. von NAA (C und F) mit den entsprechenden T1w MRIs (A und D) bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen im Abstand von 8 Wochen einer 35-jährigen Patientin (Patient Nr. 3 in Tab. 8.2). A) bis C) zeigt die Ergebnisse der ersten Untersuchung und D) bis F) jene der Nachfolgeuntersuchung. Die strichlierten Kreise in den Metabolic Maps markieren die Positionen der metabolisch interessanten Läsionspositionen.

kompakte Anfärbung links neben dem Ventrikel. In den entsprechenden Metabolic Maps für Cho (Abb. 8.8 E) und NAA (Abb. 8.8 F) ist erkennbar, daß die metabolischen Veränderungen massiv zugenommen haben, es also zu starker Erhöhung an Cho bei gleichzeitiger massiver Reduktion an NAA gekommen ist. Auch diese Ergebnisse unterstreichen wieder die bereits angesprochene Problematik, daß die Untersuchungen in zu langen Zeitabständen von einander durchgeführt wurden. Trotzdem kann man den Schluß ziehen, daß bereits vor Beginn eines MS-Schubes, bei dem sich dann eine Kontrastmittelaufnahme im T1w MRI zeigen kann, starke metabolische Veränderungen in diesem Bereich auftreten können.

Die im Rahmen dieser Vorstudie an vier gut selektierten MS-Patienten wiederholt durchgeführten Untersuchungen mit konventioneller MR-Bildgebung bei 1.5 T und mit 3D $^{1}$H-MRSI bei 3 T konnten einige interessante Aspekte bzgl. Korrelation zw. den metabolischen Veränderungen und dem Auf-

treten von Plaques in den MRIs zeigen. Der Vergleich der Lokalisationen der mit den beiden Meßmethoden detektierten Läsionen bzw. metabolischen Veränderungen hat überraschenderweise eine Übereinstimmung von nur etwa 40% ergeben. Dies zeigt aber, daß dynamische Prozesse unterschiedlicher Art mit den beiden Meßtechniken erfaßt werden könnten. Diese Annahme wird teilweise durch Vergleich der Einzelvoxelspektren aus Arealen, die in beiden Meßtechniken Veränderungen zeigen und jenen, die nur in der MRSI auffällig sind, bestätigt. Erstere zeigen sowohl erhöhtes Cho als auch erniedrigtes NAA, zweitere nur erniedrigtes NAA. Die relativ gute Korrelation der Metabolitenwerte für Cho/Cr, NAA/Cr und Cho/NAA summiert über die gesamte PRESS-Box einer MRSI-Schichte mit dem „lesion load" des entsprechenden Volumens und die signifikanten Unterschiede dieser Werte einer Patientin verglichen mit jenen einer Probandin verdeutlichen einen Zusammenhang zwischen Anzahl und Ausmaß der MRI-sichtbaren Läsionen und den metabolischen Veränderungen. Zudem konnte bei einer Patientin gezeigt werden, daß die $^1$H-MRSI möglicherweise für prognostische Aussagen über das zukünftige Auftreten eines „Schubes" herangezogen werden kann.
Um konkretere Aussagen und weiterreichende Schlüsse ziehen zu können, sind aber im Rahmen einer breiter angelegten klinischen Studie (größeres Patientenkollektiv) reproduzierbare konventionelle MRI-Untersuchungen (evtl. auch bei 3 T zur Erhöhung der Sensitivität) sowie entsprechende $^1$H-MRSI-Experimente in möglichst kurzen Abständen (z.B. 14-tägig) über sechs oder mehr Monaten mit begleitender Beobachtung der klinischen Veränderungen durchzuführen. Parallel dazu ist eine Gruppe alters- und geschlechtsgematchter Probanden mit dem gleichen Meßprotokoll zu untersuchen. Außerdem sind einerseits die Absolutquantifizierung der Metabolitenkonzentrationen und andererseits die Fusion der 3 T MRSI-Daten mit den MRI-Daten bei 1.5 T oder besser 3 T durch den in Kapitel 7.3.3 beschriebenen Ansatz zu nennen, wodurch eine exaktere räumliche Korrelation zwischen MR-Bildgebung und metabolischen Veränderungen möglich wäre.

In der Literatur wurde zum Thema $^1$H-MRSI bei Patienten mit MS von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. R. Grossman einige Publikationen veröffentlicht. Dabei wurde zumeist die NAA-Konzentration des gesamten Gehirns einerseits in Beziehung zu anderen bei der MS relevanten Parametern gesetzt und andererseits auch der zeitliche Verlauf dieser NAA-Konzentration untersucht. Spektren des Gesamthirns wurden nach Shimmen auf den gesamten Schädel mit einer nicht lokalisierten MRS-Sequenz bestehend aus Wasser- bzw. Fettunterdrückung und einem nachfolgenden 90°-Anregungspuls mit direkt anschließender Signalaufnahme des FID („one-pulse" Experiment) akquiriert [153]. Die Unterdrückung des Wassersignals erfolgte im wesentlichen

mit einem CHESS-Pulse. Zur Fettunterdrückung wurde ein vierstufiger Phasenzyklus von zwei nichtselektiven 180°-Inversionspulsen angewendet. Hierbei war die Inversionzeit $T_I$ an die $T_1$-Zeit von NAA, die wesentlich länger als jene der Lipide ist, derart angepasst, daß zum Zeitpunkt des zweiten 180°-Pulses für die NAA-Magnetisierung gerade der Nulldurchgang stattfindet – dieser Puls auf die NAA-Magnetisierung also nicht wirksam ist. Die Quantifizierung der NAA-Resonanz in den manuell nachverarbeiteten Gesamthirnspektren erfolgte mit der „Phantom-Replacement-Technik". Diese Technik zur Bestimmung der Gesamthirn-NAA-Konzentration („whole-brain NAA", WB-NAA) wurde im Rahmen einiger Studien an MS-Patienten eingesetzt. Dabei fanden sie in einer Studie an 12 Patienten [154] signifikannte Unterschiede im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe. In weiteren Studien an einem Kollektiv von 49 MS-Patienten wurde zum einen keine Korrelation zwischen dem WBNAA und dem Gesamtläsionsvolumen bzw. einem klinischen Parameter, dem „Expanded Disability Status Scale" (EDSS) [155], gefunden [156]. Zum anderen konnten in diesem Patientenkollektiv drei Untergruppen mit stabilem, leicht abnehmendem und stark abnehmendem WBNAA pro Jahr festgestellt werden [157]. In einer rezenten Publikation dieser Arbeitsgruppe [158] an 71 MS-Patienten und einer Kontrollgruppe von 41 Probanden kamen sie zu dem Schluß, daß ein bei 13 Patienten detektierter Verlust an WBNAA von 40% und mehr verglichen mit gesunden Probanden nur auf zusätzliche, pathologische Veränderungen in der grauen Hirnsubstanz („gray matter", GM) zurückzuführen sind. Die sog. „gray matter lesions" sind in der konventionellen T2w MR-Bildgebung nicht erkennbar, zeigen aber Veränderungen bei „magnetization transfer imaging" (MTI) [159], „diffusion tensor imaging" (DTI) [160] und $^1$H-MRSI [161, 162].

Ein Vergleich bzw. eine Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe mit jenen der hier präsentierten Vorstudie ist aus mehreren Gründen (geringere Patientenzahl, fehlende klinische Parameter) nicht sinnvoll, es soll aber auf die verwendete Meßtechnik zur Bestimmung des WBNAA eingegangen werden. Hauptkritikpunkt ist sicher die Spektrenqualität und die Vorgehensweise zur Quantifizierung der NAA-Resonanzlinie. Erstere ist erst seit dem jüngsten Paper [158] beurteilbar, da in den vorangegengen Veröffentlichungen bzgl. WBNAA-Veränderungen bei MS-Patienten keine Spektren gezeigt wurden. Die beiden Spektren in [158] zeigen eine starke Unterlagerung der NAA-Resonanz durch andere Resonanzen (z.B. von Makromolekülen und Glutamin/Glutamat), keine gut definierte Basislinie und ein relativ starkes Lipid-Restsignal. Die ungewöhnlich niedrigen Cho-Signale könnten durch die Wirkung der Wasserunterdrückung erklärt werden. Die Quantifizierung der NAA-Resonanzen erfolgte nach manuellem Prozessieren der Daten und ma-

nueller Festlegung einer „eigenen" Basislinie für den NAA-Peak. All das kann zu z.T. großen Fehlern in der Bestimmung des WBNAA führen. Die hier beschriebene Vorgehensweise zur Bestimmung des allerdings nicht absolutquantifizierten NAA-Gehalts einer MRSI-Schichte mittels Berechnung von Summenvoxelspektren unter Kontrolle des SNR liefert jedenfalls die solideren und vermutlich aussagekräftigeren Ergebnisse, da zudem auch die Metabolite Cho und Cr bestimmt werden können.

Tedeschi et al. untersuchten in ihrer Studie [163] 24 MS-Patienten mit $^1$H-MRSI (nominelle Voxelgröße=0.84 cm$^3$), um einen Vergleich der Metabolitenverhälnisse NAA/Cr, NAA/Co und Cho/Cr in MS-Läsionen der weißen Hirnsubstanz („white matter lesion", WML) mit jener normal wirkender, weißer Hirnsubstanz („normal appearing white matter", NAWM) anstellen zu können. Die Bestimmung der Lokalisation der WMLs erfolgte mit konventioneller T2w MR-Bildgebung. Zusätzlich wurde auch eine kontrastmittel-verstärkte T1w MR-Sequenz durchgeführt. Es wurden insgesamt 108 Voxelpositionen den WML zugeordnet, wobei 10 von diesen auch eine KM-Aufnahme zeigten. Bei 19 Patienten gelang es, insgesamt 27 Voxelpositionen aus NAWM zu selektieren. In den WMLs fanden sie signifikant niedrigere Werte für NAA/Cr und NAA/Cho bzw. signifikant höhere Werte für Cho/Cr verglichen mit jenen der NAWM und auch alters- und geschlechts-gematchter Probanden. In der NAWM bestand wiederum ein signifikanter Unterschied zu den Probanden für NAA/Cr und Cho/Cr, wobei beide Werte in der NAWM erniedrigt waren. Kein signifikanter Unterschied in den Metabolitenverhältnissen bestand zwischen KM-aufnehmenden und -nichtaufnehmenden Läsionen. Die signifikanten Unterschiede in den WMLs sind vergleichbar mit jenen der hier präsentierten Vorstudie. Bzgl. der Ergebnisse der NAWM sind aber zwei Punkte auffällig: 1.) Warum konntem nur bei 19 Patienten Voxelpositionen in der NAWM ausgewählt werden, und 2.) warum sind die Cho/Cr-Werte in der NAWM signifikant erniedrigt verglichen mit den Probanden?

Wesentlich aussagekräftiger sind die Ergebnisse einer Studie von Chard et al. an 27 MS-Patienten [164]. Ausgangspunkt und Hypothese dieser Studie war der in den letzten Jahren zunehmend aufkommende und bereits weiter oben beschriebene Verdacht, daß neben den WMLs auch die NAWM und auch die graue Hirnsubstanz („gray matter", GM) in pathologische Prozesse bei MS involviert sind [151,152]. Die mit einer Echozeit $T_E$=30 ms akquirierten MRSI-Daten wurden mit LCModel prozessiert und die Absolutkonzentrationen von Cho, Cr, $\mu$-Inositol (mI), Gesamt-NAA (tNAA) und Glutamin+Glutamat (Glx) bestimmt. Unter Verwendung von SPM99 (Welcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK) [165] und nach semi-automatischer Segmentierung eines 3D-MRI-Datensatzes [166] wurden die Gewebsanteile an NAWM, kortikaler grauer Hirnsubstanz („cortical gray

matter", CGM) und Zerebrospinalflüssigkeit („cerebrospinal fluid", CSF) in den einzelnen Voxeln bestimmt. Das nominelle Voxelvolumen betrug 2.3 $cm^3$. Voxel wurden als CGM- oder NAWM-Voxel klassifiziert, wenn der Anteil des jeweiligen Gewebetyps am Voxelvolumen mehr als 60% und gleichzeitig der Anteil an CSF weniger als 20% betrug. Signifikant niedrigere Werte ergaben sich bei den Patienten verglichen mit gesunden Probanden für Cho in CGM, für tNAA in CGM und NAWM und für Glx in CGM bzw. signifikant erhöhte Werte für mI in NAWM. Korrelationstests zu fünf klinischen Parametern (u.a. EEDS [155]) ergaben signifikante Ergebnisse für Cr und Glx in CGM und mI in NAWM. Chard et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, daß bereits früh im klinischen Verlauf von MS metabolische Veränderungen sowohl in NAWM als auch in CGM detektiert werden können. Durch die fehlende Korrelation von tNAA mit den klinischen Parametern schlossen sie, daß es zwar zu einer neuronalen metabolischen Dysfunktion, aber zu keinem Verlust an Neuronen kommt. Der Ansatz dieser Studie war gut überlegt, jedoch sind im wesentlichen zwei methodische Aspekte verbesserungsfähig: Zum einen ist die Erhöhung der räumlichen Auflösung zu nennen, wodurch es zu einer Verringerung von Partialvolumeneffekten kommen würde. Zum anderen die wöchentliche bis monatliche Wiederholung der Experimente an jedem Patienten über einen Zeitraum von einem halb bis ganzen Jahr, um auch eine Zeitserienanalyse durchführen zu können, wie sie von Meier et al. [167] für MRI-Daten publiziert wurde.
Ansatzweise wurde dies in einer Studie von Tartaglia et al. [168], durchgeführt. Dabei wurden 12 MS-Patienten in Intervallen von 6 Monaten an drei Meßtagen untersucht. Sie fanden signifikant erhöhte Werte für Cho/Cr in Voxeln, die zunächst in NAWM lokalisiert waren und 6 Monate später MRI-sichtbare (T2w) Läsionen zeigten. Vor allem die letztgenannten Studien [164, 167, 168] und die Ergebnisse dieser Vorstudie können als Basis zur Planung einer größer angelegten, klinischen Studie herangezogen werden.

## 8.4 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann man zu den Ergebnissen der dreidimensionalen $^1$H-MRSI-Messungen bei 3 T sagen, daß die verwendeten Meßtechniken (vor allem BASING-Wasserunterdrückung und Hadamardkodierung), den Standardsequenzen eines 1.5 T klinischen MR-Scanners sicherlich überlegen sind. Trotzdem ist die Hardware des verwendeten MR-Scanners (Kapitel 5.2) nicht mehr auf dem neuesten Stand der Technik, wodurch beispielsweise die in Kapitel 7.5 erwähnten „Parallel Imaging Techniken" nicht möglich sind. Daher ist trotz der höheren Feldstärke von 3 T eine Verkürzung der Da-

tenakquisitionszeiten unter Verwendung von SENSE oder GRAPPA derzeit nicht möglich. Um Messungen mit diesen Techniken durchführen zu können, wäre ein Ausweichen auf klinische 3 T MR-Scanner, die in der jüngsten Zeit zunehmend Verbreitung finden, sinnvoll. Für eine Verringerung der Meßzeit, die klarerweise auch für die MRSI-Messungen am 3 T-Gerät relevant ist, stehen also nur die anderen in Kapitel 7.5 beschriebenen Möglichkeiten mit all ihren Vor- und Nachteilen zur Verfügung.
Bzgl. der zu Beginn dieses Kapitels beschriebenen Ergebnisse der in vivo Auflösungsstudie an einer Probandin kann man sagen, daß für eine Auswertung der MRSI-Daten als „Metabolic Maps" nominelle Voxelgrößen von 0.33 $cm^3$ bis 0.22 $cm^3$ bei 3 T die besten Ergebnisse liefern. Die als segmentierte Cho/NAA-Maps ausgewerteten MRSI-Daten eines Hirntumorpatienten konnten den großen Vorteil der 3D-MRSI bei 3 T zeigen, da die pathologisch-metabolischen Veränderungen dreidimensional und in ihrem Ausmaß besser dargestellt werden können. Zudem ergäbe sich ein vollständigerer Eindruck für die Planung eines möglichen neurochirurgischen Eingriffs. Für eine Evaluierung der mit $^1$H-MRSI bestimmten Tumorgrenzen wäre jedenfalls die Einbringung der segmentierten Cho/NAA-Maps in ein Neuronavigationssystem und eine nachfolgende MRSI-unterstützte Biopsieentnahme notwendig. Dieses Vorgehen und die dazu notwendigen Methoden wurden bereits in Kapitel 7.3.3 beschrieben.

Bei der Vorstudie zur Untersuchung des zeitlichen Verlaufs metabolischer Veränderungen bei Patienten mit diagnostizierter MS haben die Resultate gezeigt, daß die $^1$H-MRSI einen wertvollen Beitrag für Diagnostik, Verlaufskontrolle und Vorhersage von „Schüben" leisten kann. Dennoch hat sich gezeigt, daß das Studienprotokoll für die Planung einer klinischen Studie Verbesserungspotential hat.

1. **Das $^1$H-MRSI-Meßprotokoll:** Bzgl. des Meßprotokolls der $^1$H-Mrsi-Experimente ist jedenfalls eine Erhöhung der räumlichen Auflösung und damit eine Reduktion von Partialvolumeneffekten erforderlich. In dieser Vorstudie wurde ein Voxelvolumen von 0.75 $cm^3$ gewählt. Wie die in vivo Auflösungsstudie bei 3 T gezeigt hat, wäre eine nominelle Voxelgröße von 0.22 bis 0.33 $cm^3$ optimal. Die gleichzeitig mit der Erhöhung der Ortsauflösung verbundene Verlängerung der Datenakquisitionszeit könnte mit den in Kapitel 7.5 bzw. weiter oben beschriebenen Strategien (z.B. „Parallel Imaging") entgegengewirkt werden.

2. **Auswertung der MRI- und MRSI-Daten:** Bei der Auswertung der MRSI-Daten und auch der Daten der konventionellen MRI-

Untersuchungen ergeben sich im wesentlichen drei mögliche Verbesserungen. Zum einen ist die Klassifizierung jeder einzelnen Voxelposition als CGM- oder NAWM-Voxel mit der von Chard et al. [164, 166] beschriebenen Methode zu nennen, bei der unter Verwendung von SPM99 und nach semi-automatischer Segmentierung eines 3D-MRI-Datensatzes die Gewebsanteile an NAWM und CGM in den einzelnen Voxeln bestimmt werden können. Dadurch könnte dann zwischen pathologisch-metabolischen Veränderungen in den verschiedenen Hirngewebearten differenziert werden.

Die Absolutquantifizierung dieser Metabolitenveränderungen unter Verwendung von LCModel und der Phantom-Replacement-Technik, wie sie für die 1.5 T $^{1}$H-MRSI-Daten von Hirntumorpatienten in Kapitel 7.3.2 beschrieben wurde, ist als zweiter Punkt bei den Verbesserungen bzgl. der Datenanalyse zu nennen.

Drittens brächte die Bildfusion der als „Metabolic Maps" ausgewerteten MRSI-Daten mit den Datensätzen der konventionellen Bildgebung exaktere und schnellere Korrelation dieser beiden Meßmethoden mit sich. Als Basis für die Durchführung dieser Datenfusion können die in Kapitel 7.3.3 beschriebenen Methoden herangezogen werden.

3. **Das Studiendesign:** Das Kollektiv von vier MS-Patienten, das in dieser Vorstudie untersucht wurde, war überlegt und gut selektiert. Trotzdem sind für eine breiter angelegte, klinische Studie klarerweise höhere Patientenzahlen (20 bis 30) erforderlich. Zudem sind auch Experimente mit konventioneller MR-Bildgebung und $^{1}$H-MRSI an einer entsprechenden Gruppe alters- und geschlechts-gematchter Probanden notwendig. Bzgl. des zeitlichen Ablaufs der MR-Untersuchungen an den Patienten sind jedenfalls Messungen in kürzeren Abständen als die im Rahmen der Vorstudie gewählten 8 Wochen erforderlich, um auch metabolische Veränderungen mit einer höheren Dynamik feststellen zu können. Je nach Patientenzahl wäre eine wöchentlich bis maximal monatliche Abfolge an Untersuchungsterminen optimal, wobei parallel dazu eine Erfassung klinischer Parameter, wie z.B. den „Expanded Disability Status Scale" (EDSS) [155], unbedingt erforderlich wäre.

# Literaturverzeichnis


[1] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 69:37–8, 1946.

[2] F. Bloch, W. W. Hansen, and M. E. Packard. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 69:127, 1946.

[3] F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70:460–73, 1946.

[4] F. Bloch, W. W. Hansen, and M. E. Packard. The nuclear induction experiment. *Phys. Rev.*, 70:474–85, 1946. Journal Article.

[5] W. G. Proctor and F. C. Yu. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *Phys. Rev.*, 77:717, 1950.

[6] W. C. Dickinson. Dependence of the F19 nuclear resonance position on chemical compound. *Phys. Rev.*, 77:736, 1950.

[7] R. R. Ernst and W. A. Anderson. Applications of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev. Sci. Instrum.*, 37:93–102, 1966.

[8] R. Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171(976):1151–3, 1971.

[9] P.C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191, 1973.

[10] P. Mansfield. Multiplanar image formation using NMR spin echos. *J. Phys. C: Solid State Phys.*, 10:L55–L58, 1977.

[11] E. Krestel. *Imaging Systems for Medical Diagnostics*. Siemens, Berlin, 1990.

[12] R.A. de Graaf. *In vivo NMR Spectroscopy.* Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 1998.

[13] H. Günther. *NMR-Spektroskopie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983.

[14] R.A. de Graaf and D.L. Rothman. In vivo detection and quantification of scalar coupled $^1H$ NMR resonances. *Concepts in Magn. Res.*, 13:32–76, 2001.

[15] G. Johnson and X. E. Wu. Sensitivity Optimization of Echo Times and Data Sampling Times for Spin-Echo Spectroscopy. *J Magn Reson*, 105B:238–41., 1994.

[16] E.L. Hahn. Spin echoes. *Phys. Rev.*, 80:580–594, 1950.

[17] A. Haase et al. $^1H$ NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys. Med. Biol.*, 30:341–344, 1985.

[18] C.T.W. Moonen and P.C.M. van Zijl. Highly effective water suppression for in vivo proton NMR spectroscopy (DRYSTEAM). *J. Magn. Res.*, 88:28–41, 1990.

[19] T. R. Brown. Practical applications of chemical shift imaging. *NMR Biomed*, 5(5):238–43., 1992.

[20] Z. Wang, L. Bolinger, V. Harihara Subramanian, and J. S. Leigh. Errors of Fourier Chemical-Shift Imaging Corrections. *J Magn Reson*, 92:64–72., 1991.

[21] W. A. Edelstein, G. H. Glover, C. J. Hardy, and R. W. Reddington. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. *Magn Reson Med*, 3:604–18, 1986.

[22] L. Bolinger and J.S. Leigh. Hadamard spectroscopic imaging (HSI) for multivolume localisation. *J. Magn. Reson.*, 80:162–7., 1988.

[23] L. Bolinger. A novel method for nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging using Hadamard transforms. *PhD thesis, University of Pennsylvania*, 1988.

[24] G. Goelman, V. H. Subramanian, and J. S. Leigh. Transverse Hadamard spectroscopic imaging. *J. Magn Reson*, 89:437–54, 1990.

[25] O. Gonen, F. Arias-Mendoza, and G. Goelman. 3D localized in vivo 1H spectroscopy of human brain by using a hybrid of 1D-Hadamard with 2D-chemical shift imaging. *Magn Reson Med*, 37(5):644–50, 1997.

[26] M. von Kienlin. *Empfindlichkeit und Ortsauflösung in der lokalisierten NMR-Spektroskopie.* Habilitationsschrift, Würzburg, 1996.

[27] J. Urenjak, S. R. Williams, D. G. Gadian, and M. Noble. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci*, 13(3):981–9., 1993.

[28] H. Kugel, W. Heindel, R. I. Ernestus, J. Bunke, R. du Mesnil, and G. Friedmann. Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology*, 183(3):701–9., 1992.

[29] H. Bruhn, T. Michaelis, K. D. Merboldt, W. Hanicke, M. L. Gyngell, C. Hamburger, and J. Frahm. On the interpretation of proton NMR spectra from brain tumours in vivo and in vitro. *NMR Biomed*, 5(5):253–8., 1992.

[30] D. L. Arnold, P. M. Matthews, G. Francis, and J. Antel. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assessment of the load of disease. *Magn Reson Med*, 14(1):154–9, 1990.

[31] H. Bruhn, J. Frahm, K. D. Merboldt, W. Hanicke, F. Hanefeld, H. J. Christen, B. Kruse, and H. J. Bauer. Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Ann Neurol*, 32(2):140–50, 1992.

[32] H. Bruhn, J. Frahm, M. L. Gyngell, K. D. Merboldt, W. Hanicke, and R. Sauter. Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 9(1):126–31, 1989.

[33] P. Gideon, O. Henriksen, B. Sperling, P. Christiansen, T. S. Olsen, H. S. Jorgensen, and P. Arlien-Soborg. Early time course of N-acetylaspartate, creatine and phosphocreatine, and compounds containing choline in the brain after acute stroke. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Stroke*, 23(11):1566–72, 1992.

[34] J. Frahm, H. Bruhn, M. L. Gyngell, K. D. Merboldt, W. Hanicke, and R. Sauter. Localized proton NMR spectroscopy in different regions

of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med*, 11(1):47–63, 1989.

[35] H. P. Hetherington, G. F. Mason, J. W. Pan, S. L. Ponder, J. T. Vaughan, D. B. Twieg, and G. M. Pohost. Evaluation of cerebral gray and white matter metabolite differences by spectroscopic imaging at 4.1T. *Magn Reson Med*, 32(5):565–71, 1994.

[36] Y. Wang and S. J. Li. Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 39(1):28–33, 1998.

[37] P. J. Pouwels and J. Frahm. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med*, 39(1):53–60, 1998.

[38] M. Rudin and A. Sauter. *In vivo NMR phosphorus-31 NMR: Potential and limitations*. Springer-Verlag, 1992.

[39] G. J. Kemp. Non-invasive methods for studying brain energy metabolism: what they show and what it means. *Dev Neurosci*, 22(5-6):418–28., 2000.

[40] S. Gruber, R. Frey, V. Mlynarik, A. Stadlbauer, A. Heiden, S. Kasper, G. J. Kemp, and E. Moser. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol*, 38(7):403–8, 2003.

[41] T. Michaelis, K. D. Merboldt, H. Bruhn, W. Hanicke, and J. Frahm. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 187(1):219–27., 1993.

[42] B. L. Miller. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed*, 4(2):47–52, 1991.

[43] J. W. Berkelbach van der Sprenkel, P. R. Luyten, P. C. van Rijen, C. A. Tulleken, and J. A. den Hollander. Cerebral lactate detected by regional proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with cerebral infarction. *Stroke*, 19(12):1556–60, 1988.

[44] M. J. Fenstermacher and P. A. Narayana. Serial proton magnetic resonance spectroscopy of ischemic brain injury in humans. *Invest Radiol*, 25(9):1034–9, 1990.

[45] J. H. Duijn, G. B. Matson, A. A. Maudsley, J. W. Hugg, and M. W. Weiner. Human brain infarction: proton MR spectroscopy. *Radiology*, 183(3):711–8, 1992.

[46] R. Vink, T. K. McIntosh, and A. I. Faden. Nonedited 1H NMR lactate/n-acetyl aspartate ratios and the in vivo determination of lactate concentration in brain. *Magn Reson Med*, 7(1):95–9, 1988.

[47] P. Christiansen, P. Toft, H. B. Larsson, M. Stubgaard, and O. Henriksen. The concentration of N-acetyl aspartate, creatine + phosphocreatine, and choline in different parts of the brain in adulthood and senium. *Magn Reson Imaging*, 11(6):799–806, 1993.

[48] T. Michaelis, K. D. Merboldt, W. Hanicke, M. L. Gyngell, H. Bruhn, and J. Frahm. On the identification of cerebral metabolites in localized 1H NMR spectra of human brain in vivo. *NMR Biomed*, 4(2):90–8, 1991.

[49] J. Hennig, H. Pfister, T. Ernst, and D. Ott. Direct absolute quantification of metabolites in the human brain with in vivo localized proton spectroscopy. *NMR Biomed*, 5(4):193–9, 1992.

[50] P. B. Barker, B. J. Soher, S. J. Blackband, J. C. Chatham, V. P. Mathews, and R. N. Bryan. Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference. *NMR Biomed*, 6(1):89–94, 1993.

[51] R. Kreis, T. Ernst, and B. D. Ross. Absolute Quantification of Water and Metabolites in the human brain II. Metabolite Concentrations. *J Magn Reson B*, 102:9–19, 1993.

[52] R. Kreis, T. Ernst, and B. D. Ross. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 30(4):424–37, 1993.

[53] E. R. Danielsen, T. Michaelis, and B. D. Ross. Three methods of calibration in quantitative proton MR spectroscopy. *J Magn Reson B*, 106(3):287–91, 1995.

[54] B. J. Soher, P. C. van Zijl, J. H. Duyn, and P. B. Barker. Quantitative proton MR spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Med*, 35(3):356–63, 1996.

[55] B. J. Soher, R. E. Hurd, N. Sailasuta, and P. B. Barker. Quantitation of automated single-voxel proton MRS using cerebral water as an internal reference. *Magn Reson Med*, 36(3):335–9, 1996.

[56] S. F. Keevil, B. Barbiroli, J. C. Brooks, E. B. Cady, R. Canese, P. Carlier, D. J. Collins, P. Gilligan, G. Gobbi, J. Hennig, H. Kugel, M. O. Leach, D. Metzler, V. Mlynarik, E. Moser, M. C. Newbold, G. S. Payne, P. Ring, J. N. Roberts, I. J. Rowland, T. Thiel, I. Tkac, S. Topp, H. J. Wittsack, F. Podo, and et al. Absolute metabolite quantification by in vivo NMR spectroscopy: II. A multicentre trial of protocols for in vivo localised proton studies of human brain. *Magn Reson Imaging*, 16(9):1093–106., 1998.

[57] P. J. Pouwels, K. Brockmann, B. Kruse, B. Wilken, M. Wick, F. Hanefeld, and J. Frahm. Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res*, 46(4):474–85, 1999.

[58] M. Hajek, M. Burian, and M. Dezortova. Application of LCModel for quality control and quantitative in vivo 1H MR spectroscopy by short echo time STEAM sequence. *Magma*, 10(1):6–17, 2000.

[59] T. Schirmer and D. P. Auer. On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed*, 13(1):28–36, 2000.

[60] G. Helms. A precise and user-independent quantification technique for regional comparison of single volume proton MR spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed*, 13(7):398–406, 2000.

[61] M. A. McLean, F. G. Woermann, G. J. Barker, and J. S. Duncan. Quantitative analysis of short echo time (1)H-MRSI of cerebral gray and white matter. *Magn Reson Med*, 44(3):401–11, 2000.

[62] M. A. Jacobs, A. Horska, P. C. van Zijl, and P. B. Barker. Quantitative proton MR spectroscopic imaging of normal human cerebellum and brain stem. *Magn Reson Med*, 46(4):699–705, 2001.

[63] A. Horska, W. E. Kaufmann, L. J. Brant, S. Naidu, J. C. Harris, and P. B. Barker. In vivo quantitative proton MRSI study of brain development from childhood to adolescence. *J Magn Reson Imaging*, 15(2):137–43, 2002.

[64] D. T. Chard, M. A. McLean, G. J. Parker, D. G. MacManus, and D. H. Miller. Reproducibility of in vivo metabolite quantification with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Magn Reson Imaging*, 15(2):219–25, 2002.

[65] T. Isobe, A. Matsumura, I. Anno, T. Yoshizawa, Y. Nagatomo, Y. Itai, and T. Nose. Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction. *Magn Reson Imaging*, 20(4):343–9., 2002.

[66] F. Howe, S.J. Barton, S.A. Cudlip, M. Stubbs, D.E. Saunders, M. Murphy, P. Wilkins, K.S. Opstad, V.L. Doyle, M. McLean, B.A. Bell, and J.R. Griffiths. Metabolic Profiles of Human Brain Tumors Using Quantitative In Vivo 1H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Med*, 49:223–32, 2003.

[67] A. A. de Graaf and W. M. Bovee. Improved quantification of in vivo 1H NMR spectra by optimization of signal acquisition and processing and by incorporation of prior knowledge into the spectral fitting. *Magn Reson Med*, 15(2):305–19, 1990.

[68] S. W. Provencher. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30(6):672–9., 1993.

[69] R. Radlbauer, K. W. Langenberger, and E. Moser. Quality control for localized in-vivo proton spectroscopy on clinical MR equipment. *Rofo*, 160(3):254–259, 1994.

[70] S. J. Nelson, D. B. Vigneron, J. Star-Lack, and J. Kurhanewicz. High spatial resolution and speed in MRSI. *NMR Biomed*, 10(8):411–22, 1997.

[71] S. Gruber, V. Mlynarik, and E. Moser. High-resolution 3D proton spectroscopic imaging of the human brain at 3 T: SNR issues and application for anatomy-matched voxel sizes. *Magn Reson Med*, 49(2):299–306, 2003.

[72] A. Ebel and A. A. Maudsley. Improved spectral quality for 3D MR spectroscopic imaging using a high spatial resolution acquisition strategy. *Magn Reson Imaging*, 21(2):113–20, 2003.

[73] P. B. Barker. Homepage des F.M. Kirby Research Center for Functional Brain Imagigng und des Kennedy Krieger Institute der Johns Hopkins University. *http://godzilla.kennedykrieger.org.*

[74] R. Freeman. *A Handbook of Nuclear Magnetic Resonance.* Longman, 1988.

[75] R. Gruetter. Automatic, localized in vivo adjustment of all first- and second-order shim coils. *Magn Reson Med*, 29(6):804–11., 1993.

[76] B. Vikhoff-Baaz, G. Starck, M. Ljungberg, K. Lagerstrand, E. Forssell-Aronsson, and S. Ekholm. Effects of k-space filtering and image interpolation on image fidelity in (1)H MRSI. *Magn Reson Imaging*, 19(9):1227–34., 2001.

[77] P. Kleihues and W. K. Cavenee. *Pathology & Genetics – Tumors of the Nervous System.* IARC Press, Lyon, 2000.

[78] C. Dowling, A. W. Bollen, S. M. Noworolski, M. W. McDermott, N. M. Barbaro, M. R. Day, R. G. Henry, S. M. Chang, W. P. Dillon, S. J. Nelson, and D. B. Vigneron. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(4):604–12, 2001.

[79] D. Kondziolka, L. D. Lunsford, and A. J. Martinez. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg*, 79(4):533–6, 1993.

[80] F. Alesch, J. Pappaterra, S. Trattnig, and W. T. Koos. The role of stereotactic biopsy in radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 63:20–4, 1995.

[81] F. Mihara, Y. Numaguchi, M. Rothman, S. Sato, and M. S. Fiandaca. MR imaging of adult supratentorial astrocytomas: an attempt of semi-automatic grading. *Radiat Med*, 13(1):5–9., 1995.

[82] M. Bernstein and A. G. Parrent. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg*, 81(2):165–8, 1994.

[83] P. S. Christy, O. Tervonen, B. W. Scheithauer, and G. S. Forbes. Use of a neural network and a multiple regression model to predict histologic grade of astrocytoma from MRI appearances. *Neuroradiology*, 37(2):89–93., 1995.

[84] M. Field, T. F. Witham, J. C. Flickinger, D. Kondziolka, and L. D. Lunsford. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*, 94(4):545–51. 0022-3085 Year = 2001.

[85] F. W. Kreth, A. Muacevic, R. Medele, K. Bise, T. Meyer, and H. J. Reulen. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours–a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*, 143(6):539–45; discussion 545–6, 2001.

[86] P. D. Sawin, P. W. Hitchon, K. A. Follett, and J. C. Torner. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol*, 49(6):640–9, 1998.

[87] X. Yu, Z. Liu, Z. Tian, S. Li, H. Huang, B. Xiu, Q. Zhao, L. Liu, and W. Jing. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 75(2-3):103–8, 2000.

[88] M. C. Preul, Z. Caramanos, D. L. Collins, J. G. Villemure, R. Leblanc, A. Olivier, R. Pokrupa, and D. L. Arnold. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nat Med*, 2(3):323–5., 1996.

[89] L. Kwock, J. K. Smith, M. Castillo, M. G. Ewend, S. Cush, T. Hensing, M. Varia, D. Morris, and T. W. Bouldin. Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology. *Technol Cancer Res Treat*, 1(1):17–28, 2002.

[90] S. J. Nelson, T. R. McKnight, and R. G. Henry. Characterization of untreated gliomas by magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neuroimaging Clin N Am*, 12(4):599–613, 2002.

[91] J. P. Rock, D. Hearshen, L. Scarpace, D. Croteau, J. Gutierrez, J. L. Fisher, M. L. Rosenblum, and T. Mikkelsen. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery*, 51(4):912–9; discussion 919–20, 2002.

[92] M. Law, S. Cha, E. A. Knopp, G. Johnson, J. Arnett, and A. W. Litt. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology*, 222(3):715–21., 2002.

[93] A. R. Tate, C. Majos, A. Moreno, F. A. Howe, J. R. Griffiths, and C. Arus. Automated classification of short echo time in in vivo 1H brain tumor spectra: a multicenter study. *Magn Reson Med*, 49(1):29–36, 2003.

[94] D. Galanaud, O. Chinot, F. Nicoli, S. Confort-Gouny, Y. Le Fur, M. Barrie-Attarian, J. P. Ranjeva, S. Fuentes, P. Viout, D. Figarella-Branger, and P. J. Cozzone. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg*, 98(2):269–76, 2003.

[95] F. A. Howe and K. S. Opstad. 1H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR Biomed*, 16(3):123–31, 2003.

[96] K. Vuori, L. Kankaanranta, A. M. Hakkinen, E. Gaily, L. Valanne, M. L. Granstrom, H. Joensuu, G. Blomstedt, A. Paetau, and N. Lundbom. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton mr spectroscopy. *Radiology*, 230(3):703–8, 2004.

[97] J. P. Usenius, S. Tuohimetsa, P. Vainio, M. Ala-Korpela, Y. Hiltunen, and R. A. Kauppinen. Automated classification of human brain tumours by neural network analysis using in vivo 1H magnetic resonance spectroscopic metabolite phenotypes. *Neuroreport*, 7(10):1597–600, 1996.

[98] D. Yang, Y. Korogi, T. Sugahara, M. Kitajima, Y. Shigematsu, L. Liang, Y. Ushio, and M. Takahashi. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*, 44(8):656–66, 2002.

[99] M. Law, S. Yang, H. Wang, J. S. Babb, G. Johnson, S. Cha, E. A. Knopp, and D. Zagzag. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(10):1989–98, 2003.

[100] S. Herminghaus, T. Dierks, U. Pilatus, W. Moller-Hartmann, J. Wittsack, G. Marquardt, C. Labisch, H. Lanfermann, W. Schlote, and F. E. Zanella. Determination of histpothological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg*, 98:74–81., 2003.

[101] J. Frahm, H. Bruhn, W. Hanicke, K. D. Merboldt, K. Mursch, and E. Markakis. Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences. *J Comput Assist Tomogr*, 15(6):915–22, 1991.

[102] J. Peeling and G. Sutherland. High-resolution 1H NMR spectroscopy studies of extracts of human cerebral neoplasms. *Magn Reson Med*, 24(1):123–36., 1992.

[103] D. Ott, J. Hennig, and T. Ernst. Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology*, 186(3):745–52., 1993.

[104] W. G. Negendank, R. Sauter, T. R. Brown, J. L. Evelhoch, A. Falini, E. D. Gotsis, A. Heerschap, K. Kamada, B. C. Lee, M. M. Mengeot, E. Moser, K. A. Padavic-Shaller, J. A. Sanders, T. A. Spraggins, A. E. Stillman, B. Terwey, T. J. Vogl, K. Wicklow, and R. A. Zimmerman. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg*, 84(3):449–58., 1996.

[105] C. Majos, J. Alonso, C. Aguilera, M. Serrallonga, J. J. Acebes, C. Arus, and J. Gili. Adult primitive neuroectodermal tumor: proton MR spectroscopic findings with possible application for differential diagnosis. *Radiology*, 225(2):556–66., 2002.

[106] S. H. Paek, C. Y. Kim, Y. Y. Kim, I. A. Park, M. S. Kim, D. G. Kim, and H. W. Jung. Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *J Neurooncol*, 60(3):235–45, 2002.

[107] H. A. David, H. O. Hartley, and E. S. Pearson. The distribution of the ratio, in a single normal sample, of range to standard deviation. *Biometrika*, 41:482–493, 1954.

[108] S. W. Provencher. LCModel & LCMgui User's Manual. 2001.

[109] O. Ganslandt, R. Steinmeier, H. Kober, J. Vieth, J. Kassubek, J. Romstock, C. Strauss, and R. Fahlbusch. Magnetic source imaging combined with image-guided frameless stereotaxy: a new method in surgery around the motor strip. *Neurosurgery*, 41(3):621–7; discussion 627–8, 1997.

[110] O. Ganslandt, R. Fahlbusch, C. Nimsky, H. Kober, M. Moller, R. Steinmeier, J. Romstock, and J. Vieth. Functional neuronavigation with magnetoencephalography: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg*, 91(1):73–9., 1999.

[111] P. Jannin, O. J. Fleig, E. Seigneuret, C. Grova, X. Morandi, and J. M. Scarabin. A data fusion environment for multimodal and multi-informational neuronavigation. *Comput Aided Surg*, 5(1):1–10, 2000.

[112] C. Nimsky, O. Ganslandt, H. Kober, M. Moller, S. Ulmer, B. Tomandl, and R. Fahlbusch. Integration of functional magnetic resonance imaging supported by magnetoencephalography in functional neuronavigation. *Neurosurgery*, 44(6):1249–55; discussion 1255–6, 1999.

[113] P. Jannin, X. Morandi, O. J. Fleig, E. Le Rumeur, P. Toulouse, B. Gibaud, and J. M. Scarabin. Integration of sulcal and functional information for multimodal neuronavigation. *J Neurosurg*, 96(4):713–23., 2002.

[114] P. Sabbah, H. Foehrenbach, G. Dutertre, C. Nioche, O. DeDreuille, N. Bellegou, J. F. Mangin, C. Leveque, T. Faillot, J. F. Gaillard, M. Desgeorges, and Y. S. Cordoliani. Multimodal anatomic, functional, and metabolic brain imaging for tumor resection. *Clin Imaging*, 26(1):6–12., 2002.

[115] S. B. Baumann, D. C. Noll, D. S. Kondziolka, W. Schneider, T. E. Nichols, M. A. Mintun, J. D. Lewine, H. Yonas, Jr. Orrison, W. W., and R. J. Sclabassi. Comparison of functional magnetic resonance imaging with positron emission tomography and magnetoencephalography to identify the motor cortex in a patient with an arteriovenous malformation. *J Image Guid Surg*, 1(4):191–7, 1995.

[116] I. Fried, V. I. Nenov, S. G. Ojemann, and R. P. Woods. Functional MR and PET imaging of rolandic and visual cortices for neurosurgical planning. *J Neurosurg*, 83(5):854–61, 1995.

[117] D. Croteau, L. Scarpace, D. Hearshen, J. Gutierrez, J. L. Fisher, J. P. Rock, and T. Mikkelsen. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery*, 49(4):823–9, 2001.

[118] W. A. Hall, A. Martin, H. Liu, and C. L. Truwit. Improving diagnostic yield in brain biopsy: coupling spectroscopic targeting with real-time needle placement. *J Magn Reson Imaging*, 13(1):12–5., 2001.

[119] T. R. McKnight, M. H. von dem Bussche, D. B. Vigneron, Y. Lu, M. S. Berger, M. W. McDermott, W. P. Dillon, E. E. Graves, A. Pirzkall, and

S. J. Nelson. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg*, 97(4):794–802., 2002.

[120] S. J. Nelson, E. Graves, A. Pirzkall, X. Li, A. Antiniw Chan, D. B. Vigneron, and T. R. McKnight. In vivo molecular imaging for planning radiation therapy of gliomas: An application of 1H MRSI. *J Magn Reson Imaging*, 16(4):464–76, 2002.

[121] A. Pirzkall, T. R. McKnight, E. E. Graves, M. P. Carol, P. K. Sneed, W. W. Wara, S. J. Nelson, L. J. Verhey, and D. A. Larson. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4):915–28, 2001.

[122] A. Pirzkall, S. J. Nelson, T. R. McKnight, M. M. Takahashi, X. Li, E. E. Graves, L. J. Verhey, W. W. Wara, D. A. Larson, and P. K. Sneed. Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(5):1254–64, 2002.

[123] M. C. Preul, R. Leblanc, Z. Caramanos, R. Kasrai, S. Narayanan, and D. L. Arnold. Magnetic resonance spectroscopy guided brain tumor resection: differentiation between recurrent glioma and radiation change in two diagnostically difficult cases. *Can J Neurol Sci*, 25(1):13–22, 1998.

[124] R. Steinmeier, J. Rachinger, M. Kaus, O. Ganslandt, W. Huk, and R. Fahlbusch. Factors influencing the application accuracy of neuronavigation systems. *Stereotact Funct Neurosurg*, 75(4):188–202, 2000.

[125] W. Paulus and J. Peiffer. Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study. *Cancer*, 64(2):442–7, 1989.

[126] W. Negendank. Studies of human tumors by MRS: a review. *NMR Biomed*, 5(5):303–24., 1992.

[127] B. Ross and T. Michaelis. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q*, 10(4):191–247, 1994.

[128] M. Castillo, L. Kwock, J. Scatliff, and S. K. Mukherji. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 6(1):1–20., 1998.

[129] I. M. Burtscher and S. Holtas. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumours: clinical applications. *Neuroradiology*, 43(5):345–52, 2001.

[130] A. Falini, G. Calabrese, D. Origgi, S. Lipari, F. Triulzi, M. Losa, and G. Scotti. Proton magnetic resonance spectroscopy and intracranial tumours: clinical perspectives. *J Neurol*, 243(10):706–14., 1996.

[131] X. Li, Y. Lu, A. Pirzkall, T. McKnight, and S. J. Nelson. Analysis of the spatial characteristics of metabolic abnormalities in newly diagnosed glioma patients. *J Magn Reson Imaging*, 16(3):229–37, 2002.

[132] F. S. De Edelenyi, C. Rubin, F. Esteve, S. Grand, M. Decorps, V. Lefournier, J. F. Le Bas, and C. Remy. A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images. *Nat Med*, 6(11):1287–9., 2000.

[133] M. J. Fulham, A. Bizzi, M. J. Dietz, H. H. Shih, R. Raman, G. S. Sobering, J. A. Frank, A. J. Dwyer, J. R. Alger, and G. Di Chiro. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology*, 185(3):675–686, 1992.

[134] T. R. McKnight, S. M. Noworolski, D. B. Vigneron, and S. J. Nelson. An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma. *J Magn Reson Imaging*, 13(2):167–77., 2001.

[135] R. Nafe, S. Herminghaus, P. Raab, S. Wagner, U. Pilatus, B. Schneider, W. Schlote, F. Zanella, and H. Lanfermann. Preoperative proton-MR spectroscopy of gliomas–correlation with quantitative nuclear morphology in surgical specimen. *J Neurooncol*, 63(3):233–45, 2003.

[136] U. Dydak, M. Weiger, K. P. Pruessmann, D. Meier, and P. Boesiger. Sensitivity-encoded spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*, 46(4):713–22, 2001.

[137] M. A. Griswold, P. M. Jakob, R. M. Heidemann, M. Nittka, V. Jellus, J. Wang, Kiefer B., and Haase A. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*, 39(1):34–40., 1998.

[138] W. D. Heidemann, M. A. Griswold, M. Müller, F. Breuer, M. Blaimer, B. Kiefer, M. Schmitt, and P. M. Jakob. Möglichkeiten und Grenzen der parallelen MRT im Hochfeld. *Radiologe*, 44:49–55, 2004.

[139] S. Posse, C. DeCarli, and D. L. Bihan. Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. *J Comput Assist Tomogr*, 17(1):1–14., 1994.

[140] S. Posse, G. Tedeschi, R. Risinger, R. Ogg, and D. Le Bihan. High speed 1H spectroscopic imaging in human brain by echo planar spatial-spectral encoding. *Magn Reson Med*, 33(1):34–40., 1995.

[141] E. Adalsteinsson, P. Irarrazabal, D. M. Spielman, and A. Macovski. Three-dimensional spectroscopic imaging with time-varying gradients. *Magn Reson Med*, 33(4):461–6., 1995.

[142] X. Golay, J. Gillen, P. C. van Zijl, and P. B. Barker. Scan time reduction in proton magnetic resonance spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Med*, 47(2):384–7, 2002.

[143] F. Wiesinger, P-F. Van de Moortele, G. Adriany, De Zanche N. , K. Urgubil, and K. P. Preussmann. Parallel Imaging Performance as a Function of Field Strength – An Experimental Investigation using Electrodynamic Scaling. In *ISMRM*, Kyoto, Japan, 2004.

[144] D. Vigneron, A. Bollen, M. McDermott, L. Wald, M. Day, S. Moyher-Noworolski, R. Henry, S. Chang, M. Berger, W. Dillon, and S. Nelson. Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of histologically confirmed brain tumors. *Magn Reson Imaging*, 19(1):89–101, 2001.

[145] S. J. Nelson, S. Huhn, D. B. Vigneron, M. R. Day, L. L. Wald, M. Prados, S. Chang, P. H. Gutin, P. K. Sneed, L. Verhey, R. A. Hawkins, and W. P. Dillon. Volume MRI and MRSI techniques for the quantitation of treatment response in brain tumors: presentation of a detailed case study. *J Magn Reson Imaging*, 7(6):1146–52., 1997.

[146] S. J. Nelson, D. B. Vigneron, and W. P. Dillon. Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. *NMR Biomed*, 12(3):123–38, 1999.

[147] S. J. Nelson. Analysis of volume mri and mr spectroscopic imaging data for the evaluation of patients with brain tumors. *Magn Reson Med*, 46(2):228–39, 2001.

[148] R. Rohkamm. *Taschenatlas Neurologie.* Thieme, Stuttgart, 2003.

[149] J. S. Citow, B. Weir, R. L. Wollmann, and R. L. Macdonald. *Neuropathology and Neuroradiology.* Thieme, Stuttgart, 2001.

[150] K. Sartor. *Neuroradiologie.* Thieme, Stuttgart, 2001.

[151] D. H. Miller, R. I. Grossman, S. C. Reingold, and H. F. McFarland. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*, 121:3–24, 1998.

[152] M. Rovaris, M. A. Rocca, and M. Filippi. Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. *Br Med Bull*, 65:133–44, 2003.

[153] O. Gonen, A. K. Viswanathan, I. Catalaa, J. S. Babb, J. Udupa, and Grossman R. I. Total brain N-acetylaspartate concentration in normal, age-grouped females: quantitation with non-echo proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 40(5):684–9., 1998.

[154] O. Gonen, I. Catalaa, J. S. Babb, Y. Ge, L. J. Mannon, D. L. Kolson, and R. I. Grossman. Total brain N-acetylaspartate: a new measure of disease load in MS. *Neurology*, 54(1):15–9, 2000.

[155] J. F. Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an extended disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33:1444–52, 1983.

[156] F. Bonneville, D. M. Moriarty, B. S. Li, J. S. Babb, R. I. Grossman, and O. Gonen. Whole-brain N-acetylaspartate concentration: correlation with T2-weighted lesion volume and expanded disability status scale score in cases of relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23(3):371–5, 2002.

[157] O. Gonen, D. M. Moriarty, B. S. Li, J. S. Babb, J. He, J. Listerud, D. Jacobs, C. E. Markowitz, and R. I. Grossman. Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. *Radiology*, 225(1):261–8, 2002.

[158] M. Inglese, Y. Ge, M. Filippi, A. Falini, R. I. Grossman, and O. Gonen. Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21(4):1825–9, 2004.

[159] Y. Ge, R. I. Grossman, J. K. Udupa, J. S. Babb, D. L. Kolson, and J. C. McGowan. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22:470–5., 2001.

[160] M. Bozzali, M. Cercignani, M. P. Sormani, and Filippi M. Comi, G. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23:985–8, 2002.

[161] P. Kapeller, M. A. McLean, C. M. Griffin, D. Chard, G. J. Parker, G. J. Barker, A. J. Thompson, and D. H. Miller. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative mr spectroscopic imaging study. *J Neurol*, 248(2):131–8, 2001.

[162] R. Sharma, P. A. Narayana, and J. S. Wolinsky. Grey matter abnormalities in multiple sclerosis: proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Mult Scler*, 7(4):221–6, 2001.

[163] G. Tedeschi, S. Bonavita, H. F. McFarland, N. Richert, J. H. Duyn, and J. A. Frank. Proton MR spectroscopic imaging in multiple sclerosis. *Neuroradiology*, 44(1):37–42, 2002.

[164] D. T. Chard, C. M. Griffin, M. A. McLean, P. Kapeller, R. Kapoor, A. J. Thompson, and D. H. Miller. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 125:2342–52, 2002.

[165] J. Ashburner and K. J. De Friston. Voxel-based morphometry – the methods. [Review]. *NeuroImage*, 11:805–21, 2000.

[166] D. T. Chard, C. M. Griffin, Parker, R. Kapoor, A. J. Thompson, and D. H. Miller. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 125:2327–37, 2002.

[167] D. S. Meier and Guttmann C. R. G. Time-series analysis of MRI intensity patterns in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 20(2):1193–209, 2003.

[168] M. C. Tartaglia, S. Narayanan, N. De Stefano, R. Arnaoutelis, S. B. Antel, S. J. Francis, A. C. Santos, Y. Lapierre, and D. L. Arnold. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol*, 249(10):1382–90, 2002.

## 8.5 Akronyme

| | |
|---|---|
| CGM | Cortical Gray Matter |
| CHESS | CHEmical Shift Selective pulses |
| Cho | Cholinhaltige Verbindungen |
| Cr | Kreatin/Phosphokreatin |
| CSF | CerebroSpinal Fluid (Zerebrospinalflüssigkeit) |
| CSI | Chemical Shift Imaging |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine |
| FID | Free Induction Decay |
| FOV | Field of View |
| FT | Fourier Transformation |
| FWHM | Full Width at Half Maximum |
| GM | Gray Matter (graue Hirnsubstanz) |
| HF | Hochfrequenz |
| HSI | Hadamard-spectroscopic-imaging |
| IR | Inversion Recovery |
| LCModel | Linear Combination of Modelspectra |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MRS | Magnetic Resonance Spectroscopy |
| MRSI | Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging |
| MS | Multiple Sclerosis |
| MW | Mittelwert |
| NAA | N-Acetyl-Aspartat |
| NAWM | Normal Apearing White Matter |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| PRESS | Point RESolved Spectroscopy |
| PSF | Point Spread Function |
| ROI | Region of Interest |
| PS | Progressive Saturation |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SE | Spinecho |
| SI | Spektroskopische Bildgebung (spectroscopic imaging) |
| SR | Saturation Recovery |
| STE | STimuliertes Echo |
| SNR | Signal Noise Resation (Signal-zu-Rauschen Verhältnis) |
| STEAM | STimulated Echo Aquisition Mode |
| SV-MRS | Single Voxel MR Spectroscopy |

| | |
|---|---|
| T1w | $T_1$-gewichtete MR-Bildgebung |
| T2w | $T_2$-gewichtete MR-Bildgebung |
| $T_E$ | Echozeit |
| $T_R$ | Repetitionszeit |
| VOI | Volume of Interest |
| WHO | World Health Organization |
| WM | White Matter (weiße Hirnsubstanz) |