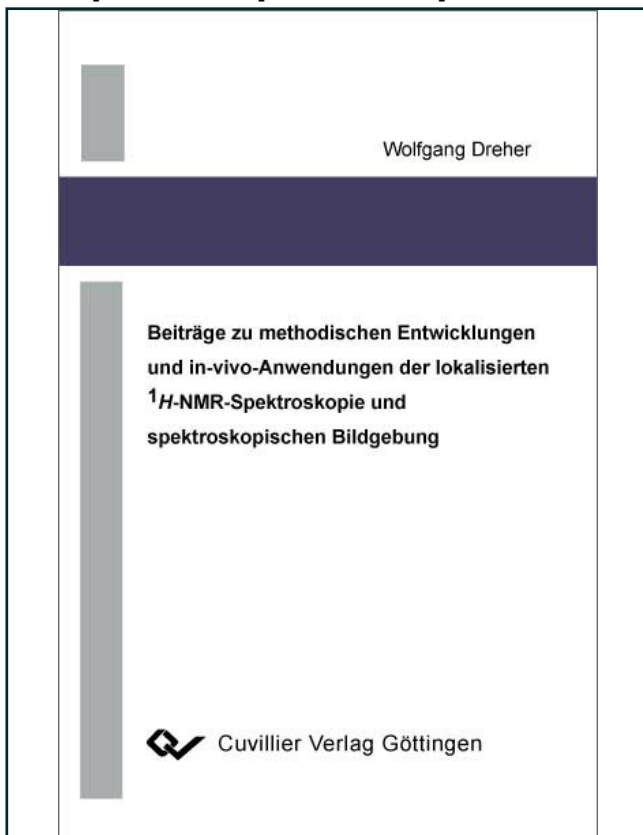




Wolfgang Dreher (Autor)

Beiträge zu methodischen Entwicklungen und in-vivo-Anwendungen der lokalisierten ^1H -NMR-Spektroskopie und spektroskopischen Bildgebung



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1728>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit fasst die Arbeiten auf dem Gebiet der NMR-Spektroskopie und NMR-Bildgebung zusammen, die der Autor in den Jahren 1991 bis 2005 an der Universität Bremen durchgeführt hat. Dabei handelt es sich vor allem um methodische Entwicklungen und Applikationen zur lokalisierten in-vivo- ^1H -NMR-Spektroskopie (engl. „localised in vivo NMR spectroscopy“, „MRS“) und spektroskopischen Bildgebung (engl. „spectroscopic imaging“, „SI“). Weitere Arbeiten zur NMR-Bildgebung (nachfolgend auch „NMR-Tomographie“ genannt, engl. „NMR imaging“, „MRI“) sowie rein applikative Arbeiten, die in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen durchgeführt wurden, sind in dieser Habilitationsschrift nicht explizit dargestellt, im Anhang aber summarisch aufgelistet.

Viele der Methoden und Ergebnisse wurden als Artikel in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht und sind dort detailliert beschrieben. Daher werden im nachfolgenden nur die wesentlichen Grundideen und Eigenschaften dieser Methoden bzw. die Hauptergebnisse der applikativen Studien dargestellt und diese hinsichtlich des aktuellen Standes der in-vivo-NMR-Spektroskopie und -Tomographie eingeordnet. Ausführlicher werden einige Methoden beschrieben, die bisher nur als Konferenzbeiträge präsentiert wurden oder neue Ergebnisse, die noch nicht publiziert sind.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse nach inhaltlichen Gesichtspunkten zusammengefasst, sie sind daher nicht chronologisch in der Abfolge ihrer Entstehung geordnet. Im Kapitel 1 werden die Grundlagen der NMR-Tomographie und lokalisierten NMR-Spektroskopie skizziert, insbesondere die physikalischen Grundprinzipien der räumlichen Lokalisation von NMR-Signalen. Kapitel 2 beschreibt die eigenen Arbeiten zu neuen Messverfahren der spektroskopischen Bildgebung, insbesondere zu solchen mit reduzierter Mindestmesszeit. Im Kapitel 3 sind die Beiträge zur lokalisierten Einzelvolumen-NMR-Spektroskopie dargestellt, einschließlich der Kombination mit schnellen Verfahren der spektroskopischen Bildgebung. Das abschließende Kapitel 4 gibt eine Zusammenfassung und einen Ausblick auf wichtige zukünftige methodische Fragestellungen auf dem Gebiet der in-vivo-NMR-Spektroskopie und

der spektroskopischen Bildgebung, insbesondere in Anbetracht der zunehmenden Verbreitung von Hochfeldsystemen.

1.2 Grundlagen der lokalisierten in-vivo-NMR

In diesem Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen der kernmagnetischen Resonanz (engl. „nuclear magnetic resonance“, NMR) kurz dargestellt, soweit dies zum Verständnis und zur Beschreibung der Messverfahren der in-vivo-NMR-Spektroskopie und NMR-Tomographie notwendig ist. Insbesondere werden dabei später verwendete Begriffe, Abkürzungen und Variablen eingeführt. Obwohl, wie in vielen Wissenschaftsbereichen, die Fachtermini der in-vivo-NMR häufig nur noch in englischer Sprache geprägt und gebraucht werden, wird versucht, möglichst deutsche Begriffe zu verwenden, sofern diese das Verständnis und die Kompaktheit der Darstellung nicht merklich behindern. Detailliertere Darstellungen sind den zahlreichen Lehrbüchern zur NMR-Spektroskopie und -Bildgebung zu entnehmen (1–11).

1.2.1 Der NMR-Effekt

Atomkerne können einen von Null verschiedenen Eigendrehimpuls (Kernspin) \vec{l} besitzen, dessen Größe durch die Quantenzahl I beschrieben wird. Der Effekt der kernmagnetischen Resonanz beruht auf der Wechselwirkung eines Systems von Kernspins mit einem statischen Magnetfeld der Induktion \vec{B}_0 und zeitlich veränderlichen Magnetfeldern der Induktion $\vec{B}_1(t)$.

Gemäß der Quantenmechanik erfolgt in einem statischen Magnetfeld der Induktion $B_0 \neq 0$ (o.B.d.A. $\vec{B}_0 \parallel z$) eine Richtungsquantelung der z-Komponente des Eigendrehimpulses, $l_z = m \cdot \hbar$ mit $m = -I, -I + 1, \dots, I$, wobei \hbar das durch $2 \cdot \pi$ geteilte Plancksche Wirkungsquantum h ist. Mit dem Eigendrehimpuls \vec{l} ist das magnetische Moment $\vec{\mu}$ verbunden, $\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{l}$ und $\mu_z = \gamma \cdot l_z$, wobei γ das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis ist. Da die Energie eines magnetischen Moments in einem Magnetfeld durch $E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0$ gegeben ist, folgt aus der Richtungsquantelung des Eigendrehimpulses die Existenz diskreter Energieniveaus:

$$E_m = \gamma \cdot m \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (1.1)$$

Für im folgenden ausschließlich betrachtete Kerne mit $I = 1/2$ folgt daraus die Existenz zweier Energieniveaus mit einer Energiedifferenz:

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (1.2)$$

Zwischen diesen Energieniveaus können Photonen der Frequenz ν_0 Übergänge vermitteln, so dass für die Resonanzfrequenz ν_0 bzw. die Kreisfrequenz ω_0 die sogenannte „Grundgleichung der NMR“ folgt:

$$\omega_0 = 2\pi \cdot \nu_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (1.3)$$

auf deren Grundlage die Mehrzahl der Lokalisationsverfahren der in-vivo-NMR verstanden werden kann.

In Tab. 1.1 sind die für die in-vivo-NMR wichtigsten Kerne mit einigen ihrer Eigenschaften aufgeführt. In dieser Arbeit werden ausschließlich Messmethoden hinsichtlich ihrer Anwendung für die 1H -MRS, 1H -SI und die 1H -MRI dargestellt.

Tabelle 1.1: Parameter der für die in-vivo-NMR wichtigsten Kerne

Kern	natürl. Häufigk./%	I	$(\gamma/2\pi)/\text{MHz/T}$	wichtigste Anwendungsgebiete
1H	99.985	1/2	42.576	(Wasser)-MRI, Gehirn (MRS/SI)
2H (D)	0.015	1	6.536	MRI mit Kontrastmittel
^{13}C	1.108	1/2	10.705	Stoffwechsel (MRS)
^{19}F	100	1/2	40.05	Blutersatzstoffe (MRI), Tumorthherapie (MRS)
^{23}Na	100	3/2	11.26	Gehirn (MRI)
^{31}P	100	1/2	17.23	Energiestoffwechsel (MRS/SI)
^{15}N	0.265	1/2	4.315	Stoffwechsel (MRS)

1.2.2 Makroskopische Magnetisierung, Blochsche Gleichung, NMR-Signal

Im thermodynamischen Gleichgewicht werden die Energieniveaus gemäß der Boltzmann-Statistik besetzt, d.h. $N(E) = C \cdot \exp(-E/kT)$ und damit $N(E_1)/N(E_2) = \exp(-\Delta E/kT)$, wobei k die Boltzmann-Konstante und T die absolute Temperatur ist. Wenn $\Delta E \ll kT$, folgt $N(E_1)/N(E_2) \approx 1 - \Delta E/kT$. Für $B_0 = 4.7$ T, d.h. $\nu_0 = 200$ MHz für 1H , und Zimmertemperatur $T = 293$ K ergibt sich $N(E_1)/N(E_2) = 0.999967$, was auf die damit verbundenen Probleme hinsichtlich des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SRV) hinweist.

Durch die unterschiedliche Besetzung der Energieniveaus erfolgt die Herausbildung einer makroskopischen Magnetisierung $\vec{M} = (M_x, M_y, M_z)$ als Ergebnis der Summation über die magnetischen Momente aller Kernspins einer Probe.

Die zeitliche Entwicklung von \vec{M} wird durch die empirische Blochsche Gleichung beschrieben:

$$d\vec{M}(t)/dt = \gamma \cdot [\vec{M} \times \vec{B}] - \frac{\vec{M}_x + \vec{M}_y}{T_2} - \frac{\vec{M}_z - \vec{M}_0}{T_1} \quad (1.4)$$

wobei T_1 die longitudinale bzw. Spin-Gitter-Relaxationszeit, T_2 die transversale bzw. Spin-Spin-Relaxationszeit ist und $\vec{M}_x = (M_x, 0, 0)$, $\vec{M}_y = (0, M_y, 0)$ und $\vec{M}_z = (0, 0, M_z)$ gilt.

Im thermodynamischen Gleichgewicht gilt für die Gleichgewichtsmagnetisierung $\vec{M}_0 = (0, 0, M_0)$. Das Fehlen einer transversalen Komponente der makroskopischen Magnetisierung, $\vec{M}_{xy} = (M_x, M_y, 0)$, entspricht der fehlenden Phasenkohärenz zwischen den x- und y-Komponenten der magnetischen Momente der Einzelspins. Der Kreuzproduktterm in der Blochschen Gleichung beschreibt die Präzessionsbewegung von \vec{M} um $\vec{B}(t) = \vec{B}_0(t) + \vec{B}_1(t)$.

Die Auslenkung der makroskopischen Magnetisierung \vec{M} aus der z-Achse erfolgt durch ein Magnetfeld \vec{B}_1 , das senkrecht zur z-Achse ist. Da \vec{M} nach einer ersten Auslenkung aus der z-Richtung sofort eine Präzessionsbewegung mit der Frequenz ν_0 um die z-Achse ausführt, kann eine größere Auslenkung und damit Erzeugung („Anregung“) einer von Null verschiedenen transversalen Magnetisierungskomponente \vec{M}_{xy} am einfachsten durch einen Hochfrequenzpuls („HF-Puls“) der Frequenz ν_0 erfolgen, d.h. wenn \vec{B}_1 in der x-y-Ebene des Laborsystems ebenfalls mit ν_0 rotiert.

Nach der HF-Anregung präzediert \vec{M} um \vec{B}_0 . Dem Induktionsgesetz zufolge wird dann in die HF-Empfangsspule, die mit der Sendespule identisch sein kann, eine HF-Spannung induziert, bis \vec{M}_{xy} infolge der transversalen Relaxation abgeklungen ist. Aufgrund der begrenzten räumlichen Homogenität des B_0 -Feldes erfolgt der Signalabfall jedoch meist nicht mit T_2 , sondern näherungsweise mit einer effektiven Abklingkonstante T_2^* mit

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (1.5)$$

und daher $T_2^* \leq T_2$. Die Abklingkonstante T_2' beschreibt den Einfluss der B_0 -Feldinhomogenitäten über die Gesamtprobe, die zu einer Dephasierung des Gesamtsignals führen.

Die detektierte HF-Spannung (im μV -Bereich) wird in mehreren Stufen verstärkt, vom HF- in den Niederfrequenz-Bereich transformiert und bezüglich zweier um 90° phasenverschobener Referenzsignale der Frequenz $\nu_{OR} \sim \nu_0$ phasenempfindlich gleichgerichtet (phasenempfindlicher Detektor, PED). Dieses komplexe NF-Signal $s(t)$ wird in äquidistanten Abständen t_s digital mittels eines Analog-Digital-Umsetzers (ADU) erfasst („abgetastet“) und gespeichert, d.h. $s_n = s(n \cdot t_s)$ mit $n=0,1,2,\dots,N-1$.

Von zentraler Bedeutung für die Messdatenverarbeitung ist dabei die diskrete Fourier-Transformation (FT), die den Übergang vom Zeit- in den Frequenzbereich vermittelt. Für $k = 0, 1, \dots, N-1$ gilt:

$$f_k = \sum_{n=0}^{N-1} s_n \cdot \exp(-i \cdot 2 \cdot \pi \cdot n \cdot k / N) \quad (1.6)$$

Wird das Signal mit einem Abtastintervall t_s erfasst, so ist eine eindeutige Signalzuordnung innerhalb eines Frequenzbereiches SW (spectral width, SW) möglich (Nyquist-Theorem):

$$SW = 1/t_s \quad (1.7)$$

1.2.3 NMR-Spektroskopie und NMR-Tomographie

1.2.3.1 Physikalische Grundlagen

Aus der Grundgleichung der NMR (Gl.1.3) folgt für die NMR-Spektroskopie

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \cdot (1 - \sigma) \quad (1.8)$$

mit der Abschirmungskonstante σ , welche die unterschiedliche Abschirmung des statischen B_0 -Feldes durch die elektronische Umgebung der Kerne beschreibt. Da σ spezifisch für die chemische Bindung ist, ist eine entsprechende Interpretation der Spektren möglich, d.h. die einzelnen Signale können bestimmten chemischen Verbindungen bzw. deren Molekülgruppen zugeordnet werden.

Hinzu kommen weitere Effekte, insbesondere die J-Kopplung. Diese über chemische Bindungen vermittelte Kopplung zwischen Spins innerhalb eines Moleküls führt zur Bildung von Multiplettsignalen, d.h. zur Aufspaltung von Resonanzlinien (z.B. in Doublett-, Triplet- oder Quartettsignale). Während die Kopplungskonstante J unabhängig von B_0 ist, ändert sich der Charakter der Kopplung und damit die Amplitudenverteilung innerhalb der Multipletts mit B_0 . Ist die Kopplungskonstante sehr viel kleiner als die chemische Verschiebungsdifferenz $\Delta\nu_{cs}$ der Kopplungspartner, $J \ll \Delta\nu_{cs}$, entsprechen die Signalamplituden der Multiplettsignale den Binomialkoeffizienten, d.h. 1:1 für ein Doublett, 1:2:1 für ein Triplet, 1:3:3:1 für ein Quartett. Dieser Grenzfall „schwacher Kopplung“ gewinnt mit steigendem B_0 an Bedeutung, da $\Delta\nu_{cs} \sim B_0$. Gilt $\Delta\nu_{cs}/J < 10$, so sind dagegen merkbare Abweichungen der relativen Signalamplituden von den genannten Schemata zu beobachten. Mit zunehmender Stärke der Kopplung, d.h. mit sinkendem $\Delta\nu_{cs}/J$, tritt der sogenannte Dacheffekt auf: die relativen Amplituden der dem Signal des Kopplungspartners zugewandten Multiplettkomponenten sind erhöht.

Für die NMR-Tomographie gilt dagegen

$$\omega = \gamma \cdot (B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r}) \quad (1.9)$$

Dem statischen Magnetfeld der Stärke B_0 wird ein Gradientenfeld \vec{G}

$$\vec{G} = (G_x, G_y, G_z) = (\partial B_{0z}/\partial x, \partial B_{0z}/\partial y, \partial B_{0z}/\partial z) \quad (1.10)$$

überlagert, das eine in x-, y-, und/oder z-Richtung lineare Magnetfeldänderung (der Komponente B_{0z}) erzeugt, wodurch die Resonanzfrequenz ortsabhängig ist.

Werden B_0 -Gradienten während der Signaldetektion, zwischen HF-Anregung und Signaldetektion oder während frequenzselektiver HF-Pulse eingesetzt, so ergeben sich daraus drei Hauptprinzipien der räumlichen Lokalisation. Dabei wird vorerst angenommen, dass ohne Einsatz von B_0 -Gradienten nur ein Resonanzsignal vorliegt, d.h. ein „Einlinienspektrum“ wie z.B. das des Wassers.

1. Frequenzkodierung:

Der B_0 -Gradient liegt während der Signalakquisition an („Auslesegradient“, engl. „read gradient“, G_r oder G_{read}). Alle Spins mit einer bestimmten Resonanzfrequenz können nur aus einer zur Gradientenrichtung senkrechten Ebene stammen. Aus dem Abtasttheorem folgt für das eindeutig rekonstruierbare Bildfeld („field-of-view“, FOV):

$$FOV_r = \frac{2 \cdot \pi}{\gamma \cdot G_r \cdot t_s} \quad (1.11)$$

Werden N_r komplexe Messpunkte detektiert, so ergibt sich für die nominelle räumliche Auflösung FOV_r/N_r .

2. Phasenkodierung:

Der B_0 -Gradient liegt zwischen Signalanregung und Signalakquisition für eine Dauer τ_{pe} an. Abhängig von der räumlichen Position der Spins in Richtung des Phasenkodiergradienten wird die Signalphase beeinflusst. Wird in einer Serie von N_{pe} Messungen die Stärke des Phasenkodiergradienten gemäß $G_{pe} = n_{pe} \cdot \Delta G_{pe}$ mit $n_{pe} = -N_{pe}/2 + 1, \dots, -1, 0, 1, \dots, N_{pe}/2$ oder $n_{pe} = -N_{pe}/2 + 1/2, \dots, -1/2, 1/2, \dots, N_{pe}/2 - 1/2$ inkrementiert, so folgt in Analogie zu Gl. 1.11:

$$FOV_{pe} = \frac{2 \cdot \pi}{\gamma \cdot \Delta G_{pe} \cdot \tau_{pe}} \quad (1.12)$$

sowie für die nominelle räumliche Auflösung FOV_{pe}/N_{pe} . Dieses Prinzip der Phasenkodierung kann zur Signallokalisation in einer Raumrichtung („Phasenkodierrichtung“) verwendet werden. Werden jedoch zwei oder drei zueinander orthogonale Phasenkodiergradienten in $N_{pe1} \cdot N_{pe2}$ bzw. $N_{pe1} \cdot N_{pe2} \cdot N_{pe3}$ Teilerperimenten eingesetzt, so ist eine räumliche Lokalisation auch in zwei bzw. drei Raumrichtungen möglich.

3. räumlich selektive HF-Pulse:

Der B_0 -Gradient liegt während eines HF-Pulses an. Werden nur Signale eines definierten Frequenzbereiches ΔF_{HF} angeregt, refokussiert oder invertiert, so entspricht dies der Selektion einer definierten Schicht senkrecht zum B_0 -Gradienten („Schichtselektionsgradient“, G_s oder G_{slice}). Für die Schichtdicke, z.B. in z-Richtung, gilt:

$$\Delta z = \frac{2 \cdot \pi \cdot \Delta F_{HF}}{\gamma \cdot G_s} \quad (1.13)$$

1.2.3.2 Das k-Raum-Konzept

Einige Jahre nach Einführung der Frequenzkodierung durch Lauterbur 1973 (12) und der Phasenkodierung durch Kumar, Welti und Ernst 1975 (13) wurde das sogenannte k-Raum-Konzept entwickelt (14), das einerseits eine einfache graphische Beschreibung vieler Bildgebungsexperimente ermöglicht und andererseits die Entwicklung und Optimierung von Pulssequenzen erleichtert.

Das gemessene Gesamtsignal entsteht durch Integration über die Signalbeiträge der einzelnen Volumenelemente der Probe.¹ Nach der Erzeugung der Transversalmagnetisierung $M_{xy}(\vec{r}, t = 0)$ wird die Signalphase durch die für die Frequenz- und/oder Phasenkodierung eingesetzten B_0 -Gradienten beeinflusst. Es ergibt sich

$$s(t) = C \cdot \int M_{xy}(\vec{r}, t = 0) \cdot \exp \left(i \int_0^t \gamma \vec{G}(\tau) d\tau \cdot \vec{r} \right) d\vec{r} \quad (1.14)$$

¹ Sofern in den nachfolgenden Formeln kein Integrationsintervall angegeben ist, so wird stets über den Gesamtbereich integriert, d.h. z.B. für die Volumenintegration, dass über die gesamte Probe integriert wird.

Dabei werden zunächst der Einsatz weiterer HF-Pulse sowie Relaxationsprozesse und andere, im folgenden Abschnitt besprochene Prozesse vernachlässigt, die die Signalstärke bzw. Signalphase beeinflussen können.

Führt man nun den „k-Raum-Vektor“ gemäß

$$\vec{k} = \vec{k}(t) = \int_0^t \gamma \vec{G}(\tau) d\tau \quad (1.15)$$

ein, so folgt

$$s(\vec{k}) = C \cdot \int M_{xy}(\vec{r}, t = 0) \cdot \exp(i\vec{k} \cdot \vec{r}) d\vec{r} \quad (1.16)$$

Mittels der inversen Fourier-Transformation von $s(\vec{k})$ erhält man somit die gesuchte Signalverteilung $M_{xy}(\vec{r}, t = 0)$:

$$M_{xy}(\vec{r}, t = 0) = C' \cdot \int s(\vec{k}) \cdot \exp(-i\vec{k} \cdot \vec{r}) d\vec{k} \quad (1.17)$$

Für ein dreidimensionales Experiment gilt entsprechend

$$M_{xy}(x, y, z, t = 0) = C' \cdot \int s(k_x, k_y, k_z) \cdot \exp[-i(k_x x + k_y y + k_z z)] dk_x dk_y dk_z \quad (1.18)$$

Im Rahmen des k-Raum-Konzepts entspricht die Wirkung von B_0 -Gradienten zur Frequenz- oder Phasenkodierung einer „Bewegung im k-Raum“, die Durchführung des Gesamtexperimentes kann als „Abtastung des k-Raums“ entlang von „k-Raum-Trajektorien“ betrachtet werden. In diesem Sinne kann z.B. das von Lauterbur als erstes Verfahren zur NMR-Tomographie eingeführte Projektions-Rekonstruktions-Verfahren (12) als radiale Abtastung des k-Raumes, das von Hutchison und Edelstein eingeführte Spin-Warp-Verfahren (15) als parallele Abtastung des k-Raumes interpretiert werden. In Abb. 1.1 sind die Pulssequenzen (als 2D-Gradientenecho-Verfahren ohne Schichtselektion) sowie die zugehörigen k-Raum-Trajektorien dargestellt.

Für die lokalisierte MRS/SI ist eine Erweiterung dieses Konzeptes notwendig, um auch die Kodierung der chemischen Verschiebung zu beschreiben. Jedes Resonanzsignal weist, abhängig von der chemischen Verschiebung, eine Differenzfrequenz („Offsetfrequenz“) zur Referenzfrequenz, mit der phasenempfindlich gleichgerichtet wird, auf. Da dies nach der Signalanregung, analog zur Wirkung von B_0 -Gradienten, zu einer entsprechenden Phasenmodulation des Signals führt, muss Gl. 1.16 entsprechend modifiziert werden:

$$s(k_x, k_y, k_z, k_\omega) = C \cdot \int \int M_{xy}(\vec{r}, t = 0) \cdot \exp(i(k_x x + k_y y + k_z z + k_\omega \omega)) d\vec{r} d\omega \quad (1.19)$$

Betrachtet man den einfachen Fall der Signalentwicklung nach einem Anregungspuls, so entspricht k_ω der Zeit t . Allgemein kann also, in Analogie zur Kodierung der räumlichen Information als Abtastung des $k_x - k_y - k_z$ -Raumes, die Kodierung der chemischen Verschiebung als „Abtastung des k-Raumes entlang k_ω “ beschrieben werden.

Ist $M_{xy}(\vec{r}, t = 0)$ reell, so folgt aus Gl. 1.16 bzw. Gl. 1.19 die wichtige Symmetriebeziehung

$$s(\vec{k}) = s^*(-\vec{k}) \quad (1.20)$$

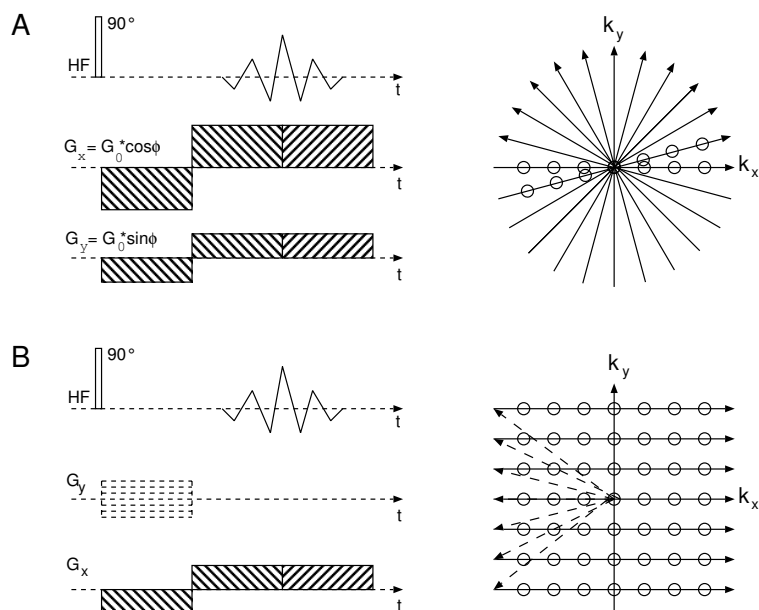


Abbildung 1.1: Pulssequenzen und k-Raum-Trajektorien für das (A) Projektions-Rekonstruktions-Verfahren und das (B) Spin-Warp-Verfahren (jeweils als Gradientenecho-Verfahren mit 2D räumlicher Auflösung)

mit dem konjugiert komplexen Signal s^* . Demzufolge sollte es genügen, den 1. und 2. oder den 3. und 4. Quadranten des k-Raumes auszumessen. Oft werden jedoch nicht nur Daten aus genau 2 Quadranten, sondern auch einige Zeilen aus den beiden anderen Quadranten gemessen, um die Orientierung im k-Raum zu verbessern bzw. entsprechende Phasenkorrekturen ausführen zu können. Diese sogenannten „Halb-Fourier-Verfahren“ (16) ermöglichen daher eine Senkung der Mindestmesszeit T_{min} um fast 50% im Vergleich zu Messungen, die den gesamten k-Raum abtasten. Neben allgemeinen Problemen, z.B. aufgrund von Relaxationseinflüssen, sind beim Einsatz von Halb-Fourier-Techniken in der spektroskopischen Bildgebung Schwierigkeiten hinsichtlich der Signaldetektion J-gekoppelter Spins zu beachten.

Die große Zahl der MRI- und SI-Pulssequenzen ist weitgehend durch die Vielzahl der Möglichkeiten, auf unterschiedlichen Trajektorien den k-Raum abzutasten, zu erklären. So stellen viele der in den folgenden Abschnitten beschriebenen schnellen SI- und MRI-Verfahren unterschiedliche Versuche dar, den k-Raum möglichst schnell und effektiv abzutasten, d.h. in kurzer Mindestmesszeit (T_{min}) und mit hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis pro Einheitsmesszeit (SRV_t).

Weiterhin werden die Signale nicht nur als FID (engl. „free induction decay“) oder als Gradientenecho detektiert. Folgt z.B. in einem Zweipulsexperiment einem 90°-Anregungspuls nach der Zeit $TE/2$ ein refokussierender 180° HF-Puls, so wird die dephasierende Wirkung von B_0 -Inhomogenitäten zur Zeit TE wieder aufgehoben, so dass der Signalabfall zur Echozeit TE nur durch T_2 bestimmt ist, d.h.

$$M_{xy}(t = TE) = M_{xy}(t = 0) \cdot \exp(-TE/T_2) \quad (1.21)$$

und nicht wie bei einem Gradientenechoexperiment

$$M_{xy}(t = TE) = M_{xy}(t = 0) \cdot \exp(-TE/T_2^*) \quad (1.22)$$

Innerhalb des k-Raum-Konzeptes entspricht die Wirkung eines refokussierenden 180° -Pulses einer Spiegelung bezüglich des Koordinatenursprungs, da die Signalphase invertiert wird, die durch die B_0 -Gradienten oder die chemische Verschiebung für $0 < t < TE/2$ beeinflusst wurde.

In Mehrpulsexperimenten können zahlreiche Echos („Echozüge“) erzeugt werden, die u.a. eine schnelle Abtastung des k-Raumes ermöglichen.

1.2.3.3 Historische Entwicklung

Die NMR-Spektroskopie stellt bereits seit vielen Jahrzehnten eine der wichtigsten Methoden der chemischen Analytik dar, insbesondere seit Einführung der Puls-Fourier-Transform-NMR-Spektroskopie durch Ernst und Anderson (17) 1966 sowie der Entwicklung der 2D- (18–20) bzw. 3D-NMR-Spektroskopie (21) seit Mitte der 70iger bzw. 80iger Jahre. Durch die Verfügbarkeit supraleitender Magnete mit hohen B_0 -Feldstärken sowie die Verwendung komplexerer Pulssequenzen und Auswerteverfahren der 2D- und 3D-NMR-Spektroskopie ist zunehmend auch die Analyse von Molekülen großer Molekülmasse möglich.

Seit etwa 1980, d.h. bereits wenige Jahre nach der Einführung der NMR-Tomographie, wurden auch die Möglichkeiten einer „in-vivo-NMR-Spektroskopie“ zur nicht-invasiven Untersuchung des Stoffwechsels intakter lebender Organismen in Betracht gezogen (22, 23). Aufgrund vielfältiger Beschränkungen der Gerätetechnik sowie der geringen Zahl bekannter (und auch realisierbarer) Messverfahren hatten in-vivo-NMR-Spektroskopie-Messungen an Säugtieren oder Menschen jedoch oft eher exemplarischen Charakter und beschränkten sich auf die Grundlagenforschung. Klinische Bedeutung erlangte die in-vivo-NMR-Spektroskopie erst durch die Verfügbarkeit von NMR-Tomographen mit höheren B_0 -Feldern ($B_0 \geq 1.5$ T) und schnell schaltbaren B_0 -Gradienten sowie durch den Einsatz optimierter Pulssequenzen und aufwendiger Verfahren der Messdatenanalyse. Dieser Trend wird seit wenigen Jahren durch die zunehmende Verbreitung von NMR-Tomographen mit hohen B_0 -Feldern unterstützt, vor allem infolge des großen Interesses an der funktionellen NMR-Bildgebung, d.h. der nicht-invasiven mittelbaren Detektion von Hirnaktivitäten. Dabei werden gegenwärtig oft $B_0 \geq 3.0$ T bzw. $B_0 \geq 7.0$ T als eher willkürliche Grenze für sogenannte „Hochfeldsysteme“ für Messungen an Menschen bzw. Tieren verwendet. Sowohl die funktionelle Bildgebung als auch die in-vivo-NMR-Spektroskopie liefern bei höheren B_0 -Feldern bessere, d.h. genauere und verlässlichere Ergebnisse, sofern technische und methodische Schwierigkeiten überwunden werden können. Dass und wie dies für die in-vivo- 1H -NMR-Spektroskopie gelingen kann, wird in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Die herausragende Bedeutung der NMR-Tomographie für die klinische Diagnostik sowie andere Bereiche der biomedizinischen Grundlagen- und angewandten Forschung beruht auf ihrem nicht-invasiven Charakter, der hohen räumlichen Auflösung sowie der weitgehend beliebigen Schichtorientierung. Zudem werden schädigende Nebenwirkungen vermieden, wie sie