

Optimierte selektive Anregung von Metabolitensignalen mit der Magnetresonanz-Spektroskopie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. nat.
der Fakultät Physik der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Diplom-Physikerin

Mirjam Alexandra Holbach

August 2014

Angenommen von der Fakultät Physik der Technischen Universität
Dortmund.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2014

Prüfungskommission:

Prof. Dr. Dieter Suter (Erstgutachter)

Dr. Jörg Lambert (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Heinz Hövel

Dr. Bärbel Siegmann

Für meinen Vater.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
i	GRUNDLAGEN	5
2	GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZ-SPEKTROSKOPIE	7
2.1	Physikalische Grundlagen der Kernspinresonanz . . .	7
2.1.1	Zeeman-Effekt	8
2.1.2	Resonante Anregung	9
2.1.3	Relaxation	9
2.1.4	Chemische Verschiebung und skalare Kopplung	10
2.2	Dichtematrixformalismus	11
2.3	Metaboliten und selektive Anregungsmethoden	12
2.3.1	Metaboliten in der <i>in vivo</i> ^1H -MR-Spektroskopie	12
2.3.2	Selektive Anregung	16
3	OPTIMAL CONTROL METHODEN IN DER NMR	23
3.1	Allgemeines	23
3.2	Algorithmen	26
3.2.1	GRAPE-Algorithmus	26
3.2.2	Krotov-basierter Algorithmus	27
ii	PULS- UND SEQUENZ-OPTIMIERUNGEN	31
4	PULSOPTIMIERUNGEN UND EVALUATION	33
4.1	Evaluation der RF-Pulse und Pulssequenzen	35
4.2	Robuste Pulse	37
4.3	Molekül-selektive Anregungen	40
4.4	Universelle Rotationen	41
4.5	Geglättete Pulsformen	42
4.6	Konvergenzverhalten des Algorithmus	43
5	ROBUSTE SELEKTIVE ANREGUNG VON METABOLITENSIG- NALEN	47
5.1	Pulssequenz	48
5.2	Pulsoptimierung	49
5.2.1	Ziele	49
5.2.2	Anregungspuls	52
5.2.3	Universelle Rotationen	52
5.2.4	Robustheit	53
5.2.5	Pulsoptimierung mit Hilfe der OC-Theorie . . .	54
5.3	Implementierung und Pulseffizienz	55
5.3.1	Experimenteller Aufbau	55
5.3.2	Robustheit des Anregungspulses	57
5.3.3	Robustheit der universellen Rotationspulse . . .	60
5.4	Effizienz des Multiquantenfilters	63
5.4.1	Laktatanregung	64
5.4.2	Koeditierung	67

5.5	Diskussion und Zusammenfassung	69
6	REFOKUSSierter MULTIQUANTENFILTER	73
6.1	Theorie und Pulssequenzen	73
6.1.1	Unrefokussierte Pulssequenz SSeI-MQC	73
6.1.2	Refokussierte Pulssequenz SSeI-MQC-refokussiert	76
6.2	Experimentelle Implementierung und Methoden	77
6.3	Experimentelle Ergebnisse	77
6.4	Simulationen zur t_1 -Abhängigkeit	83
6.5	Diskussion und Zusammenfassung	84
7	ZUSAMMENFASSUNG	87
8	AUSBLICK	91
iii	ANHANG	93
A	EFFIZIENZPROFILE OPTIMIRTER MRS-PULSE	95
B	PARAMETER DER PULSOPTIMIERUNG UND EVALUATION	99
	LITERATURVERZEICHNIS	103

EINLEITUNG

In der Medizin ist eine korrekte Diagnose die Grundvoraussetzung vor dem Start einer erfolgreichen Therapie. Methoden auf der Grundlage der Magnetresonanz (MR)-Technologie stellen hierbei ein wichtiges Werkzeug für die nicht-invasive Diagnostik dar. Im Gegensatz zu Untersuchungen mit Röntgenstrahlung können hier Informationen über die Struktur, die Funktion und den Metabolismus des Gewebes ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung gewonnen werden. Neben der häufig eingesetzten MR-Bildgebung gibt es mit der MR-Spektroskopie die Möglichkeit, biochemische Informationen über einen lebenden Organismus mit Hilfe einer nicht-invasiven Messmethode zu erhalten [1]. Durch die Messung und Quantifizierung des Gehaltes bestimmter, im Stoffwechsel vorkommender Moleküle können wichtige Aussagen über pathologische Zustände des Organismus erhalten werden. Dies ist z. B. bei Krebserkrankungen nutzbar, um mit einer genauen Diagnose festzustellen um welche Krebsart es sich handelt. Eine differenzierte Diagnose ist wiederum wichtig für die richtige Therapieentscheidung und damit für eine erfolgreiche Tumorthherapie. Weiterhin kann die MR-Spektroskopie Therapie-begleitend eingesetzt werden, indem Patienten-individualisierte Marker gemessen werden, um z. B. den Therapieerfolg einer Tumorbehandlung zu kontrollieren [2]. Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns, wie z. B. Alzheimer, Parkinson oder multipler Sklerose hat sich die MR-Spektroskopie als wertvolle Untersuchungsmethode herausgestellt [3], was sich in vielen aktuellen Arbeiten auf diesem Gebiet zeigt (z. B. [4, 5, 6, 7, 8]). In diesem Zusammenhang können über die Messung des Gehaltes bestimmter Markermoleküle wertvolle Informationen über pathologische Prozesse, wie Ischämie oder Demyelinisierung, gewonnen werden. Insbesondere für neurodegenerative Erkrankungen wird eine Entwicklung besserer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten im Zusammenhang mit dem demografischen Wandel und höheren Lebenserwartungen zukünftig eine große Rolle spielen. Ein ebenfalls viel versprechender zukünftiger Ansatz in der medizinischen Diagnostik und Therapie ist die „individualisierte Medizin“ [9], in der über die normale Therapie eines Krankheitsbildes hinaus, maßgeschneiderte Behandlungen, die die individuelle physiologische Konstitution berücksichtigen, angewendet werden sollen. Die MR-Spektroskopie bietet für die genannten Fragestellungen ein sehr hohes Potenzial. Bisher wird sie jedoch generell in der medizinischen Anwendung noch sehr selten eingesetzt. Spektroskopische MR-Untersuchungsmethoden haben sich in der klinischen Rou-

tine noch nicht etabliert. Anwendungen der MR-Spektroskopie auf medizinische Fragestellungen finden sich fast ausschließlich in Forschungsprojekten. Die Gründe hierfür sind die noch fehlende Robustheit der Methoden und eine nicht genügende Automatisierung der Mess- und Auswerteprotokolle für den klinischen Alltag. Zur Implementierung, fachgerechten Durchführung und Auswertung der Messungen werden Experten benötigt. Zudem ist die Quantifizierung des Gehaltes vieler Moleküle noch nicht zuverlässig genug möglich. Dies gilt insbesondere für Substanzen, die nur in geringen Konzentrationen im lebenden Organismus vorkommen und kleine Signale erzeugen. Aus den genannten Gründen sind weitere Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der MR-Spektroskopie sehr wichtig, damit ein zukünftiger klinischer Einsatz möglich wird.

In dieser Arbeit werden Optimierungen von Anregungstechniken des, für die Tumorerkennung sehr wichtigen, Metaboliten¹ Laktat entwickelt. Dieser stellt ein prominentes Beispiel für Situationen dar, wo die Quantifizierung eines Metaboliten problematisch ist, da sein Signal von anderen Signalen überlagert wird. In vielen solcher Fälle resultiert dies in einer ungenauen Quantifizierung [10], da keine robusten Anregungs- und Auswertemethoden zur Verfügung stehen. Aufgrund der Signalüberlagerungen wird eine selektive Anregung des Zielmetaboliten benötigt. Die Entwicklung robuster selektiver Anregungsmethoden für Metaboliten, mit denen eine zuverlässigere Quantifizierung möglich ist, ist daher ein Hauptziel dieser Arbeit.

Eine ideale Funktionsweise von spektroskopischen MR-Methoden ist nur in ideal homogenen Magnetfeldern innerhalb der verwendeten Geräte möglich. In medizinischen Magnetresonanztomographen treten jedoch relativ große Inhomogenitäten der Magnetfelder auf. Insbesondere bei empfindlicheren Spektroskopiemethoden erschweren bzw. limitieren diese Nicht-Idealitäten ihre möglichen Anwendungen. Daher werden robuste selektive Anregungsmethoden benötigt, die auch bei nicht-idealen experimentellen Parametern sehr gute Funktionsweisen besitzen.

Als leistungsfähige Methode zum Design und zur Optimierung von spektroskopischen Anregungstechniken kann die *Optimal Control* Theorie verwendet werden. Sie ermöglicht eine Optimierung der Anregung durch die Entwicklung robuster und speziell auf die benötigten Anforderungen zugeschnittener Anregungspulse für die Spektroskopie. Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Verbesserung der selektiven Anregung von Metabolitensignalen durch die Entwicklung optimierter spektroskopischer Anregungsmethoden zu erreichen. Hierzu soll die *Optimal Control* Theorie genutzt werden, um robuste, selektivere und sensitivere Anregungen im Vergleich zu bisherigen Methoden

¹ Metaboliten sind Moleküle, die sich als Zwischenprodukte im Zellstoffwechsel bilden.

in inhomogenen Magnetfeldern zu entwickeln. Insbesondere sollen dabei die folgenden offenen Fragen am Beispiel der selektiven Anregung von Laktat geklärt werden: Welche Probleme besitzen bisherige Methoden zur Selektivanregung von Metaboliten?, Wie können optimale Spektroskopiemethoden aussehen?, Inwieweit sind Verbesserungen gegenüber bisherigen Methoden möglich?

Neben der Verwendung von *Optimal Control* werden Optimierungen der Laktatanregung in dieser Arbeit durch eine Refokussierung unerwünschter Entwicklungen der Magnetisierung erreicht.

Das Ziel der hier entwickelten Optimierungen ist eine verbesserte Effizienz der spektroskopischen Methoden für die zukünftigen medizinischen Anwendungen. In diesem Zusammenhang ist auch die spektroskopische Bildgebung als wichtiger möglicher Einsatzbereich der hier entwickelten Techniken zu nennen. Diese bietet über ein klassisches MR-Bild hinaus die Möglichkeit, viele zusätzliche Informationen über den Stoffwechsel ortsabhängig darzustellen und besitzt daher sehr viel diagnostisches Potenzial.

Die in dieser Arbeit präsentierten experimentellen Untersuchungen wurden an zwei unterschiedlichen Geräten durchgeführt. Einerseits wurde ein NMR-Spektrometer der Firma Bruker (Bruker Avance II mit einem statischen Magnetfeld von 11,7 T) mit einem Bruker-QXI-Hochauflösungs-Probenkopf verwendet. Andererseits wurde ein 7 T-Ganzkörper-MRI-Gerät (Typ Magnetom der Firma Siemens) benutzt. Die Benutzung des MRI-Gerätes wurde durch die Kooperation mit dem Erwin L. Hahn Institut für Magnetresonanz in Essen ermöglicht. Die verwendete Spule war eine dort gebaute 8-Kanal-Kopfspule.

Diese Arbeit untergliedert sich in die folgenden Kapitel: Kapitel 2 und 3 behandeln die theoretischen Grundlagen der nuklearen Magnetresonanz und der *Optimal Control* Theorie. Kapitel 4 gibt einen Überblick über die Optimierung und Evaluation der in dieser Arbeit entstandenen RF-Pulse. In Kapitel 5 werden die optimierten Pulse für das Beispiel der selektiven Laktatanregung einzeln und in einer Multiquantenfilter-Sequenz untersucht. Teile der in Kapitel 5 vorgestellten Ergebnisse wurden in der Zeitschrift „*Journal of Magnetic Resonance*“ im März 2014 veröffentlicht [11]. In Kapitel 6 wird eine weitere Optimierungsmöglichkeit der selektiven Anregung von Laktatsignalen mit einem refokussierten Multiquantenfilter präsentiert. Abschließend werden die Resultate dieser Arbeit in Kapitel 7 zusammengefasst und Kapitel 8 gibt einen Ausblick auf mögliche zukünftige Arbeiten zu den hier vorgestellten Themen.

Teil I

GRUNDLAGEN

GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZ-SPEKTROSKOPIE

Im Rahmen dieser Arbeit wird in erster Linie das experimentelle Verfahren der Kernspinresonanz (oder auch NMR-Spektroskopie, engl.: *Nuclear Magnetic Resonance*) betrachtet. Für Messungen in NMR-Spektrometern werden relativ kleine Proben (Probenröhrchen mit einem Durchmesser von einigen Millimetern) verwendet. Hierdurch ergibt sich der Vorteil, dass in kleinen Spulenvolumina sehr homogene Magnetfelder erzeugt werden können. Im Gegensatz dazu wird in medizinischen MRI-Geräten (engl.: *Magnetic Resonance Imaging*) nach demselben Prinzip, aber mit deutlich größeren Spulen (z. B. Kopfspulen oder Körperspulen), gemessen. In den größeren Spulen und Volumina der zu untersuchenden Objekte (Größenordnung von einigen Zentimetern für Anwendungen im menschlichen Körper) ist der Nachteil jedoch, dass stärkere Magnetfeldinhomogenitäten vorliegen. Bei medizinischen Anwendungen der Kernspinresonanz in MRI-Geräten spricht man von MR-Spektroskopie (MRS, engl.: *Magnetic Resonance Spectroscopy*).

In diesem Kapitel wird zunächst eine Übersicht über die Grundlagen der Kernspinresonanz gegeben. Eine ausführliche Beschreibung der Theorie findet sich in Standardwerken, wie z. B. [12, 13, 14]. Anschließend werden die Bedeutung von Metaboliten für die *in vivo*¹ MR-Spektroskopie sowie Methoden zur selektiven Messung von Metaboliten erläutert.

2.1 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER KERNSPINRESONANZ

Atomkerne mit einer ungeraden Protonen- und/oder Neutronenzahl besitzen einen Kernspin \vec{I} . Er beschreibt den Eigendrehimpuls des Kerns. Der Zustand eines Spinsystems ist durch die Drehimpulsquantenzahl I und die magnetische Spinquantenzahl m gekennzeichnet. m kann hierbei $(2I + 1)$ Werte annehmen:

$$m = -I, -I + 1, \dots, I - 1, I.$$

An den Kernspin ist ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ gekoppelt:

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I}.$$

Der Kernspin und das magnetische Moment sind parallel zueinander ausgerichtet und über das gyromagnetische Verhältnis γ miteinander

¹ *in vivo* = Messung im lebendigen Organismus

verknüpft. γ ist eine für den jeweiligen Kern charakteristische Konstante und hat für Protonen den Wert $\gamma_P = 2,675 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{sT}}$.

Befindet sich der Kernspin in einem äußeren statischen Magnetfeld² $\vec{B}_0 = (0,0,B_0)^T$, so wirkt auf ihn ein Drehmoment, welches eine Präzessionsbewegung des Spinvektors um die z-Achse des B_0 -Feldes erzeugt. Die Frequenz dieser Präzession ist durch die Larmorfrequenz

$$\omega_0 = -\gamma B_0 \quad (1)$$

bestimmt.

2.1.1 Zeeman-Effekt

Die Basis für das Phänomen der Kernspinresonanz bildet der sogenannte Zeeman-Effekt. Für Kernspins, deren Energieniveaus in Abwesenheit eines äußeren Magnetfeldes entartet³ sind, tritt in einem statischen äußeren B_0 -Feld der Kern-Zeemann-Effekt auf [12]: Die Entartung ihrer Energiezustände wird aufgehoben und die Energieniveaus spalten in $(2I + 1)$ Energieniveaus auf.

Der Zeeman-Hamiltonoperator für einen Spin in einem B_0 -Feld, das entlang der z-Achse ausgerichtet ist, lautet

$$\mathcal{H}_Z = -\gamma B_0 I_z = \omega_0 I_z. \quad (2)$$

I_z ist dabei die z-Komponente des Drehimpulsoperators I . Die $(2I + 1)$ Energieeigenwerte von \mathcal{H}_Z sind

$$E_m = -\hbar m \gamma B_0,$$

wobei $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum ist.

In dieser Arbeit werden für die NMR- und MRS-Spektroskopie die Kernspins von Wasserstoffkernen, also Protonen (^1H) verwendet, die einen Spin $I = \frac{1}{2}$ haben. m kann somit die Werte $\pm \frac{1}{2}$ annehmen. Es erfolgt daher eine Aufspaltung in zwei Energieniveaus mit den Energien $E_{+\frac{1}{2}} = -\frac{1}{2}\hbar\gamma B_0$ und $E_{-\frac{1}{2}} = \frac{1}{2}\hbar\gamma B_0$, wie in Abb. 1 dargestellt. Der Energieunterschied zwischen den beiden Niveaus ist also $\Delta E = \hbar\gamma B_0$.

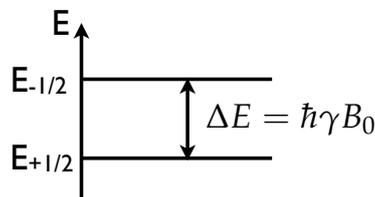


Abbildung 1: Energieniveauschema für Protonen im äußeren statischen B_0 -Feld.

² In der theoretischen Beschreibung der NMR wird meist o. B. d. A. angenommen, dass das B_0 -Feld entlang der z-Achse orientiert ist.

³ D. h. sie besitzen alle die gleiche Energie.

Die beiden möglichen Zustände für Protonen $m = \pm\frac{1}{2}$ entsprechen einer parallelen ($m = +\frac{1}{2}$) und einer antiparallelen ($m = -\frac{1}{2}$) Ausrichtung der z -Komponente der Spins zum B_0 -Feld. Wie durch die Boltzmann-Verteilung beschrieben wird, ist das niedrigere Energieniveau etwas⁴ stärker besetzt. Durch diese Ausrichtung der Spins entsteht im thermischen Gleichgewicht eine makroskopische Magnetisierung, die sich aus der Summe aller magnetischen Momente dividiert durch das Volumen der Probe V ergibt: $\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i$.

2.1.2 Resonante Anregung

Durch eine resonante Anregung mit einem magnetischen Wechselfeld B_1 können Übergänge zwischen den Energieniveaus induziert werden. Hierzu muss die Resonanzbedingung

$$\nu_{\text{RF}} = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

erfüllt sein. ν_{RF} ist die Frequenz des Anregungsfeldes B_1 . Sie liegt in der NMR im Radiofrequenzbereich des elektromagnetischen Spektrums. Das B_1 -Feld ist in der Ebene senkrecht zum B_0 -Feld polarisiert. Während des Anregungspulses, der im Folgenden auch als RF-Puls bezeichnet wird, wird die makroskopische Magnetisierung um einen Winkel α aus der z -Richtung herausgedreht. Der sogenannte Flipwinkel⁵ α hängt dabei von der Amplitude und der Dauer der RF-Einstrahlung ab. Die Magnetisierung erhält somit transversale Komponenten M_{xy} , die auch nach Abschalten des RF-Pulses noch bestehen bleiben. Für den Fall kohärenter transversaler Komponenten induziert die präzedierende Magnetisierung in einer Detektionsspule eine Wechselspannung. Das so aufgenommene NMR-Signal $s(t)$ kann über eine Fourier-Transformation in ein Spektrum $S(\omega)$ überführt werden.

2.1.3 Relaxation

Bei der oben beschriebenen Signalaufnahme handelt es sich bei $s(t)$ um ein mit der Zeit exponentiell zerfallendes Signal, da die transversalen Magnetisierungskomponenten ihre Kohärenz verlieren. Diese exponentiell abklingende Induktionsspannung wird FID (engl.: *Free Induction Decay*) genannt. Der Verlauf der Magnetisierung nach dem letzten RF-Puls in Abhängigkeit von der Zeit wird durch Relaxationsprozesse bestimmt. Die Relaxation beschreibt die Rückkehr der

⁴ Die Besetzungszahlunterschiede sind in der Größenordnung von 10^{-6} bis 10^{-5} und damit sehr klein bei Raumtemperatur.

⁵ Häufig genutzte Flipwinkel sind $\alpha = 90^\circ$ und $\alpha = 180^\circ$. Mit einem 90° -Puls kann die Magnetisierung z. B. von der z -Achse in die transversale x - y -Ebene gekippt werden. Mit einem 180° -Puls kann sie invertiert werden.

Spins in das thermische Gleichgewicht. Es werden zwei verschiedene Relaxationsmechanismen unterschieden. Die Spin-Gitter-Relaxation (T_1 -Relaxation) beschreibt die Rückkehr der Longitudinalkomponente der Magnetisierung zurück ins thermische Gleichgewicht. Es findet dabei ein Energieaustausch der Spins mit der Umgebung statt. Die Relaxationszeit T_1 kennzeichnet diesen Prozess. Der zweite Mechanismus ist die Spin-Spin-Relaxation (T_2 -Relaxation). Bei diesem Prozess verlieren, wie oben erwähnt, die Spins ihre Phasenkohärenz und das NMR-Signal nimmt exponentiell ab. Die diesen Prozess beschreibende Größe ist die Relaxationszeit T_2 . Es handelt sich hierbei um einen irreversiblen Prozess. Durch Inhomogenitäten des B_0 -Feldes wird eine zusätzliche Dephasierung der Spins hervorgerufen, die jedoch reversibel ist. Sie wird über die Zeit T_2' beschrieben. Für die effektive transversale Relaxationszeit T_2^* gilt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$

2.1.4 Chemische Verschiebung und skalare Kopplung

Nach Gleichung (1) ist die Larmorfrequenz der Spins proportional zum Magnetfeld B_0 . Spins in verschiedenen molekularen Umgebungen erfahren jedoch unterschiedliche Abschirmungen des B_0 -Feldes durch die umgebenden Elektronen im Molekül. Es ergeben sich daher Frequenzunterschiede für die Spins durch die jeweiligen lokalen Magnetfelder B_{loc} am Ort der Kernspins. Die Frequenzunterschiede aufgrund dieser chemischen Verschiebung sind sehr klein im Vergleich zur Frequenz ω_0 , hervorgerufen durch das statische B_0 -Feld. Ihre Angabe erfolgt daher in *parts per million* (ppm) bezogen auf eine Referenzfrequenz. In einem Protonen-NMR-Spektrum liegen die chemischen Verschiebungen der meisten Moleküle in einem ca. 10 ppm breiten Bereich.

Die skalare Kopplung (oder J -Kopplung) bezeichnet die Wechselwirkung von Spins untereinander über ihre Bindungselektronen [15]. Durch die gegenseitige Beeinflussung der Spins entsteht eine Aufspaltung der Resonanzlinien im Spektrum. Das genaue Aufspaltungsmuster hängt von der jeweiligen Kopplungstopologie ab. Viele Moleküle besitzen gekoppelte Spins und erzeugen in ^1H -NMR-Spektren beispielsweise Multiplett-Strukturen (Aufspaltung in mehrere Linien). Die Resonanzlinie von Wasser ist dagegen ein Singulett (nicht aufgespalten), da die beiden Protonen dieselbe Frequenz haben. Die Kopplungskonstante J , gemessen in Hz, beschreibt die Stärke der Kopplung. Diese ist unabhängig vom äußereren B_0 -Feld. Damit die Aufspaltungen der Resonanzlinien im Spektrum erkennbar sind, muss die Linienbreite der einzelnen Linien schmal genug sein. Dazu muss das B_0 -Feld eine hinreichende Homogenität aufweisen. Wenn der chemische Verschiebungsunterschied zwischen den Molekülgruppen groß

ist gegenüber J ($|\omega_{0_1} - \omega_{0_2}| \gg 2\pi J_{12}$, mit $\omega_{0_{1,2}}$: Larmorfrequenzen der gekoppelten Spins), spricht man von einem schwach gekoppelten System. Der J -Kopplungs-Hamiltonoperator für den Fall zweier schwach gekoppelter Spins I_1 und I_2 lautet:

$$\mathcal{H}_J = 2\pi J I_{1z} I_{2z}. \quad (3)$$

Bei ^1H - ^1H -Kopplungen liegen die Werte für J typischerweise in der Größenordnung von 1 - 15 Hz.

Der in dieser Arbeit für die Simulationen verwendete gesamte Hamiltonoperator für zwei schwach gekoppelte Spins in Abwesenheit eines RF-Pulses ist nach Gleichung (2) und (3)

$$\mathcal{H} = \omega_{0_1} I_{1z} + \omega_{0_2} I_{2z} + 2\pi J I_{1z} I_{2z}. \quad (4)$$

2.2 DICHEMATRIXFORMALISMUS

Zur Beschreibung eines makroskopischen Ensembles von Spins (Größenordnung N_A)⁶ kann der Dichtematrixformalismus verwendet werden. Den quantenmechanischen Zustand des Ensembles zum Zeitpunkt t beschreibt der Dichteoperator⁷:

$$\rho(t) := \sum_n p_n |\psi_n(t)\rangle \langle \psi_n(t)|.$$

Dabei ist p_n die Wahrscheinlichkeit, dass sich das System im Zustand $|\psi_n\rangle$ befindet. Es wird über alle Spins n summiert. Die zeitliche Entwicklung des Dichteoperators ist durch die Liouville-von-Neumann-Gleichung gegeben⁸:

$$\frac{d}{dt}\rho(t) = -i[\rho(t), \mathcal{H}(t)]. \quad (5)$$

Die allgemeine Lösung dieser Gleichung lautet:

$$\rho(t) = U(t)\rho(0)U^\dagger(t). \quad (6)$$

Mit dem Propagator $U(t)$ kann also die Zeitentwicklung des Systems beschrieben werden, falls der Anfangszustand des Systems $\rho(0)$ am Zeitpunkt $t = 0$ bekannt ist. $U(t)$ ergibt sich aus dem Hamiltonoperator:

$$U(t) = T \exp\left(-i \int_0^t \mathcal{H}(\tau) d\tau\right),$$

wobei T der Dysonsche Zeitordnungsoperator ist. Für den Fall, dass der Hamiltonoperator stückweise als zeitunabhängig betrachtet werden kann, gilt für $U(t)$ in diesen Abschnitten Δt :

$$U(t) = \exp(-i\mathcal{H}\Delta t). \quad (7)$$

⁶ $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ist die Avogadro-Konstante.

⁷ Dichteoperator: Quantenmechanischer Operator; für numerische Simulationen kann seine Matrixdarstellung (Dichtematrix) verwendet werden.

⁸ Dies gilt unter Vernachlässigung der Relaxation.

Für die Simulationen in dieser Arbeit wurde u. a. die unitäre Transformation in Gleichung (6) benutzt. Mit ihrer Hilfe kann aus einem bekannten Startdichteoperator und stückweise bekannter Hamiltonoperatoren der Dichteoperator des Systems zu jedem Zeitpunkt berechnet werden. Der Erwartungswert einer Observablen (z. B. die Komponenten der Magnetisierung) kann aus dem bekannten Dichteoperator $\rho(t)$ dann über die Spur des Produktes aus Observable \mathcal{O} und $\rho(t)$ bestimmt werden:

$$\langle \mathcal{O} \rangle = \text{Sp}(\mathcal{O}\rho(t)). \quad (8)$$

2.3 METABOLITEN UND SELEKTIVE ANREGUNGSMETHODEN

2.3.1 Metaboliten in der *in vivo* ^1H -MR-Spektroskopie

Bei einer natürlichen ^1H -Häufigkeit von 99,9% in Kombination mit einem hohen gyromagnetischen Verhältnis γ_P bietet die Protonen-basierte MRS im Gegensatz zu anderen Kernspins den Vorteil, dass ein relativ großes Signal aufgenommen werden kann. Bei MRS-Anwendungen auf der Basis anderer Kernspins (z. B. ^{13}C oder ^{31}P) erhält man beispielsweise deutlich weniger Signal aufgrund ihres selteneren natürlichen Vorkommens und/oder geringerer gyromagnetischer Verhältnisse. In dieser Arbeit wurden experimentelle ^1H -NMR- und -MRS-Untersuchungen bei zwei verschiedenen B_0 -Feldstärken durchgeführt. Die verwendeten Feldstärken sind 11,7 T (NMR-Spektrometer) und 7 T (MRI-Gerät). Nach Gleichung (1) liegt die Resonanzfrequenz von Protonen für die NMR-Messungen bei ca. 500 MHz und für die MRS-Messungen bei ca. 300 MHz.

Mit der ^1H -MR-Spektroskopie ist es möglich, die Signale von mehr als 20 Metaboliten in einem Mäusegehirn *in vivo* nachzuweisen und zu quantifizieren [15]. Gesundes Gewebe zeichnet sich durch ein charakteristisches Muster von Intensitäten für die einzelnen Metabolitensignale aus. In pathologischen Situationen, in denen sich das Gewebe krankhaft und/oder abnormal verändert (z. B. in Tumorgewebe), verändern sich auch die Konzentrationen verschiedener Metaboliten. Einige Metaboliten können daher bei speziellen Krankheiten als biologische Marker dienen. Mit diesen Informationen können anhand eines *in vivo* MR-Spektrums Diagnosen erstellt bzw. vorhandene Diagnosen unterstützt sowie Therapieverläufe kontrolliert werden. Ein typisches *in vivo* ^1H -MR-Spektrum eines menschlichen Gehirns ist in Abb. 2 dargestellt. Da hier viele Resonanzlinien verschiedener Metabolite in einem relativ schmalen spektralen Bereich von etwa 3-4 ppm auftreten und bei *in vivo* Messungen relativ große Linienbreiten vorliegen, überlagern sich die Signale der Metaboliten gegenseitig. Zusätzlich treten Überlagerungen mit Signalen von Lipiden und Makromolekülen auf.

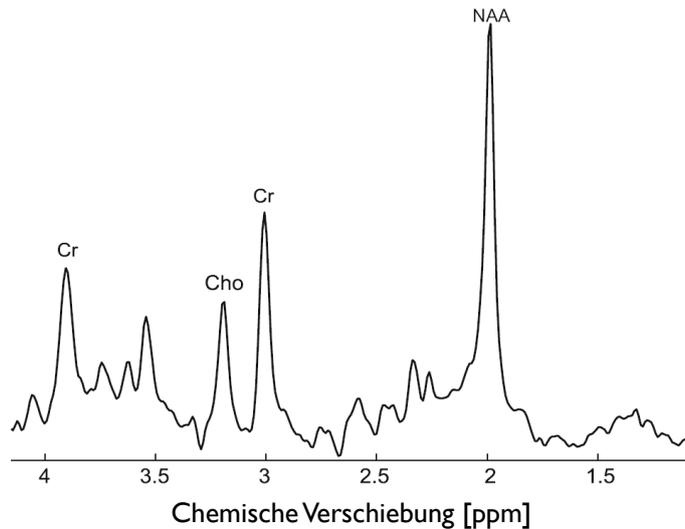


Abbildung 2: Typisches *in vivo* ^1H -MR-Spektrum eines $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ Voxels im menschlichen Gehirn bei 3 T. Die Metaboliten N- Acetylaspartat (NAA), Cholin (Cho) und Kreatin (Cr) können im Gegensatz zu gekoppelten Spinsystemen, wie z. B. Laktat, Glutathion oder GABA (engl.: γ -aminobutyric acid) leicht über ihre Singulettresonanzen im Spektrum quantifiziert werden [16]. (Abb. modifiziert aus [3])

Die NMR-Eigenschaften einiger ausgewählter Metaboliten und Lipide, die bei *in vivo* Messungen relevant sind, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In dieser Arbeit finden v. a. die Metaboliten Laktat und Alanin sowie Lipidmoleküle Anwendung.

Eine besondere Rolle in dieser Arbeit spielt der Metabolit Laktat. Sowohl in Kap. 5 als auch in Kap. 6 wird dieser Metabolit als Beispielmolekül gewählt, dessen Signale selektiv angeregt werden sollen. Signale, die die Laktatmethylresonanz bei 1,31 ppm überlappen, wie das Alaninmethylsignal oder Lipid, sollen gleichzeitig möglichst gut unterdrückt werden. Daher werden Alanin und Lipid in dieser Arbeit als Beispiele für unerwünschte Signale gewählt. Je nach Fragestellung in der medizinischen Anwendung kann natürlich auch ein anderer Metabolit das Ziel der Untersuchung sein.

Bei dem Metaboliten Laktat handelt es sich um ein relativ kleines Molekül. Seine Struktur ist in Abb. 3 dargestellt. Seine vier für die NMR relevanten Protonen in der Methyl (CH_3)- und Methin (CH)-Gruppe bilden auch bei relativ niedrigen Feldstärken, wie z. B. 1,5 T, ein schwach gekoppeltes Spinsystem der Form⁹ AX_3 . Das Gleichgewichtsspektrum von Laktat ist ebenfalls in Abb. 3 gezeigt. Die Methylgruppe erscheint bei 1,31 ppm mit einer 1:1 Aufspaltung als Dublett. Die Methingruppe erzeugt bei 4,10 ppm ein Quartett mit den Intensitäten 1:3:3:1. Die Kopplungskonstante der skalaren Kopplung des

⁹ A steht für den Methinspin, X_3 bezeichnet die drei äquivalenten Methylspins.

Methinprotonen zu den Methylprotonen ist $J = 6,93$ Hz. Im menschlichen Körper kommt Laktat in einer relativ geringen Konzentration von ca. 0,5 mM vor [15]. Im *in vivo* Spektrum erzeugt es daher ein sehr schwaches Signal. Im Spektrum in Abb. 2 ist es bei 1,31 ppm von einem breiten und meist intensiveren Lipid- und Makromolekülsignal verdeckt.

MOLEKÜL	GRUPPE	CHEM. VERSCH. [PPM]	MULTI- PLIZITÄT	J [HZ]
Laktat (Lac)	^2CH	4,097	q	6,93
	$^3\text{CH}_3$	1,313	d	
Alanin (Ala)	^2CH	3,775	q	7,23
	$^3\text{CH}_3$	1,467	d	
Cholin (Cho)	$(\text{CH}_3)_3$	3,185	s	
	$^1\text{CH}_2$	4,054	m	3,15
	$^2\text{CH}_2$	3,501	m	6,99
Kreatin (Cr)	CH_3	3,027	s	
	CH_2	3,913	s	
	NH	6,650	s	
N-Acetyl- aspartat (NAA)	$^2\text{CH}_3$	2,008	s	
Mobile Lipide (L_1) ^{a)}	$-\text{CH}_2-$	1,2 - 1,4		

Tabelle 1: NMR-Eigenschaften einiger für die *in vivo* ^1H -MRS relevanter Metaboliten und Lipide. Multiplizitäten sind definiert als: Singulett (s), Dublett (d), Quartett (q), Multipllett (m). Der Metabolit NAA besitzt noch weitere Signale; hier wurde nur das dominierende Singulett bei 2,008 ppm angegeben (s. auch Abb. 2). (Tabelle modifiziert aus [15], a) aus [17, 18])

Bei *in vivo* MRS-Untersuchungen können über die Messung von Laktat wichtige physiologische Aussagen getroffen werden. Eine besondere Rolle spielt es bei Tumoruntersuchungen mittels spektroskopischer MR-Methoden. Laktat ist das Endprodukt anaerober Glycolyse. Eine erhöhte Konzentration findet man in Geweben, in denen eine Sauerstoffunterversorgung existiert [15]. Dies ist z. B. nach einem Schlaganfall, bei Hypoxie oder in Tumorgewebe der Fall. In Tumorzellen führt ein veränderter Glycolysemechanismus dazu, dass Laktat in größeren Mengen entsteht.

Da das Signal der Laktatmethingruppe bei 4,10 ppm nur von einem Proton erzeugt wird und zusätzlich zu einem Quartett aufgespalten ist, hat es eine sehr geringe Signalintensität. Außerdem liegt es in unmittelbarer Nähe des sehr starken Wassersignals. Aus diesen Grün-

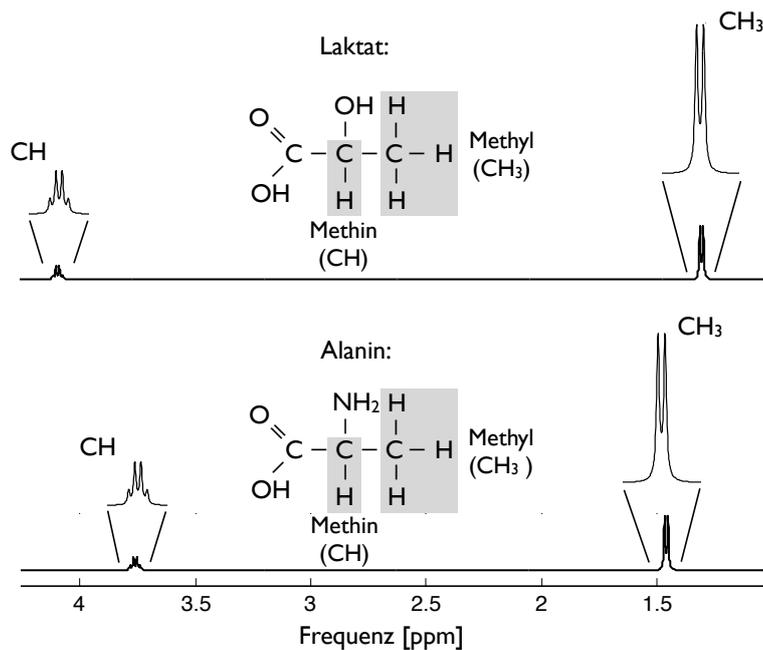


Abbildung 3: Molekülstruktur und simulierte Spektren der Metaboliten Laktat und Alanin. Die Methylgruppe von Laktat erscheint im Spektrum bei 1,31 ppm als Dublett, die Methingruppe bei 4,10 ppm als Quartett. Aufgrund der sehr ähnlichen Molekülstruktur erzeugt Alanin ein ähnliches Spektrum wie Laktat: Seine Methylgruppe erscheint, leicht verschoben, bei 1,47 ppm, sein Methinsignal bei 3,77 ppm. Die OH-Gruppen sind im NMR-Spektrum nicht sichtbar, da ihre Protonen mit denen des Lösungsmittels Wasser austauschen.

den erfolgt eine Messung des Laktatgehaltes *in vivo* über die Messung der Methylresonanz bei 1,31 ppm. In dieser Region des Spektrums wird das Laktatsignal in gesundem Gehirngewebe jedoch von Makromolekülresonanzen¹⁰ überdeckt. In Tumor- oder Lipid-reichem Gewebe findet ein Überlapp der Methylresonanz von Laktat mit starken Lipidsignalen statt (s. z. B. [20]). Eine selektive Anregungstechnik des Laktatmethylsignals und effiziente Unterdrückung von überlappendem Signal ist daher für eine korrekte Messung und Quantifizierung in Lipid-reichem Gewebe, wie z. B. Muskel- oder Brustgewebe, notwendig.

Die Molekülstruktur und das Gleichgewichtsspektrum von Alanin sind ebenfalls in Abb. 3 dargestellt. Wie dort zu sehen ist, besitzt Alanin eine sehr ähnliche Struktur wie Laktat. Aufgrund der gleichen Kopplungstopologie erzeugt es ein sehr ähnliches Spektrum. Seine Methylgruppe erscheint als Dublett bei 1,47 ppm und seine Methingruppe als Quartett bei 3,78 ppm im Spektrum. Die Kopplungskonstante der skalaren Kopplung zwischen dem Methinproton und den Methylprotonen ist $J = 7,23$ Hz. Alanin ist eine nicht-essentielle Ami-

¹⁰ Dies gilt insbesondere für kurze Echozeiten in Spin-Echo-Sequenzen [19].

nosäure und kommt im menschlichen Körper, ähnlich wie Laktat, in einer relativ geringen Konzentration von unter 0,5 mM vor [15]. Bei niedrigen B_0 -Feldstärken und breiten Resonanzlinien in *in vivo* Spektren kann es zu Überlappungen mit dem Laktatmethylnsignal kommen. Aufgrund der sehr ähnlichen molekularen Struktur ist eine Trennung des Laktat- und Alaninsignals im Spektrum mit herkömmlichen selektiven Anregungsmethoden schwierig (s. Kap. 5). Auch für die Anwendung von spektroskopischen Bildgebungsmethoden stellt die Überlagerung des Laktat- und Alaninsignals ein Problem dar, da hier eine möglichst gute selektive Anregung des einen Metaboliten bei gleichzeitiger möglichst vollkommener Unterdrückung des anderen Metaboliten benötigt wird.

Typische *in vivo* Spektren von Muskeln, aber auch Haut und fettreichem Gewebe (wie z. B. Brustgewebe) enthalten außerdem starke Lipidresonanzen im Bereich von 1,2 bis 1,5 ppm (Methylengruppen der Lipide) [15]. In Tumorgewebe können Lipid- und Makromolekülsignale sogar das *in vivo* ^1H -Spektrum dominieren [18]. Bei den in Tabelle 1 angegebenen Lipiden handelt es sich um sogenannte mobile Lipide. Die in den Zellmembranen eingebauten Lipide sind in der NMR nicht sichtbar, da sie aufgrund eingeschränkter Beweglichkeit nur sehr kurze T_2 -Zeiten besitzen.

2.3.2 Selektive Anregung

Der Vorteil der *in vivo* ^1H -MRS, dass relativ große Signale aufgrund der natürlichen Häufigkeit von Protonen aufgenommen werden können, wird von dem Nachteil begleitet, dass viele Signale sich gegenseitig überlappen. Der Grund liegt darin, dass die meisten Metaboliten Signale in einem schmalen spektralen Bereich von etwa 5 ppm haben und die Linienbreiten unter *in vivo* Bedingungen relativ groß sind. Prominente Beispiele für Überlappungen sind das oben erwähnte Laktatmethylnsignal, das bei 1,31 ppm mit Methylengruppen von Lipiden überlappt. Ein anderes Beispiel ist die Überlappung von γ -Aminobuttersäure (GABA) mit Kreatin bei 3,0 ppm. Bei teilweise oder sogar vollständig überlappenden Signalen von gekoppelten und/oder gering konzentrierten Metaboliten ist es daher notwendig, eine selektive Anregungsmethode anzuwenden, um eine korrekte Quantifizierung zu gewährleisten.

Zur selektiven Anregung des Zielmetaboliten und Unterdrückung unerwünschter Signale können sogenannte spektrale Editierungsmethoden (engl.: *Spectral Editing*) verwendet werden. Nach einer allgemeinen Definition nach [15] sind dies alle Techniken, die ein NMR-Spektrum auf die gewünschten Signale vereinfachen. Dazu gehören z. B. Lokalisationsmethoden, Wasserunterdrückung oder frequenzselektive Anregung. Im engeren Sinn sind es Verfahren, die die unterschiedlichen J -Kopplungskonstanten ausnutzen, um skalar gekoppel-

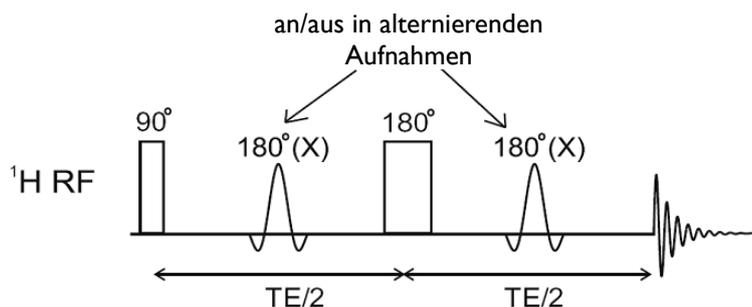


Abbildung 4: Prinzip J -Differenz-Editierung. Die für den Spin-X-selektiven 180° -Pulse werden in jeder zweiten Aufnahme dazugeschaltet. Sie eliminieren die J -Modulation des Signals des beobachteten Spins. TE bezeichnet die Echozeit. (Abb. modifiziert aus [3])

te Spinsysteme untereinander und skalar gekoppelte von nicht gekoppelten Spinsystemen zu unterscheiden. Beispiele sind 2D-Spektroskopie-Methoden oder Methoden, wie z. B. die J -Differenz-Editierung oder Multiquanten-Filter, die den Zielmetaboliten im 1D-Spektrum selektiv anregen können und andere unerwünschte Signale unterdrücken.

Die Anforderungen an eine effiziente selektive Anregungsmethode sind:

- möglichst sensitive Anregung des Zielmetaboliten
- vollständige Unterdrückung unerwünschter überlappender Signale
- Insensitivität gegenüber Bewegungen des Patienten bei *in vivo* Messungen

Die spektralen Editierungsmethoden der J -Differenz-Editierung und die in dieser Arbeit verwendeten Multiquantenfilter werden in den nächsten beiden Abschnitten vorgestellt.

2.3.2.1 J -Differenz-Editierung

Die J -Differenz-Editierung ist eine sehr häufig genutzte und einfach zu implementierende spektrale Editierungsmethode. Die zugehörige Pulssequenz ist in Abb. 4 dargestellt. Es werden zwei separate Echo-signale aufgenommen. Dabei findet bei einer der beiden Aufnahmen eine selektive Entkopplung statt. Das Prinzip der Methode kann an dem einfachen Beispiel eines schwach-gekoppelten AX-Spinsystems erklärt werden, wobei A der zu beobachtende Spin ist und X der Spin, auf den das entkoppelnde RF-Feld wirkt. Ohne die X-Entkopplung erhält man bei Verwendung einer Echozeit von $\text{TE} = \frac{1}{J_{AX}}$ ein invertiertes Dublett für den Spin A. J_{AX} ist die skalare Kopplungskonstante zwischen den Spins A und X. Mit eingeschalteter Entkopplung ergibt

sich dagegen ein Dublett mit positiver Phase für Spin A. Die Subtraktion der beiden Aufnahmen enthält dann nur das Signal von Spin A während sich alle anderen Signale von ungekoppelten Spins aufheben [15, 3].

Die J -Differenz Spektroskopie ist eine Technik, die für einen weiten Bereich von Bedingungen gut funktioniert [15]. Ihre Vorteile liegen darin, dass zumindest theoretisch 100% des Signals der editierten schwach-gekoppelten Spins erhalten bleiben und zusätzliche Informationen über ungekoppelte Spins durch Addition der beiden Aufnahmen gewonnen werden können. Nachteilig ist jedoch, dass das Verfahren durch die Differenzbildung von zwei Datensätzen empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten (z. B. Patientenbewegungen) und Hardware Instabilitäten ist [3]. Außerdem kann in einigen Fällen eine teilweise Editierung anderer, unerwünschter Gruppen auftreten (Koeditierung). Zudem sind immer mindestens zwei Aufnahmen nötig.

Frühe Arbeiten auf diesem Gebiet sind z. B. [21, 22, 23]. Mescher et al. entwickelten in [24] durch eine Kombination einer PRESS (*Point RESolved Spectroscopy*) Sequenz mit der J -Differenz Technik eine räumlich lokalisierte Version der Methode. Eine der berühmtesten Anwendungen der J -Differenz-Editierung ist die Messung von GABA im Gehirngewebe, die z. B. in den Arbeiten [24] und [25] behandelt wird. Aktuelle Veröffentlichungen auf dem Gebiet (z. B. [26, 27]) beschäftigen sich mit der Anwendung der J -Differenz Spektroskopie für Messungen der GABA-Levels bei Krankheiten, wie z. B. Epilepsie, oder mit der Untersuchung der Robustheit der Methode bei der Messung von Metabolitenleveln.

2.3.2.2 Multiquantenfilter

Multiquantenfilter (MQF) stellen ebenfalls eine häufig genutzte Methode zur selektiven Anregung von Metabolitensignalen dar. In dieser Arbeit werden sie in Kap. 5 und 6 experimentell und theoretisch untersucht und es werden Optimierungen für Situationen entwickelt, in denen sie nach dem Stand der heutigen Technik nicht optimal funktionieren.

Multiquantenfilter machen sich, wie auch die J -Differenz-Editierung, die skalare Kopplung zwischen den Spins zu Nutze. Skalar gekoppelte Spins können Multiquantenkohärenzen (MQC) ausbilden. In Abb. 5 ist beispielhaft das Energieniveauschema eines gekoppelten 2-Spinsystems dargestellt. Die Pfeile zwischen den Energieniveaus stellen Übergänge der Spins dar. Im niedrigsten Energieniveau sind die z -Komponenten der Spins parallel zueinander und parallel zum B_0 -Feld ausgerichtet. Das höchste Niveau ist dagegen von zwei zum B_0 -Feld antiparallelen Spins besetzt. Nach den quantenmechanischen Auswahlregeln können nur Einquantenkohärenzen (SQC) mit $\Delta m = \pm 1$ direkt beobachtet werden. Für Doppel- (DQC, $\Delta m = \pm 2$) oder

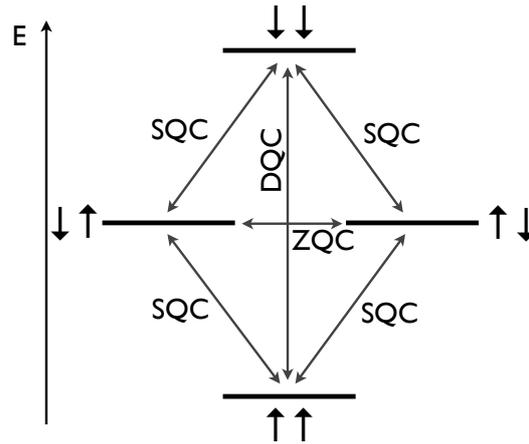


Abbildung 5: Energieniveauschema für ein gekoppeltes 2-Spinssystem. SQC bezeichnet die beobachtbaren Einquantenkohärenzen, die Null- (ZQC) und Doppelquantenkohärenzen (DQC) sind dagegen nicht direkt detektierbar.

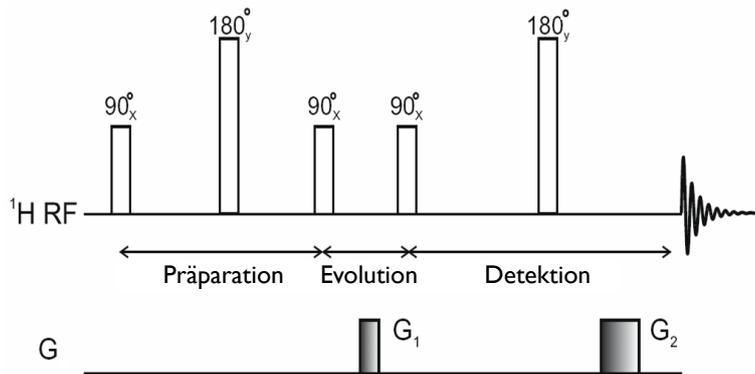


Abbildung 6: Doppelquantenfilter zur Detektion des Signals von während der Evolutionszeit ausgetretenden DQCs. Die Selektion der DQCs erfolgt durch die Gradienten G_i , wobei für ihre Flächen gilt: $G_2 = 2G_1$. (Abb. modifiziert aus [3])

Nullquantenkohärenzen (ZQC, $\Delta m = \pm 0$) ist eine direkte Detektion nicht möglich. In spektralen Editierungsmethoden kann dies aber indirekt ausgenutzt werden, so dass nur die Signale von Spins, die auf eine bestimmte Weise gekoppelt sind, also Multiquantenkohärenzen ausbilden können, detektiert werden. In Abb. 6 ist eine mögliche Variante einer Doppelquantenfiltersequenz gezeigt. Hier werden zunächst während der Präparationszeit Doppelquantenkohärenzen mit den ersten beiden 90° -Pulsen erzeugt. Während der Evolutionszeit dephasieren sie während des Gradienten G_1 . Da die aufgeprägte Phase von der Kohärenzordnung abhängt und die DQCs daher nach G_1 mit einer doppelt so großen Phase versehen sind als die SQCs, wird so ihr Kohärenzweg markiert. Durch den letzten 90° -Puls werden sie wieder in detektierbare Einquantenkohärenzen umgewandelt. Der zweite Gra-

dient G_2 ist nun gerade so stark, dass er genau den Kohärenzweg der DQCs selektiv refokussiert und alle anderen Kohärenzen (z. B. von ungekoppelten Spins) dephasiert. In einem Multiquantenfilter werden also Spinkohärenzen einer bestimmten Kohärenzordnung selektiv detektiert. Dies kann prinzipiell durch einen speziellen Phasenzklus oder, wie in Abb. 6, durch geeignete magnetische Feldgradienten geschehen. Letzteres ist der bevorzugte Ansatz in der *in vivo* MRS, da die Implementierung mit einer einzelnen Datenaufnahme möglich ist und daher weniger empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten ist.

Der in dieser Arbeit untersuchte und optimierte Multiquantenfilter basiert auf der Sequenz SSEL-MQC von He et al. [28]. Auf seine Pulssequenz und genaue Funktionsweise wird in Kap. 5 eingegangen. Die Vorteile der hier beschriebenen Multiquantenfilter sind die sehr gute Hintergrunddiskriminierung durch ihre Gradienten sowie die Insensitivität gegenüber Bewegungsartefakten, da sie mit einer einzigen Aufnahme durchgeführt werden können. Intensive Singulett, wie z. B. von Wasser, NAA, Cr oder Cho sowie weitere unerwünschte Signale von ungekoppelten Resonanzen und Lipidsignale werden effizient unterdrückt. Außerdem verhält sich die Methode relativ unempfindlich gegenüber kleinen Frequenzverschiebungen [29].

Ein großer Nachteil ist, dass nur 50 % des theoretisch maximal möglichen Laktatsignals in einer Aufnahme mit der Sequenz SSEL-MQC detektiert werden kann. Dies liegt daran, dass von zwei Kohärenzwegen nur einer durch die gewählten Gradienten refokussiert wird. Durch Hinzunahme eines dritten Gradienten ist zwar die Refokussierung von 100 % des Laktatsignals möglich, es wird dann jedoch auch das Lipidsignal mit refokussiert. Durch einen Phasenzklus und die Durchführung von zwei anstatt einer Aufnahme kann es wieder eliminiert werden [28]. Ein weiterer Nachteil ist die anspruchsvollere Implementierung: Die verwendeten RF-Pulse müssen für eine optimale Editierung sehr genau kalibriert werden, da eine sorgfältige Manipulation der Spinkohärenzen durch die RF-Pulse sehr wichtig ist [29]. Da es zudem keine interne Referenz von ungekoppelten Resonanzen gibt, wird die Signalquantifizierung bei dieser Methode erschwert [15]. Außerdem besteht auch hier die Gefahr der Koeditierung von unerwünschten gekoppelten Spins.

In der praktischen Umsetzung gibt es neben dem oben beschriebenen theoretischen Verlust von 50 % des Laktatsignals noch weitere Signalverlustquellen, wie z. B. nicht-ideale RF-Pulse, nicht refokussierte J -Kopplung zum Zeitpunkt der Detektion oder Diffusionsverluste durch die Selektionsgradienten. Auf die ersten beiden Signalverlustquellen wird in den Kapiteln 5 und 6 genauer eingegangen und es werden optimierte Sequenzversionen zur Lösung dieser Probleme entwickelt.

Frühe Arbeiten mit Multiquantenfiltern zur selektiven Metabolitenanregung sind z. B. [30, 31, 32, 33, 34]. Ein Beispiel für die Kombi-

nation eines Doppelquantenfilters mit einer PRESS-Sequenz für die Messung von Glutathion stammt von Thompson et al. [35]. Weitere Beispiele für *in vivo* Anwendungen sind die Arbeiten von He et al. über *in vivo* Laktat Editierung [28] und von Choi et al. über GABA-Messungen im menschlichen Gehirn [36]. Aktuelle Arbeiten auf der Basis der hier verwendeten Sequenz SSEL-MQC sind z. B. [37, 38, 2, 39, 40, 41, 20, 42]. Pickup et al. präsentieren in [37] eine effiziente Methode zur *in vivo* Aufnahme von Laktatkarten in ausgewählten Regionen. Die klinische Anwendbarkeit dieser Methode wurde in [38] verifiziert und in [2, 39] konnten mit der Sequenz aus [37] frühe und Patientenspezifische Marker zur Überwachung des therapeutischen Erfolges bei Krebsbehandlungen sichtbar gemacht werden. Die Sequenz SSEL-MQC wurde auch mit schnellen spektroskopischen Bildgebungsmethoden, wie *spiral* MRSI (engl.: *Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging*) [40] oder einer Multi-Spinecho-Auslesung [41] kombiniert. Eine Erhöhung des *in vivo* messbaren Laktatsignals wurde in [20] mit einer refokussierten Version der Sequenz und in [42] durch eine Kombination mit binomialen spektral-selektiven Pulsen erreicht. Wie vielen Veröffentlichungen zu entnehmen ist, bleibt jedoch das Übersprechen unerwünschter Signale in das editierte Spektrum auch bei den bisherigen optimierten Pulssequenzen ein Problem [3].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aus der großen Menge der für die ^1H -MRS entwickelten spektralen Editierungssequenzen eine eher kleine Zahl unter *in vivo* Bedingungen anwendbar ist [43]. Die Hauptschwierigkeiten sind die spektrale Überlappung von Signalen, die Signalausbeute der Sequenzen, welche für eine genaue Quantifizierung wichtig ist sowie die für den klinischen Gebrauch wichtige Robustheit der Methode. Probleme bei den J -Differenz Methoden ergeben sich v. a. durch Bewegungsartefakte. In diesem Punkt scheinen daher Multiquantenfilter besser geeignet zu sein. Bei ihnen ist jedoch die Optimierung und Implementierung anspruchsvoller [43].

3.1 ALLGEMEINES

Die *Optimal Control* (OC) Theorie wurde schon früh für Optimierungen in den Ingenieurwissenschaften und in der Ökonomie angewendet, um komplexe dynamische Systeme in optimaler Weise zu steuern [44]. Sie stellt aber auch eine sehr leistungsfähige Methode für die Entwicklung von Pulssequenzen in der Flüssigkeits-NMR, Festkörper-NMR, Elektronenspinresonanz, DNP (engl.: *Dynamic Nuclear Polarization*), Quanteninformationsverarbeitung sowie MRI und MRS dar. In den letzten Jahren sind in diesen Gebieten viele Anwendungen der OC Theorie veröffentlicht worden, da mit ihr eine systematische Optimierung der Evolution von Spinsystemen unter verschiedenen Nebenbedingungen möglich ist. Es wird dabei eine auf die Anwendung zugeschnittene Zielfunktion definiert, die maximiert werden soll. Gesucht wird die optimale Steuerung des Systems (im Fall der NMR die optimale RF-Pulsform oder die optimale Pulssequenz), die die Zielfunktion maximiert.

In der *in vivo* MRI und MRS finden Messungen oft in stark inhomogenen B_0 - und B_1 -Feldern statt. Diese experimentellen Parameter weichen also stark von ihren idealen Werten ab. Dies wirkt sich darin aus, dass die Pulssequenzen oft nicht sehr effizient funktionieren oder manche Messungen aufgrund der nicht-idealen Parameter sogar gar nicht möglich sind. Hier ist eine Verbesserung der Effizienz der Pulssequenz und eine Reduzierung des Effekts von experimentellen Imperfektionen wichtig. Eine sinnvolle Anwendung der OC Theorie ist daher die Entwicklung und Optimierung von robusten RF-Pulsen, d. h. von Pulsen, die auch bei Abweichungen der experimentellen Parameter von ihren idealen Werten eine gute Effizienz aufweisen. Je nach Anwendung können jedoch auch andere Eigenschaften der Pulse optimiert werden, wie z. B. eine möglichst breitbandige Anregung im Spektrum oder ein möglichst robustes Verhalten gegenüber Relaxation.

Aktuelle Arbeiten von verschiedenen Gruppen haben gezeigt, dass mit Hilfe von *Optimal Control* in der NMR und MRI die Sensitivität von Experimenten erhöht werden kann und sie robust gegenüber Abweichungen in instrumentellen Parametern, wie z. B. einer inhomogenen Verteilung von RF-Amplituden, gemacht werden können [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Dabei ist besonders für *in vivo* MRI- oder MRS-Anwendungen wichtig, dass OC die Entwicklung von RF-Pulsen mit einer möglichst geringen Energiedeposition erlaubt, die

gleichzeitig insensitive gegenüber Abweichungen von idealen experimentellen Parametern sind und die Zielfunktion mit hoher Präzision ausführen können. Aktuelle Anwendungen von Pulssequenzentwicklungen mit OC sind z. B. [45, 46, 47] in der Flüssigkeits-NMR und [51, 52] in der Festkörper-NMR. In der MRI und MRS sind frühe Arbeiten [45, 48, 49, 50, 53]. Sie zeigen, dass die optimierten Sequenzen auch unter *in vivo* Bedingungen sehr nützlich und anwendbar sind. Bisher wurden z. B. in [48, 49, 50] optimierte breitbandige Frequenzselektive Pulse entwickelt sowie Pulse, die eine Homogenisierung der Flipwinkel trotz inhomogener B_0 - und B_1 -Verteilungen erlauben. In [45, 53] wurden räumlich selektive Pulse optimiert.

Im Bereich der MRI und MRS ist die Anwendung von OC zur Sequenzoptimierung noch nicht sehr weit verbreitet. Dies bietet jedoch sehr viel Potential und den Vorteil, dass in der Optimierung auf spezifische Nicht-Idealitäten der verwendeten Geräte eingegangen werden kann. Durch die Inkorporierung dieser Informationen können Sequenzen sensitiver und auch selektiver im Vergleich zu einer Verwendung mit Standardpulsen ausgeführt werden. Es ergeben sich dazu noch völlig neue Möglichkeiten der Sequenzentwicklung, da die Manipulation der Spins, verglichen mit Standardpulsen, auf neuartigen Wegen geschehen kann. Ein Nachteil der Verwendung von OC zur Pulsentwicklung ist, dass die Pulsentwicklung in der Regel nicht sehr schnell durchgeführt werden kann. Die Gründe sind, dass einerseits eine gewisse Einarbeitungszeit mit dem verwendeten Algorithmus eingeplant werden muss und zudem für einige Situationen (z. B. Molekül-spezifische Pulse) für jede Anwendung bzw. jedes System eine neue Berechnung erfolgen muss. Darüber hinaus kann die numerische Berechnung der Pulse selbst lange dauern. Dies gilt insbesondere für größere Spinsysteme. Bei Berechnungen für ungekoppelte Spins auf der Grundlage der Bloch-Gleichungen dagegen geht die Berechnung eines einzelnen Pulses sehr schnell und kann innerhalb weniger Sekunden vor der eigentlichen Messung ausgeführt werden, wie z. B. in [45] beschrieben. Zusätzlich können Probleme mit der Konvergenz der Optimierung auftreten. Die Konvergenz kann sehr sensitiv auf die Einstellung einzelner Parameter des Algorithmus reagieren. Für eine optimale Konvergenz müssen also zunächst die richtigen Parameter gefunden werden. Wenn die Optimierung für einen bestimmten Puls gut konvergiert, können für eine Berechnung eines leicht abgewandelten Pulses mit den gleichen Parametern jedoch große Probleme bei der Konvergenz auftreten.

Die Implementierung von OC-Algorithmen kann für ungekoppelte Spins auf der Grundlage der Bloch-Gleichungen erfolgen. Für die Berechnung von RF-Pulsen für gekoppelte Spinsysteme muss dagegen die Liouville-von-Neumann Gleichung verwendet werden. Wie in Kap. 2 erwähnt, kann der Zustand des Spinsystems durch den Dichteoperator $\rho(t)$ beschrieben werden. Durch die Verwendung von

OC zur Pulsentwicklung können RF-Pulsformen optimiert werden, die entweder den effizientesten Kohärenztransfer von einem Start-Spinzustand ρ_0 zu einem gewünschten Ziel-Spinzustand ρ_D implementieren (Zustands-zu-Zustands Transfer, engl.: *State-to-State Transfer*) oder einen gewünschten effektiven Hamiltonoperator implementieren [54]. Der zweite Fall ist der allgemeinere und meist schwieriger zu optimierende Fall. Die Ergebnisse dieser Optimierungen werden auch UR-Pulse (engl.: *Universal Rotation*) genannt.

Die Liouville-von-Neumann-Gleichung (s. Abschnitt 2.2) beschreibt die Dynamik eines Spinsystems unter Vernachlässigung der Relaxation:

$$\frac{d}{dt}\rho(t) = -i[\rho(t), \mathcal{H}(t)]. \quad (9)$$

Der Hamiltonoperator $\mathcal{H}(t)$ kann in folgender Form geschrieben werden:

$$\mathcal{H}(t) = \mathcal{H}_0 + \sum_k \omega_k(t) I_k. \quad (10)$$

Hierbei ist \mathcal{H}_0 der interne Spin-Hamiltonoperator. Der zweite Term beschreibt den Effekt des RF-Feldes. $\omega_k(t)$ sind die RF-Amplituden, die an die Komponente I_k ($k = x, y$) des Kernspins gekoppelt sind¹. *Optimal Control* basiert auf der Optimierung eines Funktionals des Typs

$$J_i(\omega_k) = \Phi_i - \lambda \int_0^T \sum_k \omega_k^2(t) dt. \quad (11)$$

Φ_i ist dabei die Effizienz (engl.: *Fidelity*), also die Zielfunktion, die maximiert werden soll. Der zweite Term beschreibt in diesem Fall die Nebenbedingung, dass die RF-Amplituden möglichst klein bleiben sollen. Hohe RF-Amplituden werden bestraft und dadurch wird die deponierte Energie möglichst klein gehalten. Der Einfluss dieses Terms kann mit dem Gewichtungsfaktor λ skaliert werden. T ist die Länge des Pulses.

Wenn das System von einem gegebenen Startzustand ρ_0 zu einem Zielzustand ρ_D transformiert werden soll (*State-to-State* Transformation), kann die Effizienz in der Form

$$\Phi_1 = \text{Sp}(\rho_D \rho(T)). \quad (12)$$

geschrieben werden. $\rho(T)$ ist der Zustand des Spinsystems nach dem RF-Puls. In dem allgemeineren Fall, dass ein spezieller Propagator U_D durch den Puls implementiert werden soll, kann die Effizienz geschrieben werden als:

$$\Phi_2 = |\text{Sp}(U_D^\dagger U(T))|^2. \quad (13)$$

¹ Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird hier und im Folgenden ω_k anstatt ω_{1_k} für die Amplituden des B_1 -Feldes geschrieben. In Kap. 4 wird teilweise nur ω_1 verwendet, wenn es sich um die absolute Amplitude des RF-Feldes handelt.

$U(T)$ ist der Propagator des aktuellen RF-Pulses. Die Effizienz Φ_i ist also ein Maß dafür, wie viel Überlapp der Zustand des Systems nach dem Puls mit dem gewünschten Zielzustand hat bzw. wieviel Überlapp der Propagator des RF-Pulses mit dem Zielpropagator U_D hat. Nach einer Normierung hat Φ_j Werte im Bereich $[0, 1]$. Das Ziel der Optimierung ist es, einen RF-Puls mit den Amplituden $\omega_k(t)$ zu finden, für den die Effizienz Φ_i möglichst nahe am idealen Wert 1,0 liegt. Für die Optimierung muss die Funktion in Gleichung (11) im Raum der möglichen Pulsformen ω_k maximiert werden. Meist wird dafür ein numerischer Ansatz gewählt, bei dem der Zustand des Spinsystems simuliert wird und der RF-Puls iterativ optimiert wird. Für die numerischen Berechnungen wird die Pulsdauer T in N äquidistante Schritte $\Delta t = \frac{T}{N}$ unterteilt. Während eines Schrittes Δt sind die RF-Amplituden konstant. In dieser diskretisierten Form kann die Zeitentwicklung des Systems während des Schrittes j nach Gleichung (7) geschrieben werden als:

$$U_j = \exp\{-i\Delta t(\mathcal{H}_0 + \sum_k \omega_k(t_j)I_k)\}. \quad (14)$$

Hiermit lässt sich der Dichteoperator nach dem RF-Puls bei bekanntem Start-Dichteoperator ρ_0 berechnen:

$$\rho(T) = U_N \cdot \dots \cdot U_1 \rho_0 U_1^\dagger \cdot \dots \cdot U_N^\dagger. \quad (15)$$

Für die numerische Implementierung der Optimierung gibt es verschiedene mögliche Algorithmen (z. B. [55, 46, 56]). Die Mehrzahl der bisherigen OC-Anwendungen benutzen Gradienten-basierte Optimierungsverfahren, wie z. B. den GRAPE-Algorithmus [46, 48, 53, 52]. In dieser Arbeit wird ein Krotov-basierter OC-Ansatz verwendet, der kürzlich von Maximov et al. für NMR-Anwendungen implementiert wurde [56, 54]. In den nächsten beiden Abschnitten wird die Pulsoptimierung mit dem GRAPE-Algorithmus und mit dem Krotov-basierten Algorithmus kurz vorgestellt.

3.2 ALGORITHMEN

3.2.1 GRAPE-Algorithmus

Der GRAPE-Algorithmus (engl.: *Gradient Ascent Pulse Engineering*) wurde im Jahr 2005 von Khaneja et al. [46] entwickelt und seitdem in vielen NMR-Anwendungen verwendet (z. B. [48, 57, 58]). Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Gradienten-basierte Methode 1. Grades. Zu Beginn der Optimierung wird zunächst ein Startpuls benötigt, dessen Amplituden ω_k zufällig bestimmt werden. Alternativ kann eine Pulsform gewählt werden, von der bekannt ist, dass sie die Zieloperation schon recht gut ausführt. Die Optimierung erfolgt iterativ, wobei die RF-Amplituden ω_k in jeder Iteration aktualisiert werden. Zur Aktualisierung wird der Gradient $\frac{\delta\Phi}{\delta\omega_k(j)}$ benötigt. Er zeigt in

die Richtung, in der die Effizienz $\Phi(\omega_k)$ den stärksten Anstieg aufweist. Nach Auswertung des Gradienten können die RF-Amplituden wie folgt aktualisiert werden [46]:

$$\omega_k(j) \rightarrow \omega_k(j) + \epsilon \frac{\delta\Phi}{\delta\omega_k(j)}.$$

ϵ ist hierbei die frei wählbare Schrittweite des Algorithmus.

Der GRAPE-Algorithmus stellt eine in vielen Anwendungen erprobte und robuste Methode dar. Sein Vorteil liegt v. a. in der Einfachheit des Algorithmus. Er benötigt, im Vergleich zu dem in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Algorithmus, weniger Parameter. Allerdings ist der Verlauf der Optimierung oft stark abhängig von der Wahl des Startpulses. Ein guter Startpuls, der schon nahe an dem gewünschten Zielpuls liegt, erlaubt eine schnelle Konvergenz zu einem Puls mit sehr guter Effizienz. Ist ein guter Startpuls jedoch nicht bekannt, müssen evtl. mehrere Optimierungen mit verschiedenen Startpulsen ausprobiert werden, bis eine gute Konvergenz zu erkennen ist.

3.2.2 Krotov-basierter Algorithmus

Der in diesem Abschnitt beschriebene Algorithmus basiert auf der sehr allgemeinen mathematischen Formulierung zu globalen *Optimal Control* Methoden von V. F. Krotov [59]. Eine der ersten praktischen Anwendungen dieser Methoden im Bereich des *Quantum Optimal Control* ist die Arbeit von Zhu und Rabitz [60]. Eine Implementierung für NMR-Anwendungen basierend auf einer Dichteoperator-Formulierung erfolgte in [56] und [54] von Maximov et al. In [45] zeigt Vinding et al. die erste Anwendung von Krotov-basierten OC-Pulsen für die MRI auf der Grundlage einer Beschreibung mit Bloch-Gleichungen.

Der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus entspricht der in [54] beschriebenen Variante eines Krotov-basierten Algorithmus. Er stellt eine Version mit stabilisierter monotoner Konvergenz und zusätzlicher Glättung der RF-Pulsformen dar. Die Formulierung ist sehr ähnlich zu der ursprünglichen Beschreibung von Krotov [59]. Eine allgemeinere Formulierung ist in [61] und [56] beschrieben. Durch weitere Parameter können dort die numerischen Prozesse des Algorithmus zusätzlich kontrolliert werden. Im Folgenden werden die für die Optimierung in dieser Arbeit relevanten Formeln kurz aufgeführt. Für eine detailliertere Herleitung wird auf die Beschreibung in [54] verwiesen.

Für die Optimierung muss das Funktional $J(\omega_k)$ in Gleichung (11) maximiert werden. Hierzu wird die Methode der Lagrange-Multiplikatoren angewendet. Die Liouville-von-Neumann-Gleichung wird als Nebenbedingung eingeführt. Dabei wird ein komplexwertiger Operator B (für engl.: *Backpropagation*) als Lagrange-Multiplikator verwen-

det. Die Bedingung, dass die Ableitung von J nach den Kontrollparametern ω_j , $U(t)$ und $U(T)$ am stationären Punkt gleich Null sein muss, führt zu einem Satz von drei Gleichungen (s. [54]). Sie stellen die Optimalitätsbedingungen dar. Unter Verwendung der Bedingung, dass das Funktional J in jeder Iteration streng monoton wächst und nach weiteren Umformungen, die in [62] beschrieben werden, ergibt sich für eine *State-to-State*-Optimierung die Gleichung

$$\begin{aligned} f_j(\omega'_j) &= 2\text{Re}[\text{Sp}\{(\exp(i\Delta t \sum_k \omega_{k,j-1} I_k) \\ &\quad \times \exp(-i\Delta t \sum_k \omega'_{k,j-1} I_k) - E)AU'_{j-1}B_{j-1}A^\dagger\}] \\ &\quad - \Delta t \lambda \sum_k (\omega'_{k,j-1} - \omega_{k,j-1})(\omega'_{k,j-1} + \omega_{k,j-1}). \end{aligned} \quad (16)$$

$f_j(\omega'_j)$ muss maximiert werden, um den Wert des Funktionals J in jeder Iteration zu erhöhen. Hier entsprechen die gestrichenen Symbole (ω'_j, U'_{j-1} etc.) der $(n+1)$ -ten Iteration und die ungestrichenen Symbole der n -ten Iteration. E ist der Einheitsoperator. A ist definiert als $A = \exp(-0,5i\Delta t \mathcal{H}_0)$. Die Propagatoren U_j und die Lagrange-Multiplikatoren B_j ergeben sich aus den folgenden Gleichungen:

$$U_{j+1} = A \exp(-i\Delta t \sum_k \omega_{k,j} I_k) AU_j \quad (17)$$

$$U_0 = E \quad (18)$$

$$B_j = B_{j+1} A \exp(-i\Delta t \sum_k \omega_{k,j} I_k) A \quad (19)$$

$$B_N = \kappa U_N + \rho_D U_N \rho_0. \quad (20)$$

κ ist ein Skalierungsfaktor [54]. Wie auch bei den Gradienten-basierten Methoden wird zunächst ein Startpuls benötigt. Die neuen RF-Amplituden erhält man in jeder Iteration aus:

$$\omega_j^{\text{neu}} = \arg \min_{\omega'_j} \{-f_j(\omega'_j)\}. \quad (21)$$

Im Vergleich zu Gradienten-basierten Algorithmen wendet diese Methode eine sequenzielle Aktualisierungsregel an, bei der alle RF-Amplituden simultan aktualisiert werden. Wie in [56, 45] gezeigt wurde, kann der Krotov-basierte Algorithmus schneller pro Iteration sein, verglichen mit dem GRAPE-Verfahren. Dies ist besonders für große Spinsysteme der Fall. Das genaue Verhalten und die Geschwindigkeit hängt aber stark von der jeweiligen Anwendung ab, so dass eine allgemeine Aussage nicht einfach getroffen werden kann. Da bei den Krotov-Algorithmen die stationären Bedingungen für einen Maximalpunkt iterativ gelöst werden, sind sie in der Lage, das globale Maximum zu erreichen [56]. Ein weiterer Vorteil dieser Methode im Vergleich zu GRAPE-Verfahren ist, dass ihr Konvergenzverhalten relativ unabhängig von der Form des Startpulses ist. Bei Gradienten-basierten Methoden kann dies dazu führen, dass zunächst viele verschiedene Startpulse ausprobiert werden müssen, um aus ihnen den

besten für den Start der Optimierung auszuwählen [63]. Laut [52] sind Krotov-Verfahren außerdem empfehlenswert, wenn Pulse mit sehr niedriger Energie erwünscht sind. Weiterhin haben Krotov-Verfahren typischerweise eine schnelle Konvergenz zu Beginn der Optimierung. Nachteilig ist dagegen, dass die Konvergenz in den späteren Iterationen deutlich langsamer wird. Sie sind zudem schwieriger zu implementieren, da sie mehr Parameter besitzen, deren Einstellung sich auf die Konvergenz auswirkt. Zusätzlich treten in manchen Situationen numerische Instabilitäten auf, deren Verhalten noch nicht ganz verstanden ist [56].

Teil II

PULS- UND SEQUENZ-OPTIMIERUNGEN

Die Optimierung der RF-Pulse im Rahmen dieser Arbeit erfolgte mit einer Implementierung des in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Algorithmus in MATLAB. Basierend auf einem Code-Beispiel von Maximov et al. [54], das im Wesentlichen nur eine schematische Implementierung der Gleichungen (16) bis (21) für einen *State-to-State*-Transfer in einem Zweispinsystem enthielt, wurde ein Softwarepaket mit verschiedenen Funktionen entwickelt. Da es sich bei dem Code-Beispiel um eine Implementierung für einen speziellen Fall handelt, wurde der Code nach und nach für die Anwendungen in dieser Arbeit erweitert. Dies beinhaltet z. B. zunächst die Erweiterung der Pulsberechnung für die Anwendung auf größere Spinsysteme und den Einbau von Automatisierungen. Begleitet wurden alle Erweiterungen durch Konsistenztests und Simulationen der optimierten Pulsformen. Für die in Kap. 5 benötigten Pulsoptimierungen wurde der Algorithmus zudem in zwei Richtungen erweitert. Einerseits wurde die Optimierung von Pulsen ermöglicht, die gleichzeitig auf zwei unterschiedliche Spinsysteme wirken. Andererseits wurde der Algorithmus erweitert, um die Berechnung von Pulsen, die über einen bestimmten Bereich von RF-Feldstärken und Frequenz-Offsets Δ robust sind, zu ermöglichen. Da der Ausgangs-MATLAB-Code lediglich ein Beispiel für eine Berechnung von *State-to-State*-Transformationen darstellt, wurde außerdem eine Implementierung der Optimierung von Propagatoren (UR-Pulsen) benötigt. Details zu den durchgeführten Erweiterungen sowie zu Erfahrungen mit dem Verhalten des Algorithmus werden in den Abschnitten 4.2 bis 4.6 beschrieben.

In dieser Arbeit wurden RF-Pulse für Anwendungen in einem NMR- und einem MRI-Gerät optimiert. Die zur Pulsoptimierung relevanten Parameter sind in Tabelle 2 vergleichend aufgeführt. Ein großer Unterschied zwischen den NMR- und MRS-Anwendungen besteht in den deutlich inhomogeneren B_1 -Feldern in einem MRI-Gerät. Bei *in vivo* Messungen kann die Abweichung von der idealen RF-Amplitude, je nach untersuchtem Bereich, bis zu 70% betragen (s. Abb. 7). Bei der Berechnung der Pulsformen muss insbesondere auf die Höhe der RF-Amplituden geachtet werden, da v. a. für zukünftige *in vivo* Anwendungen die Leistung der RF-Pulse nicht zu hoch sein darf. Die im Gewebe deponierte Energie, angegeben als SAR (engl.: *Specific Absorption Rate*), ist proportional zum Integral über die RF-Amplituden zum Quadrat:

$$SAR \propto \int \omega_1^2(t) dt. \quad (22)$$

Der in Tabelle 2 angegebene Wert für die maximale durchschnittliche

PARAMETER	NMR	MRS
Feldstärke B_0	11,74 T	7 T
^1H -Resonanzfrequenz	500,23 MHz	297,18 MHz
Probenkopf/Spule	Bruker-QXI (z-Gradient)	8-Kanal-Kopfspule (Eigenbau ^{a)})
Probengeometrie	5 mm-NMR-Röhrchen	kugelförm. Phantom (Durchm. ca. 7 cm)
B_0 -Inhomogenität (Linienbreite)	ca. 4-5 Hz	ca. 10 Hz (Phantom) ^{b)}
B_1 -Inhomogenität (Abweichung von der idealen RF-Amp.)	$\approx \pm 5 - 10 \%$	$\approx \pm 30 - 40 \%$ ^{c)}
min. Segmentlänge für modulierte Pulse	$< 1 \mu\text{s}$	$1 \mu\text{s}$
max. durchschnittl. RF-Amplitude ^{d)}	10 kHz	0,8 kHz ^(s. Text)
Form der Pulsdatei	max. Amp. = 100 [willk. Einh.] Phase: [180°, -180°]	max. Amp. = 1 [willk. Einh.] Phase: [- π , π]

Tabelle 2: Relevante Parameter für die RF-Pulsoptimierung für NMR- und MRS-Anwendungen in dieser Arbeit. a) Eigenbau des Erwin L. Hahn Instituts. b) Bei Shim auf ein Voxel der Größe $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ und Single-Voxel-Spektroskopie. *In vivo* beträgt die Linienbreite bei gleicher Voxelgröße $\approx 24 \text{ Hz}$ (abh. von der Position des Voxels). c) Abh. von Spule, Objekt und räumlichem Messbereich. Die genaue B_1 -Verteilung muss für die jeweilige Spule und das Objekt (Phantom oder bei *in vivo* Messungen die spezielle Kopfform) gemessen werden. d) Ungefähre Obergrenze für die durchschnittliche RF-Amplitude eines 10 ms langen Pulses.

RF-Amplitude für MRS-Anwendungen stellt hier nicht die technisch mögliche Obergrenze dar, sondern ist ein grober Richtwert, mit welcher durchschnittlichen Amplitude adiabatische Pulse [64] mit einer Länge von etwa 10 ms *in vivo* ohne Bedenken angewendet werden können, ohne die SAR-Grenze zu überschreiten. Generell gilt, dass hohe RF-Amplituden im Phantom eher unkritisch sind. *In vivo*

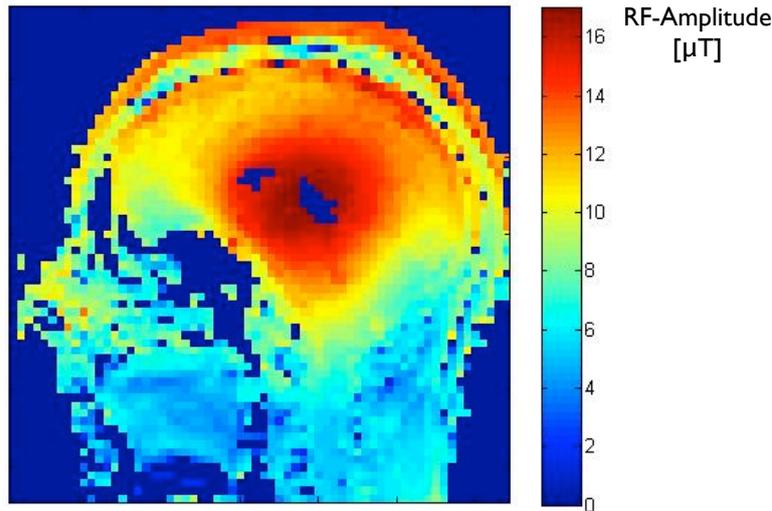


Abbildung 7: RF-Inhomogenitätsverteilung einer 32-Kanal-Siemens-Kopfspule in einem menschlichen Kopf, gemessen in einem 7T MRI-Gerät (Messdaten des Erwin. L. Hahn Instituts). Die dunkelblauen Flächen in der Mitte des Bildes im Gehirnbe- reich sind auf Auswertefehler zurückzuführen. Die nominelle (= eingestellte) RF-Amplitude beträgt $14 \mu\text{T}$. Die stark inhomogene Verteilung der RF-Amplituden ist deutlich zu erkennen. Je nach zu untersuchender Gehirnregion beträgt die Abwei- chung von der idealen RF-Feldstärke bis zu 60 - 70 %.

können die Amplituden durch SAR-Werte begrenzt sein. Eine grobe Richtlinie für SAR-Grenzen ist, dass die Eingangsleistung der Spule 20W (gemittelt über 6 min) bzw. 60W (gemittelt über 10s) nicht übersteigen darf.

4.1 EVALUATION DER RF-PULSE UND PULSSEQUENZEN

Zur Evaluation der optimierten RF-Pulse und Pulssequenzen wurden parallel zu den oben genannten Optimierungsroutinen eigene Simulationsprogramme in MATLAB entwickelt. Sie dienen der Simulation des Effektes von Pulsen und Pulssequenzen auf vorgegebene Spinsysteme in der Flüssigkeits-NMR. Hierbei soll insbesondere die Untersuchung beliebig geformter RF-Pulse ermöglicht werden und der Einfluss von B_0 - und B_1 -Inhomogenitäten simuliert werden können. Die Ergebnisse der Simulationen sollen z. B. Aufschluss über die Robustheit und Selektivität der optimierten Pulse geben und damit eine Überprüfung der in der Optimierung geforderten Eigenschaften der Pulse erlauben. Als weiterer Evaluationsschritt wurden experimentelle Tests durchgeführt und mit den Simulationsergebnissen verglichen.

Für die numerische Berechnung in MATLAB wird die Matrixdarstellung des Dichteoperators (s. Abschnitt 2.2) verwendet. Seine Diagonalelemente

$$\rho_{mm} = \langle \psi_m(t) | \rho | \psi_m(t) \rangle$$

entsprechen den Populationen des Zustandes $|\psi_m\rangle$. Die Außerdiagonalelemente

$$\rho_{mn} = \langle \psi_m(t) | \rho | \psi_n(t) \rangle$$

entsprechen den Kohärenzen bzw. kohärenten Superpositionen der Zustände $|\psi_m\rangle$ und $|\psi_n\rangle$. Die Zeitentwicklung des Dichteoperators kann bei stückweise bekanntem Hamiltonoperator mit Hilfe der Liouville-von-Neumann-Gleichung (Gl. (9)) beschrieben werden. Der Dichteoperator nach einem Puls $\rho(T)$ lässt sich nach den Gleichungen (14) und (15) berechnen. Der interne System-Hamiltonoperator \mathcal{H}_{int} hat während einer Wartezeit zwischen den RF-Pulsen die Gestalt

$$\mathcal{H}_{int} = \sum_i \Delta\omega_i I_{iz} + \sum_{i<j} 2\pi J_{ij} I_{iz} I_{jz},$$

wobei $\Delta\omega_i$ die Differenz der Larmorfrequenz des Spins i zur Referenzfrequenz¹ ω_{rf} ist, mit der sich das rotierende Koordinatensystem² dreht: $\Delta\omega_i = \omega_{0_i} - \omega_{rf}$. Während eines RF-Pulses ändert sich der Hamiltonoperator zu

$$\mathcal{H}_{puls} = \sum_i \Delta\omega_i I_{iz} + \sum_{i<j} 2\pi J_{ij} I_{iz} I_{jz} + \omega_1 (I_x \sin \phi + I_y \cos \phi).$$

ω_1 ist die absolute Amplitude der RF-Anregung (Rabifrequenz) und ϕ ist die Phase des RF-Feldes. Ein beliebig geformter RF-Puls (engl.: *shaped pulse*) besteht aus einer Liste von Amplituden- und Phasenwerten mit Segmenten einer meist konstanten zeitlichen Länge. Der Erwartungswert einer Observablen kann aus dem Dichteoperator nach Gl. (8) berechnet werden. In der NMR kann für die Aufnahme eines komplex-wertigen FID die Observable $I_x + iI_y$ verwendet werden.

Für die Simulationen wurden in MATLAB Funktionen entwickelt, die z. B. eine automatisierte Aufstellung der Spinmatrizen I_x , I_y und I_z für Mehrspinsysteme erlauben oder aus dem Dichteoperator am Ende einer Sequenz den FID berechnen und hieraus das Spektrum darstellen können. Weitere Funktionen des Simulationsprogramms sind:

- Simulation von Pulssequenzen mit idealen und nicht-idealen RF-Pulsen
- Reale Pulsformen: Simulation der Wirkung von beliebig geformten RF-Pulsen (z. B. Rechteck-, Gauss-, OC-Pulse)

¹ Hier wird als Referenzfrequenz immer die Frequenz des anregenden RF-Feldes verwendet.

² Das rotierende Koordinatensystem rotiert im Vgl. zum Laborsystem mit der Frequenz der RF-Strahlung um die z-Achse.

- Berechnung von Anregungsprofilen von verschiedenen Pulsformen im Frequenzraum
- Berücksichtigung inhomogener B_0 - und B_1 -Felder im Spektrum
- Effizienzprofile für RF-Pulse in Abhängigkeit der RF-Feldstärke und B_0 -Offsets
- Simulation der Wirkung von gepulsten Feldgradienten in Pulssequenzen

4.2 ROBUSTE PULSE

Viele Experimente im Bereich der NMR und MRI profitieren von robusten Pulsen, die auf der Grundlage der OC-Theorie berechnet werden können. Es werden hier Pulse optimiert, die robust sind gegenüber Variationen von Parametern wie z. B. der RF-Feldstärke (B_1 -Inhomogenität) oder der Resonanzfrequenz, hervorgerufen durch ein inhomogenes B_0 -Feld. Hierfür wird die Zielfunktion Φ in Gleichung (11) durch eine Summe über alle zu betrachtenden Konditionen r ersetzt. Für den Fall einer *State-to-State*-Optimierung lautet die Zielfunktion dann

$$\sum_r \Phi_r = \sum_r \text{Sp}(\rho_D \rho_r(T)) = \sum_r \text{Sp}(\rho_D U_r(T) \rho_0 U_r^\dagger(T))$$

und für die Optimierung eines Propagators U_D

$$\sum_r \Phi_r = \sum_r |\text{Sp}(U_D^\dagger U_r)|^2.$$

Gleichung (11) wird zu

$$J(\omega_k) = \sum_r \Phi_r - \lambda \int_0^T \sum_k \omega_k^2(t) dt.$$

Die Konditionen r sind in diesem Fall Werte der RF-Feldstärke und der Resonanzfrequenzen, für die, neben den idealen Parametern, in der Optimierung eine hohe Effizienz gefordert wird. U_r sind die Propagatoren zu der jeweiligen Kondition. Sie ergeben sich aus den Hamiltonoperatoren \mathcal{H}_r . Eine B_0 -Inhomogenität wird durch chemische Verschiebungsterme mit leicht höheren und niedrigeren Resonanzfrequenzen im System-Hamiltonoperator simuliert. Der RF-Hamiltonoperator bleibt unverändert. Um eine B_1 -Inhomogenität zu simulieren, werden die RF-Amplituden im RF-Hamiltonoperator mit entsprechenden Faktoren skaliert. Dies entspricht der Verzerrung der RF-Pulsform in einem inhomogenen B_1 -Feld. Die Vorfaktoren ergeben sich aus einer vorherigen Messung der B_1 -Verteilung für die verwendete Spule und Probe (s. Abb. 8).

Für die Optimierung robuster Pulse mit dem Krotov-basierten Algorithmus, der in Abschnitt 3.2.2 beschrieben wird, müssen die zur

Optimierung relevanten Gleichungen erweitert werden. An die Stelle des Terms $AU'_{j-1}B_{j-1}A^\dagger$ in Gleichung (16) für die Aktualisierung der RF-Amplituden tritt die Summe

$$\sum_r A_r U'_{r,j-1} B_{r,j-1} A_r^\dagger$$

über alle Konditionen r [54]. Die Matrizen U_r , B_r und A_r müssen nun für jede individuelle Kondition berechnet werden. Gleichung (16) lautet dann:

$$\begin{aligned} f_j(\omega'_j) &= 2\text{Re}[\text{Sp}\{(\exp(i\Delta t \sum_k \omega_{k,j-1} I_k) \\ &\quad \times \exp(-i\Delta t \sum_k \omega'_{k,j-1} I_k) - E) \sum_r A_r U'_{r,j-1} B_{r,j-1} A_r^\dagger\}] \\ &\quad - \Delta t \lambda \sum_k (\omega'_{k,j-1} - \omega_{k,j-1})(\omega'_{k,j-1} + \omega_{k,j-1}). \end{aligned} \quad (23)$$

Die RF-Pulse in dieser Arbeit wurden jeweils so optimiert, dass sie nicht nur für die idealen Parameter, sondern auch für eine Abweichung von bis zu $\pm 20\%$ der idealen RF-Amplituden eine hohe Effizienz erreichen. Dies wurde durch drei Konditionen implementiert, die den Vorfaktoren 0,8, 1,0 und 1,2 für die Skalierung der RF-Amplituden entsprechen. Der gewählte Bereich wurde an das hier verwendete Phantom angepasst. Für andere Phantome oder *in vivo* Messungen müssen die Pulse evtl. über einen größeren Bereich von RF-Feldstärken robust sein. Um die RF-Inhomogenität des kugelförmigen Phantoms für die Messungen im MRI-Gerät zu charakterisieren, wurden RF-Inhomogenitätskarten aufgenommen. Abb. 8 zeigt eine solche Karte und die sich daraus ergebende Verteilung der RF-Amplituden. Man sieht, dass neben der idealen RF-Amplitude in vielen Bereichen der Probe auch bis zu 20% zu große und zu kleine Amplituden auftreten.

Zusätzlich wurden die RF-Pulse so optimiert, dass sie über einen Bereich von ± 7 Hz gegenüber Frequenzverschiebungen Δ robust sind. Da die Linienbreite im Phantom bei einem Shim auf das ganze Volumen³ etwa einen Wert von 12 – 15 Hz hat, scheint dieser Bereich eine sinnvolle Wahl zu sein. Es wurden hierzu zwei zusätzliche Konditionen für $\Delta = +7$ Hz und $\Delta = -7$ Hz eingeführt. Insgesamt ergibt sich damit, zusammen mit den idealen Parametern, eine Optimierung über sieben Konditionen⁴. In Abb. 9 ist die Flipwinkelverteilung im Phantom nach einem Rechteck-Puls und nach einem robusten OC-Puls zu sehen. Trotz der stark inhomogenen RF-Amplitudenverteilung, erzeugt der robuste Puls über das gesamte Probenvolumen eine deutlich homogenere Flipwinkelverteilung.

³ Die Pulse wurden für spätere Messungen optimiert, die ebenfalls ohne Lokalisierung, also mit dem Signal des ganzen Probenvolumens, aufgenommen wurden.

⁴ Hierbei ist die erste Kondition durch den idealen Wert gegeben ($\Delta = 0$ Hz und RF-Amplitude = 100%). Weitere sechs Konditionen ergeben sich durch die Werte -7 Hz/80%, -7 Hz/100%, -7 Hz/120%, $+7$ Hz/80%, $+7$ Hz/100%, $+7$ Hz/120%.

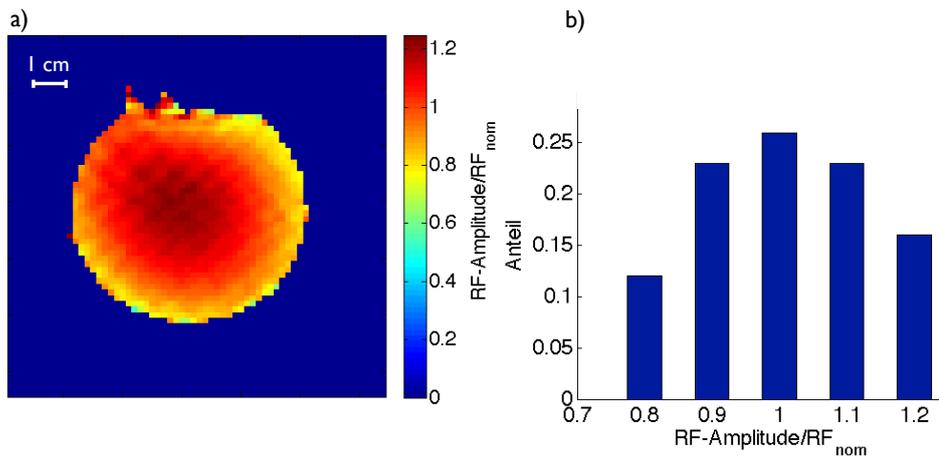


Abbildung 8: a) RF-Inhomogenitätskarte für ein mit Wasser, Salz und Zucker gefülltes kugelförmiges Phantom, gemessen in einem 7T MRI-Gerät mit einer 8-Kanal-Kopfspule. Die RF-Amplituden sind als Anteil der nominellen RF-Amplitude dargestellt. Der ideale Wert liegt daher bei 1.0. Die im Phantom gemessenen RF-Amplituden weisen eine stark inhomogene Verteilung auf: Sie weichen um bis zu $\pm 20 - 30\%$ von dem nominellen Wert ab. Dies zeigt sich auch in der Verteilung in b), welche sich aus der RF-Inhomogenitätskarte in a) ergibt.

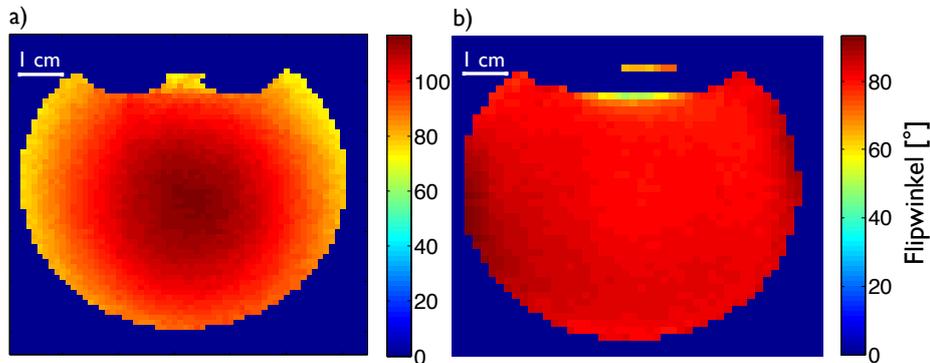


Abbildung 9: Flipwinkelverteilung für ein kugelförmiges Phantom in einer Kopfspule bei 7T nach einem Standard-Puls (Rechteck-Puls) in a) und nach einem optimierten robusten Puls in b). Bei Verwendung des Standard-Pulses ergibt sich eine sehr inhomogene Verteilung der Flipwinkel. Nach dem robusten Puls wird, trotz der stark variierenden RF-Amplituden, eine deutlich homogenere Verteilung erreicht.

4.3 MOLEKÜL-SELEKTIVE ANREGUNGEN

Bei überlappenden Signalen von unterschiedlichen Molekülen, wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, ist für eine genaue Quantifizierung des Signals eines Metaboliten seine selektive Anregung nötig. Gleichzeitig muss das unerwünschte überlappende Signal möglichst effektiv unterdrückt werden. Da es sich bei Signalen mehrerer Moleküle um verschiedene Spinsysteme handelt, die untereinander nicht gekoppelt sind, können sie in der Optimierung parallel behandelt werden. Dies bedeutet, dass für jedes Molekül eine eigene Zielfunktion definiert wird und anschließend insgesamt ein Puls optimiert wird, der simultan auf die unterschiedlichen Spinsysteme wirkt. Würden die verschiedenen Moleküle als ein einzelnes Spinsystem behandelt werden, so würde dieses Spinsystems in den meisten Fällen zu groß sein, so dass die Rechenzeiten für die Optimierung zu lang werden⁵. Für die hier benötigte Molekül-selektive Anregung wurde der Krotov-basierte Algorithmus erweitert, indem eine Modifikation der Zielfunktion vorgenommen wurde. Anstatt der Zielfunktion Φ in Gleichung (11) wird die Summe der Zielfunktionen $\sum_m \Phi_m$ für die verschiedenen Spinsysteme m verwendet. In der Optimierung wird dann die Zielfunktion jedes einzelnen Moleküls maximiert. Jedes Molekül m besitzt einen eigenen System-Hamiltonoperator \mathcal{H}_m sowie jeweils eigene Start- und Ziel-Dichteoperatoren $\rho_{0,m}$ und $\rho_{D,m}$ bzw. einen Zielpropagator $U_{D,m}$. Für die Berechnung eines robusten Pulses ergibt sich, zusammen mit den Konditionen aus Abschnitt 4.2, ein Satz von Propagatoren $U_{r,m}$ und Rückpropagatoren $B_{r,m}$, definiert nach den Gleichungen (17) bis (20). Insgesamt beinhaltet das zu optimierende Funktional für eine Berechnung eines robusten und Molekül-selektiven Pulses dann eine Summe über alle Moleküle m und alle Konditionen r für die RF-Feldstärke und Frequenz-Offsets:

$$J(\omega_k) = \sum_{r,m} \Phi_{r,m} - \lambda \int_0^T \sum_k \omega_k^2(t) dt.$$

Für die Aktualisierung der RF-Amplituden mit dem Krotov-basierten Algorithmus gilt für *State-to-State*-Optimierungen dann:

$$\begin{aligned} f_j(\omega'_j) &= 2\text{Re} \sum_m [\text{Sp} \{ (\exp(i\Delta t \sum_k \omega_{k,j-1} I_{k,m}) \\ &\quad \times \exp(-i\Delta t \sum_k \omega'_{k,j-1} I_{k,m}) - E) \sum_r A_{r,m} U'_{r,m,j-1} B_{r,m,j-1} A_{r,m}^\dagger \}] \\ &\quad - \Delta t \lambda \sum_k (\omega'_{k,j-1} - \omega_{k,j-1}) (\omega'_{k,j-1} + \omega_{k,j-1}). \end{aligned} \quad (24)$$

In dieser Arbeit wurde dieses Prinzip auf eine Probe mit den Metaboliten Laktat und Alanin angewendet. Der Zielmetabolit ist hierbei

⁵ OC-Berechnungen haben für Spinsysteme mit bis zu ca. acht bis zehn gekoppelten Spins noch realisierbare Rechenzeiten.

Laktat. Seine Methylgruppe soll selektiv angeregt werden. Gleichzeitig soll das gesamte Signal des Alaninmoleküls möglichst gut unterdrückt werden. Die speziell durchgeführten Pulsberechnungen werden in Kap. 5 genauer beschrieben. Das Prinzip der angewendeten Molekül-selektiven Anregung kann ebenfalls auf Mischungen von anderen Metaboliten, auch mit mehr als zwei Komponenten übertragen werden. Die Erfahrungen in dieser Arbeit mit der Konvergenz des Krotov-basierten Algorithmus für Molekül-selektive Anregungen haben gezeigt, dass die normierte Effizienz $\Phi = \frac{\text{Sp}(\rho_D \rho(T))}{\text{Sp}(\rho_D \rho_D)}$ bei *State-to-State*-Optimierungen für das erwünschte Molekül auf sehr gute Werte von bis zu 0,99 konvergiert. Die vollständige Unterdrückung der überlappenden Signale ist dagegen etwas schwieriger. Hier bleiben meist noch ca. 2 – 4 % Restsignal übrig.

4.4 UNIVERSELLE ROTATIONEN

Für den Fall, dass kein eindeutig definierter Start-Dichteoperator ρ_0 vorliegt, sondern viele verschiedene Zustände des Spinsystems korrekt transformiert werden müssen, ist die Optimierung eines UR-Pulses (s. Abschnitt 3.1) nötig. Durch ihn kann ein gewünschter Propagator U_D auf das Spinsystem angewendet werden. Im Vergleich zu einer *State-to-State*-Optimierung ist dies der allgemeinere Fall einer OC-Pulsoptimierung. Da die Beispiel-MATLAB-Implementierung in [54] nur einen einfachen Fall einer *State-to-State*-Transformation beinhaltet, wurde der Algorithmus für die Optimierung von UR-Pulsen erweitert. Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, kann die Zielfunktion in der folgenden Form geschrieben werden:

$$\Phi = |\text{Sp}(U_D^\dagger U(T))|^2.$$

Die Rückpropagatoren B werden nun wie folgt berechnet:

$$B = U_D^\dagger \text{Sp}(U_D^\dagger U(T)).$$

Da die Optimierung hier, verglichen mit den *State-to-State*-Berechnungen, für einen allgemeineren Fall erfolgt, sind diese Pulse generell etwas schwieriger zu optimieren. Die Pulsberechnungen in dieser Arbeit zeigten auch, dass die erzielten Effizienzen im Allgemeinen nicht so gute Werte erreichen wie die Effizienzen der *State-to-State*-Pulse die im Abschnitt 4.3 erwähnt werden. Bei einigen in dieser Arbeit optimierten Pulse ergaben sich sogar größere Probleme bei dem Konvergenzverhalten des Algorithmus. Dies lässt auf numerische Instabilitäten schließen. Weitere Details hierzu werden in Abschnitt 4.6 und in Kap. 5 thematisiert.

4.5 GEGLÄTTETE PULSFORMEN

RF-Pulse, die mit Optimal Control berechnet wurden, können stark modulierte „Rausch-ähnliche“ Amplitudenverläufe haben. Wenn die Verstärkung durch die Hardware nicht perfekt linear ist, führt dies zu Verzerrungen in der Pulsform. Dies verringert wiederum die Effizienz des Pulses. Das Problem kann deutlich reduziert werden, wenn die Pulse gezwungen werden so glatt wie möglich zu sein. Die Glätte ist jedoch durch andere Anforderungen limitiert, insbesondere durch das Hauptziel einer hohen Effizienz. Um glatte Pulse zu entwickeln, wird hier das Verfahren aus [54] angewendet und angepasst. In den Optimierungsalgorithmus wird ein Glättungs-Unterschritt eingebaut. In jeder Iteration werden die Pulsamplituden Fourier-transformiert, hohe Frequenzkomponenten werden zu Null gesetzt und anschließend wird durch eine inverse Fourier-Transformation eine geglättete Pulsform hergestellt. Die Glättung ist also in den Algorithmus integriert und geschieht nicht erst am Ende der Optimierung. Aus den oben genannten Gründen ist es ebenfalls wichtig, dass die Amplituden zu Beginn und am Ende des Pulses klein sind, damit transiente Effekte beim Ein- und Ausschalten des RF-Feldes möglichst gering sind. Mit diesem Verfahren können relativ glatte Pulse berechnet werden, deren experimentelles Verhalten in guter Übereinstimmung dem entspricht, was von der Simulation vorhergesagt wird. Zusätzlich erhält man so Pulse mit geringerer Gesamtenergie im Vergleich zu Pulsen ohne extra Glättung. Dies bedeutet eine geringe SAR-Belastung, was für *in vivo* Anwendungen sehr wichtig ist.

Ein Beispiel für die Optimierung von RF-Pulsen mit glattem Amplitudenverlauf ist in Abb. 10 gezeigt. Es handelt sich bei allen drei Unterabbildungen um eine *State-to-State*-Optimierung für einen ungekoppelten Spin ($I_z \rightarrow I_y$). Der Puls soll eine robuste Anregung im Bereich von Frequenz-Offsets $\Delta = \pm 7$ Hz und für ± 20 % variierende RF-Amplituden ermöglichen. Die Anforderungen an den Puls sind in allen drei Rechnungen dieselben und es ergeben sich ähnliche Effizienzen $> 0,98$ der Pulse. Der Unterschied liegt im Vorgehen für die Glättung der Amplituden. In a) wurde keine Glättung benutzt. In b) wurde die Pulsform geglättet, aber keine Bedingung an die Amplituden zu Beginn und am Ende des Pulses gestellt. In c) wurden die Amplituden ebenfalls geglättet und zusätzlich gefordert, dass sie am Anfang und Ende des Pulses möglichst gering sind. Wie in der Abbildung zu sehen, lassen sich mit dem angewendeten Verfahren deutlich glattere Pulsformen berechnen, die zudem niedrigere SAR-Werte besitzen als die nicht geglätteten Pulse. Die glatten Pulsformen zeigen außerdem eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen experimentellen Tests und simulierten Daten (z. B. bei RF-Profilen, wo die Effizienz des Pulses gegen die Einstellung der RF-Amplitude aufge-

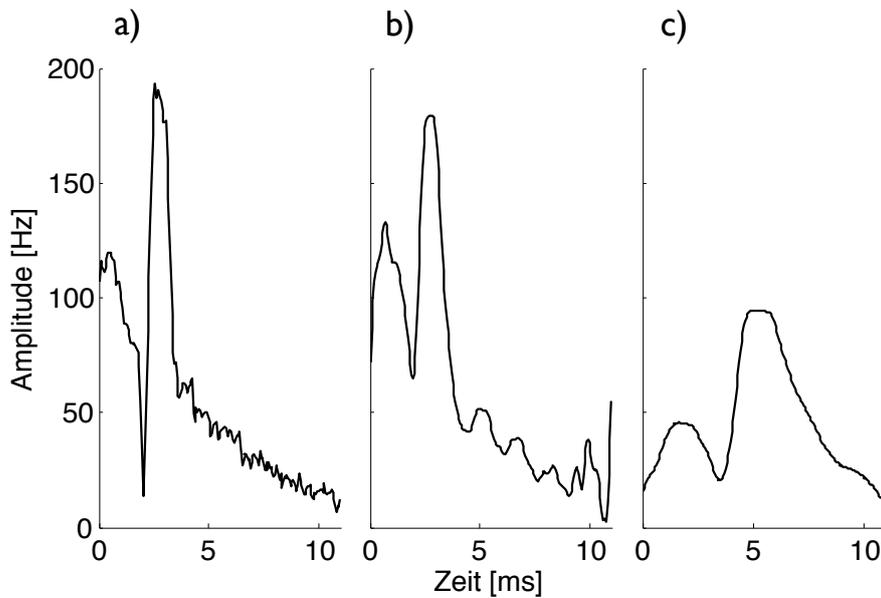


Abbildung 10: Effekt der in den Optimierungsalgorithmus inkorporierten Glättung der Pulsform. a) Optimierung ohne Glättung, b) mit Glättung des Amplitudenverlaufs aber ohne die Forderung, dass die Amplituden zu Beginn und am Ende des Pulses möglichst gering sind und c) Glättung der Pulsform inklusive der Forderung möglichst geringer Amplituden am Anfang und Ende des Pulses.

tragen wird). Bei nicht geglätteten Pulsen erhält man hier teils starke Abweichungen zwischen Simulation und Experiment.

4.6 KONVERGENZVERHALTEN DES ALGORITHMUS

Das Ziel der Optimierung ist es, einen Puls zu erhalten, der den in der Optimierung gestellten Anforderungen möglichst gut entspricht. Ein Maß hierfür ist die Effizienz, definiert nach Gleichung (12) und (13). Für einen guten Puls wird die Konvergenz zu einer guten Effizienz benötigt. Der normierte Wert der Effizienz sollte möglichst nahe bei 1,0 liegen. Dieser Wert wird in der Praxis nie ganz erreicht, ein Wert von 0,99 ist daher z. B. ein sehr guter Wert und ist je nach Anwendung realistisch. Letztendlich ist jedoch jede RF-Pulsoptimierung immer ein Kompromiss aus Größen wie der Gesamteffizienz des Pulses, den einzelnen Teileffizienzen (z. B. die Effizienzen für die verschiedenen Moleküle Φ_m , s. Abschnitt 4.3), dem SAR-Wert bzw. der maximalen RF-Amplitude oder der Pulslänge usw. Diese Ziele können dabei unterschiedlich gewichtet werden. Der genaue Wert der vom RF-Puls erreichten Effizienz hängt natürlich mit den an ihn gestellten Anforderungen zusammen.

In Abb. 11 a) ist der typische Verlauf der Konvergenz bei Verwendung eines Krotov-basierten Algorithmus gezeigt. Zu Beginn der Op-

timierung steigt die Effizienz sehr schnell, in den späteren Iterationen konvergiert die Rechnung dagegen langsamer zum optimalen Wert. Die Konvergenz ist außerdem relativ unabhängig von der Form des Startpulses. Mit einem anderen Startpuls ergibt sich ein sehr ähnlicher Verlauf. Die in Abb. 11 a) gezeigten Daten stammen von einer Optimierung eines robusten *State-to-State*-Pulses für das System Laktat/Alanin, wie in Abschnitt 4.2 und 4.3 beschrieben. Die Rechen-dauer betrug hier ca. 30 Stunden⁶ und die Effizienz hat nach 10 000 Iterationen einen Wert von 0,991. In einigen Fällen verläuft die Konvergenz jedoch deutlich schlechter und hat nicht den in Abb. 11 a) gezeigten Verlauf. Ein Beispiel hierfür aus den Pulsberechnungen in dieser Arbeit ist in Abb. 11 b) dargestellt. Es handelt sich um eine Optimierung eines robusten UR-Pulses für das System Laktat/Alanin. Man erkennt, dass die Konvergenz nicht streng monoton verläuft, wie in [54] beschrieben, und die Form des Effizienzverlaufes sich auch von der Form in a) unterscheidet. Nach ca. 20 Stunden und 7 000 Iterationen hat die Gesamteffizienz nur einen Wert von 0,776. Eine bessere Effizienz lässt sich auch nach weiteren Iterationen nicht erreichen. Sie scheint gegen einen Wert in der Nähe von 0,777 zu konvergieren. Eine leichte Modifikation in den Anforderungen an den Puls erlaubt jedoch die Konvergenz zu einer deutlich besseren Effizienz (Details s. u.). Der Grund hierfür scheinen numerische Instabilitäten im Algorithmus zu sein, die auch in [56, 54, 61] für bestimmte Situationen erwähnt werden und laut [56] noch nicht ganz verstanden sind.

Generell lässt sich sagen, dass die Optimierungen von *State-to-State*-Pulsen in dieser Arbeit meist gute Konvergenzeigenschaften hatten und Effizienzen von $> 0,99$ erreicht wurden. Problematischer erwiesen sich die Optimierungen einiger UR-Pulse. Die oben und in Abb. 11 b) exemplarisch beschriebenen numerischen Instabilitäten führten dazu, dass Optimierungen, wie z. B. in Abb. 11 b), abgebrochen werden mussten und ein neuer Versuch mit anderen Parametern gestartet werden musste. Dieses Vorgehen ist im Einzelnen sehr zeitintensiv, da es oft nicht nach den ersten Iterationen, sondern erst viel später sichtbar ist, wenn kein guter Wert für die Effizienz erreicht wird.

Die Parameter des Algorithmus, die die Konvergenz und das Erreichen einer guten Effizienz hauptsächlich beeinflussen sind der Gewichtungsfaktor λ in Gleichung (11), die Pulsdauer, die Länge eines Segmentes und die Anzahl und Lage der Konditionen für robuste Pulse. Daneben wirken sich aber z. B. auch die Bedingungen für die Glättung der Pulse auf die Konvergenz aus. Damit sind also mehrere „Stellschrauben“ auf ihren optimalen Wert einzustellen, wobei nicht immer einfach zu erkennen ist ob und wie sie voneinander abhängen. Wenn der Algorithmus zudem sehr sensibel auf die Einstellung man-

⁶ Gerechnet mit einem MacBook mit 2,26 GHz Prozessorleistung, 2 Kernen und 4 GB Arbeitsspeicher.

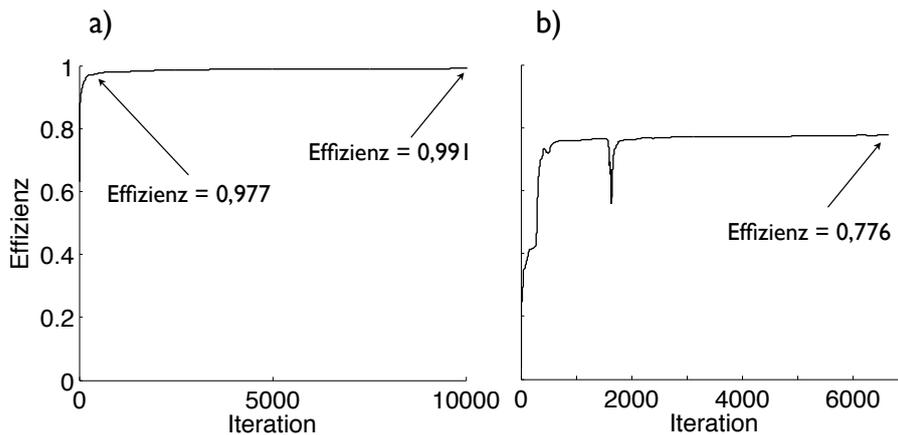


Abbildung 11: Verschiedene Konvergenzverläufe bei Verwendung des Krotov-basierten Algorithmus aus [54]. a) Typischer Verlauf der Konvergenz für Krotov-basierte Optimierungen mit schnellem Anstieg der Effizienz in den ersten Iterationen und langsamerer Konvergenz in den späteren Iterationen. b) Beispiel für eine nicht erfolgreiche Optimierung aufgrund numerischer Instabilitäten und Konvergenz zu einem lokalen Maximum.

cher Parameter reagiert, ist es umso schwieriger diese systematisch zu untersuchen. Dies wirkt sich jedoch v. a. im Fall von numerischen Instabilitäten erschwerend aus.

Bei einer Konvergenz zu einer zu geringen Effizienz, kann zunächst versucht werden, den Gewichtungsfaktor λ etwas kleiner zu wählen. Ein zu kleiner Wert für λ erwies sich hier jedoch oft als problematisch. λ sollte mindestens ein kleines Vielfaches der Segmentlänge Δt sein, wie auch in [56] erwähnt wird. Falls dies die Konvergenz nicht bessert, können andere Parameter variiert werden. Beispielsweise kann der Bereich, für den der Puls robust sein soll, kleiner gemacht werden. Wenn hierdurch auch kein Erfolg erzielt wurde, wurden in den Pulsberechnungen in dieser Arbeit die Zielpropagatoren leicht abgeändert, was in einigen Fällen einen deutlichen Effekt hatte. Ein Beispiel ist der in Abschnitt 5.2.3 näher beschriebene Puls P_2 . Er soll eine 90° -Rotation des Laktat-Methin-Spins um die x -Achse implementieren und auf die Laktat-Methyl-Spins sowie auf das Alanin-Molekül keine Wirkung haben. Für diese Anforderungen gelang es nicht eine Konvergenz zu Effizienzen $> 0,8$ zu erzielen (ähnlich zu Abb. 11 b)). Mit der Modifikation, dass auf die Alanin-Spins nicht der Einheitsoperator, sondern ein 180° -Puls wirken soll, war dagegen eine Konvergenz zu einer Gesamteffizienz von $> 0,95$ möglich und es zeigten sich in der Simulation deutlich bessere Teileffizienzen für die Laktat-Spins (vgl. Kap. 5). Auch bei anderen UR-Pulsberechnungen wurde beobachtet, dass die Konvergenz scheinbar problematischer ist, wenn die Zielpropagatoren viele Nullen enthalten, als wenn mehr Einträge im Zielpropagator nicht Null sind.

Wie in Kap. 3 erwähnt, besitzt der Krotov-basierte Algorithmus in seiner allgemeinen Formulierung, wie in [56, 61] beschrieben, mehr Parameter als der GRAPE-Algorithmus. Die zusätzlichen Parameter δ und η können dort verwendet werden, um das numerische Verhalten des Algorithmus zu steuern. In [56] werden Untersuchungen zum numerischen Verhalten und der Konvergenz des Algorithmus präsentiert. Es zeigt sich, dass das Verhalten des Algorithmus teils stark von den genauen Einstellungen dieser zusätzlichen Parameter abhängt. Die hier verwendete Variante des Algorithmus ist dagegen ein Spezialfall für die Werte $\delta = 1$ und $\eta = 0$. Die Verwendung einer Version mit festen Werten für δ und η könnte der Grund sein, warum in dieser Arbeit in einigen Fällen Probleme bei der Optimierung auftraten. Der genaue Einfluss der Parameter δ und η in der verallgemeinerten Version sollte in zukünftigen Arbeiten untersucht werden. Mit der allgemeineren Formulierung des Krotov-basierten Algorithmus könnte in einigen Fällen eine bessere Konvergenz erreicht werden. Gleichzeitig müssten dann jedoch mehr Parameter vor der Optimierung auf einen optimalen Wert eingestellt werden. Man müsste quasi eine Optimierung der Optimierung durchführen.

ROBUSTE SELEKTIVE ANREGUNG VON METABOLITENSIGNALEN

Eine selektive Anregung von Metabolitensignalen ist, wie in Kap. 2 erwähnt, insbesondere bei schwachen und überlappenden Signalen zur eindeutigen Quantifizierung notwendig. Ein prominentes Beispiel für eine solche Situation ist das Laktatmethylsignal, das *in vivo* bei 1,31 ppm von einem breiten Lipidsignal überdeckt wird. In diesem Kapitel wird eine Multiquantenfilter-Sequenz verwendet, um die Signale von gekoppelten Spins (hier die Laktatmethylspins) von den Signalen nicht gekoppelter Spins, wie z. B. Wasser oder Lipide, zu unterscheiden. Der hier angewendete Multiquantenfilter ist die Pulssequenz SSeI-MQC (*Selective Multiple Quantum Coherence Transfer*), die von He et al. [28] entwickelt wurde. Das Grundprinzip der selektiven Anregung mit Multiquantenfiltern ist in Kapitel 2 beschrieben. Ein Problem dieser Art von Sequenzen ist, dass sie sich bei Anwendung in inhomogenen B_0 - und B_1 -Feldern sehr unrobust verhalten. Als Folge ist die Amplitude des erwünschten Signals in inhomogenen Feldern stark verringert im Vergleich zu idealen Feldern. Gleichzeitig funktioniert die Unterdrückung unerwünschter Komponenten nicht optimal. Relativ große Inhomogenitäten im B_0 - und B_1 -Feld sind jedoch bei MRI-Geräten und bei *in vivo* Messungen unvermeidbar. Insbesondere B_1 -Inhomogenitäten zählen in der Hochfeld-MRI¹, aber auch bei klinisch verwendeten Feldstärken², derzeit zu den größten Problemen bei *in vivo* Messungen [65]. Die starke Abnahme der Effizienz von MQ-Filtern in inhomogenen B_1 -Feldern ist bekannt und wird in der Literatur beschrieben [20, 28]. Besonders während der Evolutionszeit, in der Doppelquantenkohärenzen vorliegen und sich entwickeln, haben nicht-ideale RF-Pulse einen großen Einfluss auf das Ergebnis der Sequenz. Die Doppelquantenkohärenzen sind besonders empfindlich gegenüber den Nicht-Idealitäten. Sie reagieren stärker auf nicht-ideale Flipwinkel oder nicht-resonante RF-Pulse. Da die B_1 - und B_0 -Inhomogenitäten in MRI-Geräten und bei *in vivo* Messungen deutlich größer sind als bei NMR-Messungen, kann die schlechte Effizienz der MQ-Filter dazu führen, dass z. B. Laktat-Editierung in größeren Volumina mit stärkeren Feldinhomogenitäten und für kleine Laktatkonzentrationen nicht mehr möglich ist. Ein weiteres Problem stellt die Koanregung von anderen, hier unerwünschten Metaboliten mit Signalen im gleichen Frequenzbereich, wie z.B. Alanin oder Threonin, dar. Eine verlässliche Quantifizierung des Laktatgehaltes wird

¹ Als Hochfeld bezeichnet man in der MRI B_0 -Feldstärken ab ca. 7 T.

² In Kliniken werden meist Feldstärken von 1,5 oder 3 T verwendet.

so erschwert. Als Konsequenz davon werden Multiquantenfilter zur Vermeidung dieser Probleme bisher meist nur in kleinen Volumina und in möglichst homogenen B_1 - und B_0 -Feldern benutzt. Eine homogenere Feldverteilung liegt für *in vivo* Messungen beispielsweise im Gehirn vor. Im Gegensatz dazu sind die Felder in Bereichen mit Organen oder in der Nähe von Luft-gefüllten Bereichen eher inhomogener. In der Arbeit von Melkus et al. [41] wird z. B. eine *in vivo* Laktat-Editierung mit der Sequenz SSEL-MQC in einem kleinen Volumen unter Verwendung eines kleinen *Birdcage*-Resonators mit einem Durchmesser von 38 mm an Mäusen angewendet.

In diesem Kapitel wird beschrieben wie durch die Verwendung optimierter RF-Pulsformen die Effizienz der spektralen Editierungsmethode deutlich verbessert werden kann. Es wird eine Methode entwickelt und implementiert, die robust ist gegenüber inhomogenen Feldern. Sie erreicht eine selektive Anregung des Zielmetaboliten über einen relevanten Bereich von Feldstärken mit einem minimalen Signalverlust. Gleichzeitig soll eine Koeditierung der Signale von unerwünschten Molekülen verhindert werden und die Pulse in der Sequenz sollen möglichst geringe SAR-Werte aufweisen.

In dieser Arbeit werden Laktat und Alanin als Beispielsystem verwendet. Laktat ist hier der Zielmetabolit und Alanin soll unterdrückt werden. In medizinischen Anwendungen kann Alanin, ähnlich wie Laktat, für bestimmte Fragestellungen (z. B. in Tumoruntersuchungen) ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Die hier präsentierte Methode kann daher genauso auf die selektive Anregung von Alanin und Unterdrückung von Laktat oder auf andere Metabolitenkombinationen angewendet werden.

5.1 PULSSEQUENZ

Die Untersuchung der Effizienz von Multiquantenfiltern zur selektiven Anregung von Metabolitensignalen in inhomogenen B_1 - und B_0 -Feldern wird in dieser Arbeit am Beispiel der Sequenz SSEL-MQC durchgeführt. Diese Sequenz wurde ursprünglich für die selektive Laktatanregung entwickelt [28], ist aber seitdem auch erfolgreich für andere Metaboliten angewendet worden (s. z. B. [66, 67, 68]). Die Pulssequenz ist in Abb. 12 dargestellt. Sie ermöglicht in einer Aufnahme eine selektive Anregung der Laktatmethylspins und unterdrückt gleichzeitig alle Signale von Spins mit einem anderen Kopplungsmuster. Besonders die, in lebendem Gewebe vorkommenden, großen Signalbeiträge von Wasser und Lipiden werden sehr effizient unterdrückt.

Wie in Abb. 12 gezeigt, werden in dieser Variante eines Multiquantenfilters Frequenz-selektive Pulse benutzt, um die Methyl- und Methingruppen des Laktatmoleküls anzuregen. Die Sequenz besteht aus drei Abschnitten. In der *Präparationszeit* regt der erste 90° -Puls

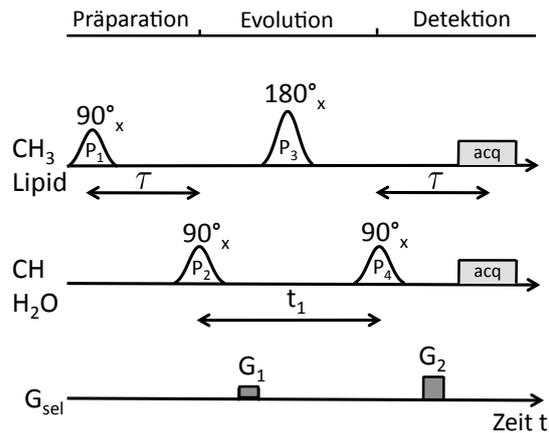


Abbildung 12: Pulssequenz SSel-MQC [28]. Die Pulse P_1 und P_3 in der oberen Reihe regen die Laktatmethylgruppe und Lipid Resonanzen bei 1,3 ppm selektiv an. P_2 und P_4 sind selektiv für Frequenzen bei 4,1 ppm (Laktatmethingruppe und Wasser). Die relativen Amplituden der Selektionsgradienten G_{sel} sind $G_1 : G_2 = 1 : 2$. „acq“ (engl.: *acquisition*) steht für die Datenaufnahme.

P_1 Einquantenkohärenzen der Laktatmethylspins an. Sie entwickeln sich während der Zeit $\tau = \frac{1}{2J}$ unter dem Einfluss der chemischen Verschiebung und der J -Kopplung. $J = 6.9$ Hz ist die Kopplungskonstante der J -Kopplung zwischen den Laktatmethyl- und Methinspins. Nach der Zeit τ ist die Antiphasenmagnetisierung der Laktatmethylspins maximal und der 90° -Puls P_2 formt diese zu Doppel- und Nullquantenkohärenzen um. Diese Transformation geschieht nur für gekoppelte Spins, die von den beiden selektiven Pulsen P_1 und P_2 angeregt wurden. Während der folgenden *Evolutionzeit* wird die chemische Verschiebung der Methylspins sowie die J -Kopplung von dem 180° -Puls P_3 refokussiert. Der Gradientenpuls G_1 fügt den Kohärenzen eine Phase zu, die proportional zu ihrer Kohärenzordnung ist. Mit dem letzten 90° -Puls P_4 beginnt die *Detektionszeit*. Er wandelt die Doppelquantenkohärenzen wieder in Einquantenkohärenzen um. Der folgende Gradientenpuls G_2 besitzt die doppelte Fläche von G_1 und refokussiert daher genau die Spins, die während der *Evolutionzeit* als Doppelquantenkohärenz vorlagen und von G_1 über ihre Phase markiert wurden. Alle anderen möglichen Signalbeiträge werden gleichzeitig dephasiert.

5.2 PULSOPTIMIERUNG

5.2.1 Ziele

Die in Abschnitt 5.1 beschriebene Sequenz SSel-MQC soll nun durch den Einbau von optimierten Pulsen in ihrer Effizienz verbessert wer-

den. Im Folgenden wird ihre ideale Funktionsweise mit Hilfe von Produktoperatoren [69] berechnet. Ausgangspunkt ist zu Beginn der Sequenz das thermische Gleichgewicht. Der Dichteoperator für die Laktatspins lautet

$$\rho_0 = I_z + F_z, \quad (25)$$

wobei $I_z = I_{1z}$ den Spin der Methingruppe und $F_z = I_{2z} + I_{3z} + I_{4z}$ die drei Spins der Methylgruppe von Laktat beschreiben. Bei idealen RF-Pulsen regt der erste CH_3 -selektive 90° -Puls P_1 y -Magnetisierung der Methylspins an:

$$\rho_1 = I_z - F_y. \quad (26)$$

In der folgenden Zeit $\tau = \frac{1}{2J}$ wird Antiphasenmagnetisierung erzeugt, so dass der Dichteoperator am Ende der Zeit τ

$$\rho_2 = I_z + 2I_z F_x \quad (27)$$

lautet. Hierbei wird ein Referenzsystem verwendet, in dem die Methinspins von Laktat resonant sind. Daher muss keine Entwicklung unter chemischer Verschiebung für sie berechnet werden. Die chemische Verschiebung der CH_3 -Spins wird später von dem 180° -Puls P_3 refokussiert und kann daher in ρ_2 vernachlässigt werden. Der folgende Puls P_2 transformiert die Kohärenzen der Methinspins des Laktats. Er regt einerseits Einquantenkohärenzen der Methinspins an und erzeugt Null- und Doppelquantenkohärenzen in

$$\rho_3 = -I_y - 2I_y F_x = -I_y + \frac{1}{2i}(I^- F^- - I^+ F^+ - I^+ F^- + I^- F^+). \quad (28)$$

Die ersten beiden Terme in der Klammer repräsentieren Doppelquantenkohärenzen, die letzten beiden Terme sind die Nullquantenkohärenzen. Während der Zeit t_1 lässt der Selektionsgradient G_1 alle Kohärenzen entsprechend ihrer Kohärenzordnung dephasieren. Durch den zweiten Selektionsgradienten G_2 werden jedoch nur die Einquantenkohärenzen, die während t_1 als Doppelquantenkohärenzen vorlagen, wieder refokussiert, alle anderen Kohärenzwege werden dephasieren. Der Ein-Spin-Term I_y in ρ_3 kann den Filter also nicht passieren und wird daher hier nicht weiter beachtet. Der selektive 180° -Puls P_3 refokussiert J -Kopplungen und die chemische Verschiebung der Methylspins während t_1 . Der letzte Pulse P_4 wandelt die Doppelquantenkohärenzen wieder in Antiphasenmagnetisierung der CH_3 -Spins um:

$$\rho_4 = -2I_z F_x.$$

In einem ideal homogenen B_0 -Feld refokussiert die Magnetisierung nach einer weiteren Wartezeit τ zu

$$\rho_5 = -0,5 F_y.$$

Der Faktor 0,5 ergibt sich dadurch, dass durch die Wahl der Selektionsgradienten nur einer von zwei möglichen Kohärenzwegen refokussiert wird. Zu diesem Zeitpunkt startet die Akquisition der Daten und 50 % des maximal möglichen Laktatsignals werden detektiert.

Die beschriebene Berechnung wurde unter der Annahme durchgeführt, dass ideale experimentelle Bedingungen vorliegen. In der Realität gibt es jedoch immer Abweichungen von diesem idealen Verhalten. Die in der NMR-Spektroskopie benötigten B_0 - und B_1 -Felder weisen z. B. immer eine gewisse Inhomogenität auf. Bei hochauflösenden NMR-Spektrometern, wie das in dieser Arbeit verwendete 500 MHz-Bruker-Gerät, sind diese Nicht-Idealitäten relativ gering ausgeprägt. In Ganzkörper-MRI-Geräten und speziell im Hochfeld dagegen sind die Inhomogenitäten aufgrund der größeren Probenvolumina deutlich stärker ausgeprägt. Einige Folgen von inhomogenen B_0 - und B_1 -Feldern sind z. B.: Durch die Inhomogenitäten des B_1 -Feldes weichen die RF-Pulse von ihrem idealen Verhalten ab. Besonders die Amplitude des RF-Feldes ist inhomogen, weshalb die Flipwinkel der Spins über das angeregte Volumen variieren (s. Abb. 9 in Abschnitt 4.2). Dieser Effekt ist in der Hochfeld-MRI besonders stark ausgeprägt, da dort die Wellenlänge des RF-Feldes in der gleichen Größenordnung liegt wie die Abmessungen der zu untersuchenden Objekte. Daraus resultierende Interferenzen können daher Signalauslöschungen erzeugen. Inhomogenitäten des B_0 -Feldes führen dagegen zu einer Verteilung der Resonanzfrequenzen. Diese Nicht-Idealitäten erzeugen zusätzliche Terme, die in den Dichteoperatoren ρ_i ($i = 2, \dots, 5$) nicht berücksichtigt wurden. Nicht-ideal selektive Pulse regen beispielsweise auch die Methylgruppe von Alanin an, wodurch ähnliche Signale, wie die der Laktatmethylgruppe entstehen. Im Fall eines inhomogenen B_1 -Feldes erzeugt ein 90° -Puls, der auf z -Magnetisierung I_z angewendet wird, nicht nur y -Magnetisierung, sondern auch etwas z -Magnetisierung, die nicht vom MQ-Filter unterdrückt wird. Durch die Verwendung von *Optimal Control* (OC) können Pulse berechnet werden, die eine robustere Unterdrückung dieser unerwünschten Signalkomponenten erreichen.

Im Folgenden soll die OC-Theorie genutzt werden, um Pulse zu entwickeln, die robust gegenüber experimentellen Nicht-Idealitäten sind. Die erwünschten Transformationen werden für Laktat implementiert und die unerwünschten Signalbeiträge von Alanin gleichzeitig unterdrückt. Da die Startbedingungen der Sequenz durch das thermische Gleichgewicht sehr gut definiert sind, kann der Anregungspuls P_1 als *State-to-State*-Transfer implementiert werden. Er transformiert den Zustand des thermischen Gleichgewichtes zu dem Zielzustand, hier y -Magnetisierung der Laktatmethylgruppe. Zum Zeitpunkt der Pulse P_2 , P_3 und P_4 enthält das Spinsystem jedoch Multispinterme, die alle korrekt durch die Pulse transformiert werden müssen. Es befindet sich zu diesen Zeitpunkten nicht mehr in einem

klar definierten Startzustand. Hier ist es daher notwendig, Pulse zu verwenden, die die korrekte unitäre Transformation der Spins durchführen. Diese werden mit Hilfe von UR-Pulsen implementiert. Alle vier Pulse wurden für gekoppelte Spins optimiert, d. h. das gesamte Spinsystem der Moleküle, inklusive der J -Kopplungen, wurde mit in die Berechnungen einbezogen.

5.2.2 Anregungspuls

Der erste 90° -Puls kann als *State-to-State*-Transformation implementiert werden. Für die Optimierung werden zwei Startdichteoperatoren für Laktat und Alanin definiert:

$$\rho_{0,Mol} = I_{z,Mol} + F_{z,Mol},$$

mit Mol = Lac, Ala.

Die erwünschten Zieloperatoren für einen idealen Laktat- CH_3 -selektiven 90° -Puls sind:

$$\rho_{D,Lac} = I_{z,Lac} - F_{y,Lac}$$

$$\rho_{D,Ala} = I_{z,Ala} + F_{z,Ala}.$$

Für die Optimierung der Pulse wurden die folgenden drei Ziele implementiert:

1. Maximierung des Überlapps zwischen den erreichten Zieloperatoren und den erwünschten Zieloperatoren.
2. Minimierung unerwünschter Komponenten (insbesondere transversale Magnetisierung I_x und I_y der Laktatmethingruppe sowie Alanin)
3. Minimierung der Pulsenergie durch Minimierung des Ausdrucks $\int_0^T \sum_k \omega_k^2(t) dt$.

Der Überlapp zwischen dem realen Zustand und dem erwünschten Zustand des Spinsystems kann über die normierte Effizienz

$$\Phi_{Mol} = \frac{\text{Sp}(\rho_{D,Mol} \rho_{Mol}(T))}{\text{Sp}(\rho_{D,Mol} \rho_{D,Mol})}, \quad (29)$$

berechnet werden. $\rho_{Mol}(T)$ ist hier der reale Zustand des Spinsystems des jeweiligen Moleküls am Ende des Pulses mit der Länge T .

5.2.3 Universelle Rotationen

Die Pulse P_2 , P_3 und P_4 wurden als UR-Pulse optimiert. In der Sequenz SSel-MQC führen P_2 und P_4 $(\pi/2)_x$ -Rotationen der CH-Protonen

von Laktat durch³. Gleichzeitig sollen sie das Alaninsignal unterdrücken, indem sie die Alaninspins nicht anregen. Dies kann erreicht werden, indem die Pulse entweder als Einheitsoperator $\mathbf{1}$ auf die Alaninspins wirken oder, indem sie diese genau invertieren. Da bei der Implementierung der zweiten Variante eine bessere Konvergenz im Optimierungsprozess beobachtet wurde, wurde sie hier verwendet. Die Zielpropagatoren für P_2 sind daher

$$\begin{aligned} U_{D,Lac}(P_2) &= \exp(-i\frac{\pi}{2}I_{x,Lac}) \\ U_{D,Ala}(P_2) &= \exp(-i\pi(I_{x,Ala} + F_{x,Ala})). \end{aligned}$$

Der 180° -Puls P_3 soll die Laktatmethylspins refokussieren. Auch hier kann die Unterdrückung der Alaninsignale verbessert werden, indem gefordert wird, dass der Puls nicht auf die Alaninspins wirkt. Die verwendeten Zielpropagatoren für die Optimierung von P_3 sind daher

$$\begin{aligned} U_{D,Lac}(P_3) &= \exp(-i\pi F_{x,Lac}) \\ U_{D,Ala}(P_3) &= \mathbf{1}. \end{aligned}$$

Die Effizienz der universellen Rotation kann über den Überlapp von $U_{D,Mol}^\dagger$ und $U_{Mol}(T)$

$$\Phi_{Mol} = \frac{|\text{Sp}(U_{D,Mol}^\dagger U_{Mol}(T))|^2}{|\text{Sp}(U_{D,Mol}^\dagger U_{Mol}(T))|^2}, \quad (30)$$

berechnet werden. $U_{Mol}(T)$ ist der resultierende Propagator des optimierten Pulses für das jeweilige molekulare Subsystem.

5.2.4 Robustheit

Ein Hauptziel der in diesem Kapitel vorgestellten Arbeiten ist es, das Verhalten der gesamten Pulssequenz SSeI-MQC robust zu machen: Sie soll auch bei experimentellen Nicht-Idealitäten eine gute Effizienz erzielen. Insbesondere soll sie möglichst gut in inhomogenen B_0 - und B_1 -Feldern funktionieren. Um dieses Ziel zu erreichen, werden optimierte, robuste RF-Pulse verwendet. In der Optimierung der Pulse wurde daher der relevante Parameterbereich der variierenden experimentellen Größen mit einbezogen. Die Pulse wurden so optimiert, dass sie über dem gesamten relevanten Bereich eine möglichst hohe Effizienz erreichen. Die Effizienz (Überlapp Φ_{Mol}) wurde an verschiedenen Punkten des Parameterbereichs ausgewertet und die resultierenden Effizienzen wurden addiert (s. Abschnitt 4.2). Für

³ Da es sich bei P_2 und P_4 um Pulse mit denselben Anforderungen handelt, wurde für sie nur ein Puls (im Folgenden P_2 genannt) optimiert.

die Pulse P_1 bis P_3 wurde ein Bereich von $\pm 20\%$ der nominellen B_1 -Amplitude gewählt. Dies ist deutlich größer, als für das hier verwendete NMR-Spektrometer benötigt wird. Für typische Anwendungen in der Hochfeld-MRI ist dies, je nach Größe der zu untersuchenden Region, ein realistischer Wert. Bei größeren Regionen in der Probe muss je nach Stärke der Inhomogenitäten ein größerer robuster Bereich gewählt werden. Für Pulse für die hier implementierten NMR-Anwendungen, die robust gegenüber B_0 -Inhomogenitäten sind, wurde für die Frequenzverschiebungen ein Bereich von $\Delta = \pm 7\text{ Hz}$ eingestellt. Dieser Wert wurde gewählt, damit die Pulse immer noch selektiv sind, aber trotzdem robust über einen Bereich von B_0 -Offsets.

5.2.5 Pulsoptimierung mit Hilfe der OC-Theorie

Die Optimierung der in diesem Kapitel verwendeten RF-Pulse wurde mit Hilfe von OC-Methoden durchgeführt, die in Kapitel 3 und 4 beschrieben wurden. Für die Berechnung robuster, selektiver Pulse wurde die Optimierung von Pulsen, die gleichzeitig auf verschiedene Spinsysteme wirken, wie in Abschnitt 4.3 beschrieben, implementiert. Zusätzlich wurden die selektiven Pulse nach dem in Abschnitt 4.2 beschriebenen Verfahren für den oben angegebenen Bereich der Parameter B_0 -Offset und RF-Amplitude optimiert. Außerdem wurde eine Glättung der Pulsformen in der Optimierung angewendet und angepasst (s. Abschnitt 4.5). Die Optimierungen der Pulse P_1 , P_2 und P_3 erfolgten zum einen für die Anwendung an dem Hochauflösungs-Bruker-NMR-Spektrometer (11,7 T) und zum anderen für die Anwendung an dem 7 T-MRI-Gerät. Die Pulse für die NMR-Anwendungen wurden in dieser Arbeit experimentell untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abschnitten 5.3.2 bis 5.4.2 zusammengefasst. Die Pulse für die analoge Implementierung der Ssel-MQC-Sequenz mit optimierten Pulsen an dem MRI-Gerät wurden hier für zukünftige experimentelle Tests optimiert. Details zu Pulsparametern und Unterschiede der Berechnungen für die NMR- und MRS-Anwendungen werden in den Abschnitten 5.3.2 und 5.3.3 erläutert.

Die Amplituden- und Phasenverläufe der drei RF-Pulse P_1 , P_2 und P_3 für die NMR-Anwendungen sind in Abb. 13 dargestellt. Der Puls P_4 in der Sequenz Ssel-MQC in Abb. 12 entspricht dem Puls P_2 und muss daher nicht zusätzlich optimiert werden. Die sich ergebenden Pulse haben relativ glatte Amplituden- und Phasenverläufe. Ihr experimentelles Verhalten entspricht daher weitgehend dem theoretisch simulierten Verhalten, wie im Folgenden gezeigt wird. Zusätzlich wurde durch die Glättung der Pulse erreicht, dass die Pulse eine geringere Gesamtenergie besitzen als Pulse mit weniger glatten Amplitudenverläufen.

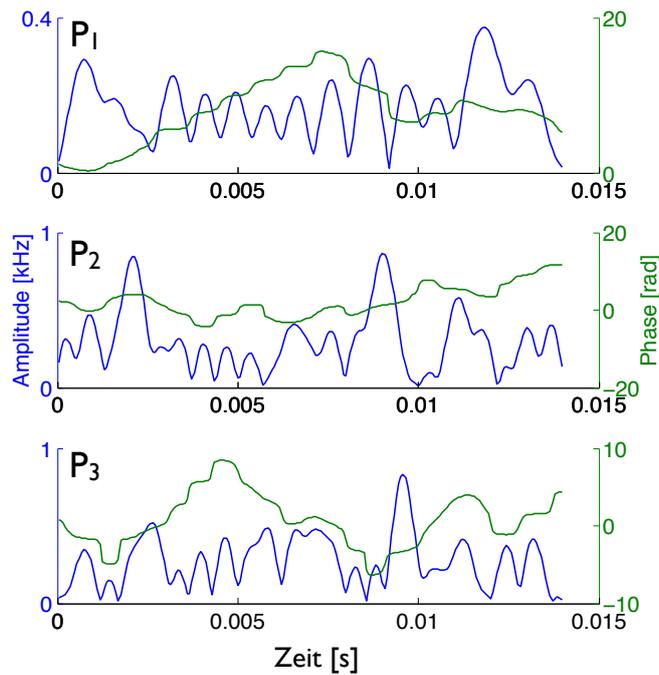


Abbildung 13: Pulsformen der optimierten RF-Pulse P_1 , P_2 und P_3 für die Implementierung der Sequenz SSeI-MQC an dem Bruker-NMR-Spektrometer.

5.3 IMPLEMENTIERUNG UND PULSEFFIZIENZ

5.3.1 Experimenteller Aufbau

Die Effizienz und Robustheit der optimierten Pulse P_1 , P_2 und P_3 wurden mit MATLAB simuliert und mit Experimenten verifiziert. Für die experimentellen Tests wurden in diesem Kapitel NMR-Proben verwendet, die die Metaboliten Laktat und Alanin sowie Lipid in einer $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ -Mischung⁴ enthielten. Laktat und Alanin besitzen ein ähnliches Spinsystem und erzeugen daher sehr ähnliche NMR-Spektren. Aus diesem Grund regt eine Standard Laktat-Editierungssequenz in der Regel nicht nur Laktat, sondern auch einen großen Teil des Alaninsignals an.

An dem verwendeten Hochauflösungs-NMR-Spektrometer ist es insbesondere möglich, das Laktatsignal von dem koeditierten Alaninsignal über die chemische Verschiebung zu unterscheiden. So kann durch einfache Integration der NMR-Signale ausgewertet werden wie gut die selektive Anregung und Unterdrückung jeweils für Laktat und Alanin mit einer gegebenen Pulssequenz funktioniert. An einem MRI-Gerät ist diese Auswertung nicht so einfach möglich. Besonders bei klinischen Feldstärken wie 1,5 oder 3 T kann sich, je nach Linienbreite, eine deutliche Überlappung der Alanin- und Laktatmethylsi-

⁴ Mischungsverhältnis: $\text{H}_2\text{O} : \text{D}_2\text{O} = 1 : 9$.

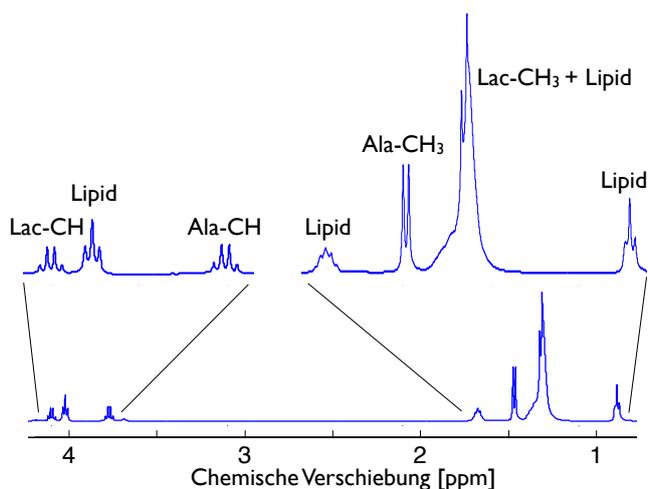


Abbildung 14: NMR-Spektrum von Probe 2 (Laktat, Alanin und Lipid in D_2O). Das Spektrum wurde mit einem harten 90° -Puls angeregt. Das Signal der Alaninmethylgruppe liegt bei 1,47 ppm; das Laktatmethylsignal erscheint bei 1,31 ppm und wird von dem breiten Lipidsignal überlappt.

gnale ergeben, wodurch eine Quantifizierung des Beitrags der einzelnen Signale erschwert wird.

Die experimentellen Daten wurden mit dem 11,7 T-Bruker-NMR-Spektrometer aufgenommen. Es wurden NMR-Röhrchen mit einem Durchmesser von 5 mm verwendet. Es wurden zwei Proben hergestellt. Probe 1 enthielt Laktat in D_2O . Mit dieser Probe wurden die Experimente zur Quantifizierung der Laktatanregung durchgeführt. Probe 2 enthielt Laktat, Alanin und Lipid in D_2O . Mit dieser Probe wurde das Unterdrückungsverhalten der Pulssequenzen untersucht. Um Fettsignale in *in vivo* Messungen zu simulieren, wurde Natriumlaurylsulfat als Lipid verwendet. Diese Substanz bietet den Vorteil, dass sie wasserlöslich ist und die Herstellung einer homogenen, einphasigen Probe ermöglicht. Im NMR-Spektrum erzeugt sie ein breites Signal in dem Bereich um 1,3 ppm. Das Spektrum von Probe 2 ist in Abb. 14 dargestellt.

Die Durchführung der Experimente an einem hochauflösenden NMR-Spektrometer bietet den Vorteil eines sehr homogenen B_0 -Feldes kombiniert mit einem ebenfalls sehr homogenen RF-Feld im Vergleich zu MRI-Systemen. Dadurch kann der Effekt von RF-Inhomogenität auf das Ergebnis der Editierungssequenz durch systematische Variation der RF-Amplitude der Pulse untersucht werden. Ebenfalls kann der Effekt von B_0 -Inhomogenität durch Variation der Frequenz der RF-Pulse untersucht werden.

5.3.2 Robustheit des Anregungspulses

5.3.2.1 Anregungspuls für NMR-Anwendungen

Zur Evaluation der Effizienz der optimierten NMR-Pulse wird zunächst der Anregungspuls P_1 untersucht. Dieser soll eine *State-to-State*-Transformation $F_z \rightarrow -F_y$ für die Laktatmethylspins implementieren und gleichzeitig alle anderen Spins nicht beeinflussen. Die Effizienz der Pulse und damit die Verifikation des in der Optimierung geforderten Verhaltens wurden simuliert und experimentell untersucht. Um zwischen Laktat und Alanin zu unterscheiden wurde die Differenz der chemischen Verschiebung ihrer Methylspins von 75 Hz ausgenutzt. Der Puls wurde daher mit einer Länge von $\frac{1}{75\text{Hz}} \approx 14\text{ ms}$ optimiert, um eine gute Selektivität zu erreichen. Der resultierende Puls hat eine maximale RF-Amplitude von 376 Hz und sollte über einen Bereich von 80 % bis 120 % der nominalen RF-Feldstärke sowie für Frequenzverschiebungen Δ von $\pm 7\text{ Hz}$ robust sein. In Abb. 15 ist die simulierte Effizienz des optimierten Pulses P_1 im Vergleich zur Effizienz eines normalen Gausspulses dargestellt. Der Gausspuls hat eine Länge von 11 ms und seine Frequenz ist auf die chemische Verschiebung der Laktatmethylspins eingestellt. In beiden Fällen ist die Effizienz über einem Parameterbereich aufgetragen, der breiter ist als der gewählte optimierte Bereich: Für die RF-Feldstärke sind Werte im Bereich 50 % bis 150 % der nominellen RF-Amplitude dargestellt und für die chemische Verschiebung Δ ist der Bereich $[-10,10]\text{ Hz}$ abgebildet. Die aufgetragenen Werte stellen die Effizienz

$$\Phi_{Lac-CH_3} = \frac{\text{Sp}(\rho(T) F_{y,Lac})}{\text{Sp}(F_{y,Lac} F_{y,Lac})} \quad (31)$$

dar, mit der der Puls transversale Magnetisierung $F_{y,Lac}$ erzeugt, wenn er auf den Anfangszustand $F_{z,Lac}$ wirkt.

Abb. 15 a) zeigt, dass die Effizienz des Gausspulses nicht robust ist im Hinblick auf Inhomogenitäten des B_0 - und B_1 -Feldes: Die Effizienz ist nur für ideale B_0 - und B_1 -Feldstärken optimal ($\Phi_{Lac-CH_3} = 1,0$). Abweichungen von den idealen Parametern verursachen einen erheblichen Effizienzverlust. So ist die Effizienz z. B. nur noch $\Phi_{Lac-CH_3} = 0,6$ an den Rändern des dargestellten Profils, wo die RF-Feldstärke 50 % oder 150 % beträgt. Insbesondere für die RF-Amplitude stellt dies ein großes Problem dar, da die RF-Inhomogenität von typischen MRI-Geräten mindestens in dieser Größenordnung liegt. Das Effizienzprofil entlang des Parameters Δ steht natürlich im Zusammenhang mit der Pulslänge und kann bis zu einem gewissen Grad angepasst werden. Ein kürzerer Gausspuls regt beispielsweise einen breiteren Frequenzbereich robust an.

Im Gegensatz zu dem Gausspuls regt der optimierte Puls y -Magnetisierung in einem breiten Parameterbereich optimal an (Abb. 15 b)). Die Effizienz bleibt nahe bei 1,0 und sinkt nicht signifikant über dem

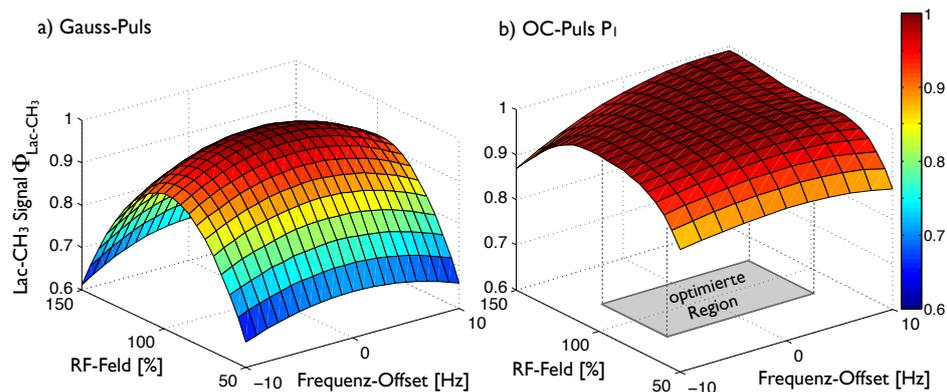


Abbildung 15: a) Effizienzprofil eines einzelnen 90° -Gausspulses (Länge: 11 ms) als Funktion der RF-Feldstärke (100 % entsprechen der nominellen RF-Amplitude) und dem Frequenz-Offset Δ aufgrund der B_0 -Inhomogenität. Die dargestellten Werte sind die Effizienz des Transfers $F_z \rightarrow -F_y$. b) Effizienzprofil eines einzelnen robusten optimierten Pulses (Anregungspuls P_1). Die Effizienz der Laktat-CH₃ Anregung ist robust über den gesamten optimierten Bereich sowie auch etwas darüber hinaus.

gesamten Parameterbereich, der für die Optimierung gewählt wurde. Dieser Bereich ist in Abb. 15 b) mit einem grauen Rechteck gekennzeichnet. Auch außerhalb der optimierten Region ist der Signalverlust deutlich geringer als im Fall des Gausspulses. Für einen direkten Vergleich sind in Abb. 16 die simulierten und experimentell ermittelten Effizienzen von beiden Pulsen als Funktion der RF-Amplitude und für $\Delta = 0$ Hz abgebildet. Die verbesserte Anregung mit dem optimierten Puls ist deutlich erkennbar; über einen Bereich von ± 20 -30 % ist die Effizienz des Pulses nahe 1,0. Die experimentellen Daten wurden mit Probe 1 gemessen. Sie stimmen für den Gausspuls sehr gut mit der Simulation überein. Im Fall des optimierten Pulses passen die experimentellen Daten über einen großen Teil des Parameterbereiches gut zur Simulation. Sie weichen allerdings für hohe RF-Amplituden leicht von der simulierten Kurve ab. Der Grund für diesen Effekt könnte die komplexere Pulsform der optimierten Pulse im Vergleich zu den Gausspuls sein. Stärkere Modulationen in der RF-Amplitude während des Pulses können transiente Effekte hervorrufen, welche stärker ausgeprägt sind, wenn die RF-Amplitude mit einem größeren Faktor skaliert wird. Nicht-Idealitäten in der Verstärkernetz können zu diesem Effekt führen und sind stärker ausgeprägt bei höheren Energien.

Zusätzlich zu der robusten Anregung des Laktatmethylsignals ist der optimierte Puls auch in der Lage, das Alaninsignal sehr robust zu unterdrücken. Das simulierte Spektrum für Laktat und Alanin nach einem harten 90° -Puls und nach dem Puls P_1 ist in Abb. 17 dargestellt. Nur 1,3 % des Alanin-CH₃-Signals ist nach Anwendung des

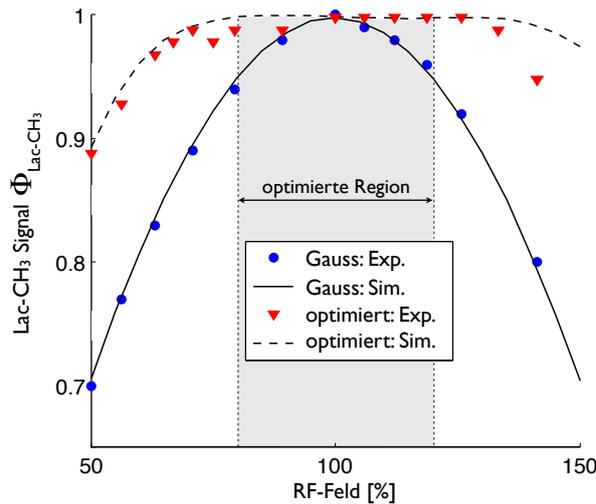


Abbildung 16: Experimentelle und simulierte Daten für die Abhängigkeit des Laktat-CH₃ Signals nach einem einzelnen Gausspuls und einem einzelnen optimierten Puls von der RF-Amplitude. Die mit der Probe ₁ gemessenen Punkte sind die integrierten Laktat-CH₃ Signale (y -Magnetisierung). Die Kurven entsprechen den Querschnitten durch die Profile in den Abb. 15 a) und b) für ein ideales B_0 -Feld ($\Delta = 0$ Hz). Der Grund für Abweichungen zwischen Simulation und Experiment für den optimierten Puls könnten transiente Effekte sein, die die stark modulierte Pulsamplitude verzerren.

optimierten Pulses P_1 bei idealem B_0 - und B_1 -Feld noch im Spektrum vorhanden. Die Methingruppen von Laktat und Alanin werden ebenfalls sehr gut unterdrückt.

Eine zusammenfassende Tabelle (Tabelle 3) zur Charakterisierung der optimierten Pulse für NMR-Anwendungen, die in dieser Arbeit verwendet werden, ist im Anhang zu finden.

5.3.2.2 Anregungspuls für MRS-Anwendungen

Für die analoge, zukünftige Implementierung der Sequenz SSEL-MQC an einem 7T-MRI-Gerät wurde die Optimierung des Pulses P_1 mit leichten Modifikationen durchgeführt. Die Berechnung des Pulses erfolgte mit ähnlichen Parametern wie die oben beschriebene Berechnung des NMR-Pulses. Insbesondere wurden die gleichen Start- und Zieldichteoperatoren und der gleiche Bereich für die Robustheit gegenüber RF-Inhomogenität gewählt. Da die Signale der Laktat- und Alaninspins bei 7T jedoch etwa um den Faktor 1,67 näher beieinander liegen, wurde für eine optimale Trennung der Laktat- und Alaninmethylsignale eine Pulslänge von 23 ms gewählt. Der Bereich, über den der Puls gegenüber Frequenzverschiebungen aufgrund der B_0 -Inhomogenität robust sein sollte, wurde hier mit $\Delta = \pm 9$ Hz etwas größer gewählt als bei der Berechnung des NMR-Pulses. Der sich er-

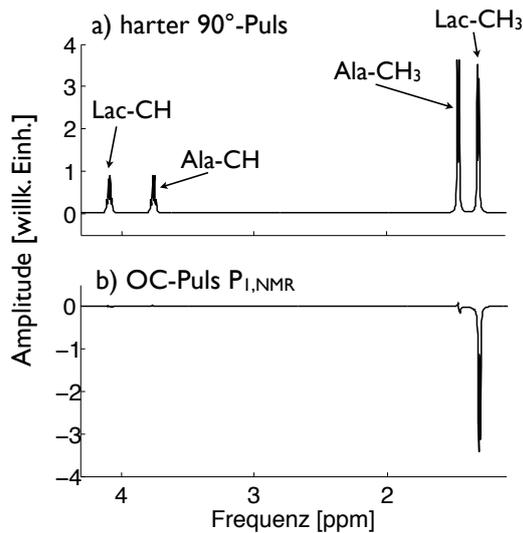


Abbildung 17: Simulierte Spektren für die beiden Metaboliten Laktat und Alanin nach a) einem harten 90° -Puls und b) dem optimierten Puls P_1 für ein ideales B_0 - und B_1 -Feld. Die Signale der Methingruppen von Laktat und Alanin sowie das Alaninmethylsignal werden sehr gut unterdrückt und das Laktatmethylsignal wird mit hoher Effizienz angeregt.

gebende Puls zeigt ein sehr robustes Verhalten über dem optimierten Bereich. Sein simuliertes Effizienzprofil ist im Anhang in der Abb. 35 für Laktat und in Abb. 36 für Alanin dargestellt. Zur Evaluation wurde seine durchschnittliche Effizienz nach Gleichung (29) in einem Bereich von $\pm 20\%$ der RF-Amplituden und für $\Delta = \pm 7$ Hz berechnet. Für Laktat ergibt sich $\Phi_{Lac} = 0,995$ und für Alanin $\Phi_{Ala} = 0,994$. In der Tabelle 4 im Anhang werden die Parameter und Eigenschaften der MRS-Pulse in dieser Arbeit zusammengefasst.

5.3.3 Robustheit der universellen Rotationspulse

5.3.3.1 UR-Pulse für NMR-Anwendungen

Für den Refokussierungspuls P_3 und für die Multiquanten Anregungs- und Detektionspulse P_2 und P_4 wurden universelle Rotationspulse optimiert. Der Parameterbereich, über den die Pulse robust sein sollen, wurde genauso wie für den Anregungspuls P_1 gewählt. Auch hier weisen die optimierten Pulse ein sehr robustes Verhalten auf. Die Effizienz Φ_{Lac} , definiert in Gleichung (30), hat für P_2 und P_4 einen Mittelwert von 0,973 innerhalb der optimierten Region. Die Effizienzprofile sind für die Wirkung des Pulses P_2 (bzw. P_4) auf Laktat und Alanin in Abb. 18 dargestellt. Für den Refokussierungspuls P_3 ist die mittlere Effizienz Φ_{Lac} innerhalb der optimierten Region 0,972. Das zugehörige Effizienzprofil ist in Abb. 19 dargestellt.

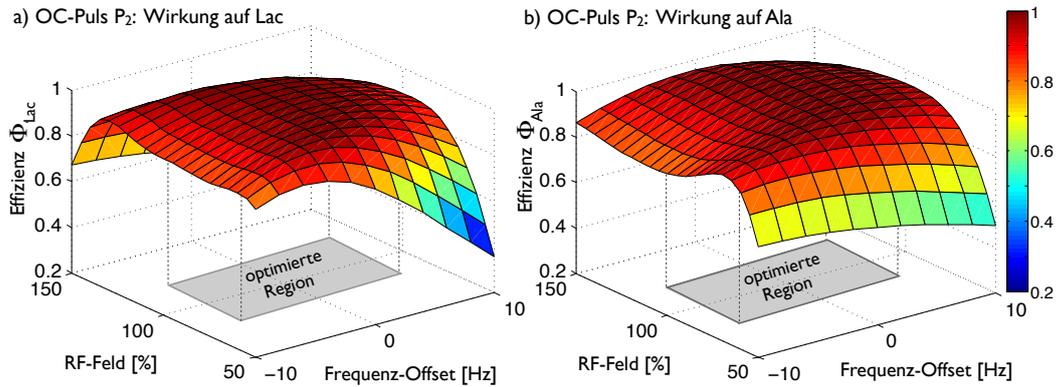


Abbildung 18: Simulierte Effizienzprofile für die Wirkung des Pulses P_2 auf a) Laktat und b) Alanin. Dargestellt sind die simulierten Effizienzen Φ_{Lac} und Φ_{Ala} , definiert nach Gleichung (30), in Abhängigkeit von der RF-Amplitude und von Frequenzverschiebungen aufgrund der B_0 -Inhomogenität. In beiden Profilen ist ein robustes Verhalten des Pulses P_2 im optimierten Bereich zu erkennen.

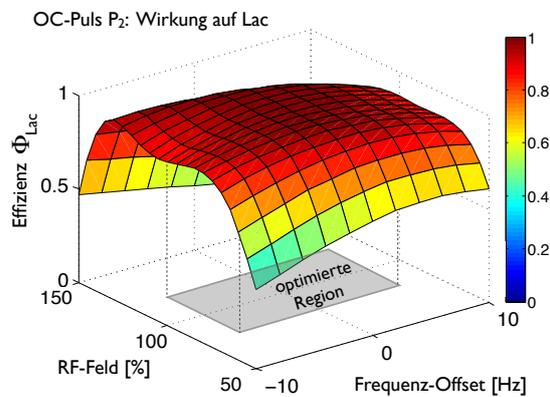


Abbildung 19: Simuliertes Effizienzprofil für die Wirkung des Pulses P_3 auf Laktat. Dargestellt ist die simulierte Effizienz Φ_{Lac} , definiert nach Gleichung (30), in Abhängigkeit von der RF-Amplitude und von Frequenzverschiebungen aufgrund der B_0 -Inhomogenität. Der Puls P_3 weist ein sehr robustes Verhalten im optimierten Bereich auf.

5.3.3.2 UR-Pulse für MRS-Anwendungen

Die Pulse P_2 und P_3 wurden zusätzlich für zukünftige Messungen an einem 7 T-MRI-Gerät mit leichten Modifikationen optimiert. Die verwendeten Zielpropagatoren waren dabei, analog zu den NMR-Pulsberechnungen, die in Abschnitt 5.2.3 definierten Größen. Die Pulslänge wurde zu 24 ms gewählt. Beide Pulse wurden für einen Bereich von $\pm 20\%$ Abweichung von der idealen RF-Amplitude und für $\Delta = \pm 5$ Hz robust berechnet. Der im Vergleich zu den oben beschriebenen Berechnungen etwas kleinere Bereich für die Frequenz-Offsets Δ wurde gewählt, da sich für Berechnungen mit größeren Werten für Δ keine guten Konvergenzverläufe in den Optimierungen einstellen ließen. Trotzdem erweisen sich die Pulse in der Simulation als relativ robust: In einem Bereich $\Delta = \pm 7$ Hz und für bis zu $\pm 20\%$ abweichende RF-Amplituden erzielt der Puls P_2 eine mittlere Effizienz von $\Phi_{Lac} = 0,952$ und $\Phi_{Ala} = 0,946$. Für den Puls P_3 ergeben sich die Werte $\Phi_{Lac} = 0,948$ und $\Phi_{Ala} = 0,949$. Die simulierten Effizienzprofile sind im Anhang in den Abbildungen 37 bis 40 dargestellt.

Für die Messungen an dem 7 T-MRI-Gerät wurde zusätzlich ein weiterer RF-Puls optimiert, der für die refokussierte Version der Pulssequenz, die in Kapitel 6 beschrieben wird, benötigt wird. Dieser Puls P_5 (s. Pulssequenz in Abb. 26) soll eine 180° -Rotation für die Laktatmethinspins implementieren und gleichzeitig die Laktatmethylspins und die Alaninspins nicht beeinflussen. Wie bei der Optimierung des Pulses P_2 (s. Abschnitt 5.2.3) konnte die Konvergenz zu einer guten Effizienz nur hergestellt werden, wenn auf die Alaninspins, anstatt des Einheitsoperators $\mathbf{1}$, ein π -Puls wirkt. Die verwendeten Zielpropagatoren waren daher

$$\begin{aligned} U_{D,Lac}(P_5) &= \exp(-i\pi I_{x,Lac}) \\ U_{D,Ala}(P_5) &= \exp(-i\pi(I_{x,Ala} + F_{x,Ala})). \end{aligned}$$

Die Pulslänge wurde hier ebenfalls zu 24 ms gewählt. Für den Bereich, in dem der Puls robust sein soll wurde $\Delta = \pm 5$ Hz und $\pm 10\%$ abweichende RF-Amplituden gewählt. Für einen größeren Bereich der RF-Amplituden wurde keine gute Konvergenz des Algorithmus festgestellt. Das Ergebnis dieser Optimierung ist ein Puls, der in der Simulation in einem Bereich von $\Delta = \pm 7$ Hz und für bis zu $\pm 20\%$ abweichende RF-Amplituden mittlere Effizienzen von $\Phi_{Lac} = 0,946$ und $\Phi_{Ala} = 0,941$ erzielt. Die zugehörigen Effizienzprofile sind ebenfalls im Anhang in den Abb. 41 und 42 dargestellt.

Mit den oben beschriebenen optimierten MRS-Pulsen wurden an einem 7 T-MRI-Gerät erste experimentelle Tests durchgeführt. Die verwendete Probe enthielt eine Mischung der Metaboliten Laktat und Alanin in D_2O . Eine Implementierung aller optimierten Pulse in der Sequenz SSEL-MQC konnte noch nicht durchgeführt werden, da hierfür vermutlich eine zusätzliche Feinjustierung der Pulsparameter (insbesondere der Offsets der Pulsträgerfrequenzen) notwendig ist. Eine

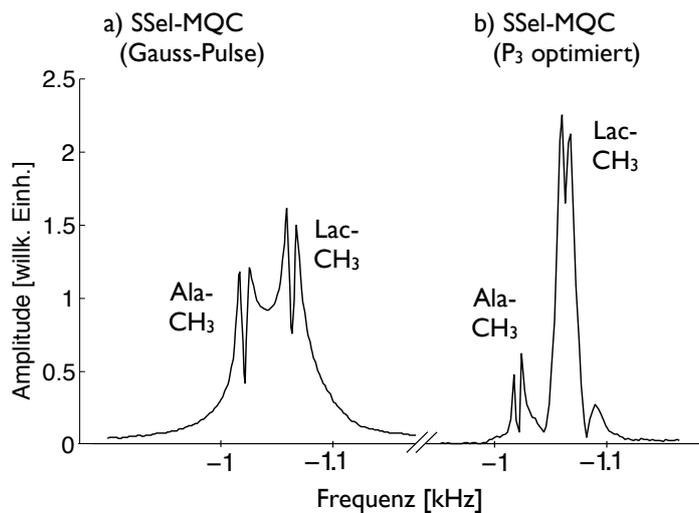


Abbildung 20: Experimentelle Spektren einer Probe mit Laktat und Alanin in D_2O , gemessen mit der Sequenz SSel-MQC an einem 7T-MRI-Gerät. In a) wurde die Sequenz mit Gauss-Pulsen verwendet, in b) ist der Refokussierungspuls (P_3) durch den optimierten Puls P_3 ersetzt worden. Die restlichen Pulse in der Sequenz sind Gauss-Pulse. In der optimierten Version der Sequenz ist ein höheres Laktatmethylsignal, ein geringeres Alaninmethylsignal und eine bessere Trennung der beiden Signale zu erkennen.

optimierte Version der Pulssequenz SSel-MQC, in der nur der Refokussierungspuls P_3 durch den optimierten Puls P_3 ersetzt wurde, zeigt bereits eine deutliche Verbesserung, die mit optimierten Pulsen erreicht werden kann. Die mit der Sequenzversion mit Gauss-Pulsen und mit der Sequenz mit dem optimierten Puls P_3 erhaltenen Spektren sind in Abb. 20 dargestellt. Im Vergleich zu der Sequenz mit Gauss-Pulsen ist die optimierte Sequenz in der Lage, ein größeres Laktatmethylsignal zu erzeugen und das Alaninmethylsignal stärker zu unterdrücken. Außerdem sind die beiden Signale deutlich besser voneinander getrennt, wodurch eine genauere Quantifizierung ermöglicht wird.

5.4 EFFIZIENZ DES MULTIQUANTENFILTERS

Nachdem in den Abschnitten 5.3.2.1 und 5.3.3.1 die Robustheit der einzelnen optimierten NMR-Pulse untersucht wurde, wird in diesem Abschnitt auf die Effizienz der gesamten Pulssequenz SSel-MQC an einem NMR-Spektrometer eingegangen. Dabei wird das Verhalten der Sequenz mit den optimierten Pulsen, analog zum Vergleich oben, mit der Sequenz mit Standard-Gausspulsen verglichen.

5.4.1 Laktatanregung

Die Sequenz SSel-MQC zur Laktat-Editierung soll das Laktatmethylsignal anregen und gleichzeitig andere unerwünschte Signalkomponenten unterdrücken. Abbildung 21 zeigt experimentelle Spektren der Probe 2, die mit einem harten 90° -Puls (Abb. 21 (a)), mit der Sequenz SSel-MQC mit Gausspuls (Abb. 21 (b) und (c)) sowie mit SSel-MQC mit optimierten Pulsen (Abb. 21 (d) und (e)) bei verschiedenen RF-Amplituden aufgenommen wurden. Wie in den Spektren zu sehen ist, funktioniert die Unterdrückung unerwünschter Signale von ungekoppelten Spins in Wasser und Fett durch die Selektionsgradienten G_{sel} sehr gut in einer einzigen Aufnahme: Die Lipidsignale im Referenzspektrum (a) sind in den Spektren (b)-(e), die mit der Sequenz SSel-MQC aufgenommen wurden, nicht mehr vorhanden. Für das Wassersignal bei 4,69 ppm (nicht in Abb. 21 dargestellt) gilt das Gleiche. Im Spektrum in Abb. 21 (d) ist das Lipidsignal um den Faktor 450 unterdrückt verglichen mit dem Spektrum in Abb. 21 (a). Bei Verwendung der Sequenz SSel-MQC mit Gausspuls (Abb. 21 (b) und (c)) wird zusätzlich zum Laktatsignal auch ein erheblicher Teil des Alaninsignals angeregt. Bei RF-Amplituden, die um 26% höher als der optimale Wert eingestellt sind, wird das Laktatsignal um $1/3$ reduziert, wie in Abb. 21 (c) gezeigt. Dies deutet darauf hin, dass die Gausspulse nicht robust sind gegenüber RF-Inhomogenitäten. Die Sequenz mit den optimierten Pulsen weist dagegen ein sehr robustes Verhalten auf, wie in den letzten zwei Spektren (Abb. 21 (d) und (e)) gezeigt ist. Sowohl mit der nominellen RF-Amplitude als auch mit RF-Amplituden, die um 26% erhöht wurden, unterdrückt die Editierungssequenz mit den optimierten Pulsen das Alaninsignal sehr gut und regt das Laktatsignal sehr robust an. Bei der um 26% erhöhten RF-Amplitude ist mit 97% Laktatsignal noch fast die gesamte maximal mögliche Signalstärke erhalten. Das Alaninsignal im Spektrum in Abb. 21 (d) ist um den Faktor 1200 unterdrückt im Vergleich zum Spektrum in Abb. 21 (a). Dies entspricht einem dynamischen Bereich des Filters von ≈ 62 dB.

In Abb. 22 ist die Effizienz der Laktatmethylanregung Φ_{Lac-CH_3} in Abhängigkeit von der RF-Amplitude und der Frequenzverschiebung Δ für die Sequenzversion mit Gauss-Pulsen und mit optimierten Pulsen dargestellt. Das Laktatsignal, welches von der Sequenz SSel-MQC angeregt wird, erreicht maximal 50% des Laktatsignals, das mit einem harten 90° -Puls angeregt wird, da die Selektionsgradienten nur einen der beiden Kohärenzwege refokussieren. Diesen Wert findet man sowohl im Experiment als auch in der Simulation für ideale Pulse wieder. Bei der Implementierung der Sequenz SSel-MQC mit Gauss-Pulsen kann jedoch ein deutlicher Signalabfall beobachtet werden, wenn die RF-Amplitude von dem optimalen Wert abweicht (Abb. 22 (a)). Eine Fehleinstellung der RF-Amplitude von $\pm 50\%$ resultiert

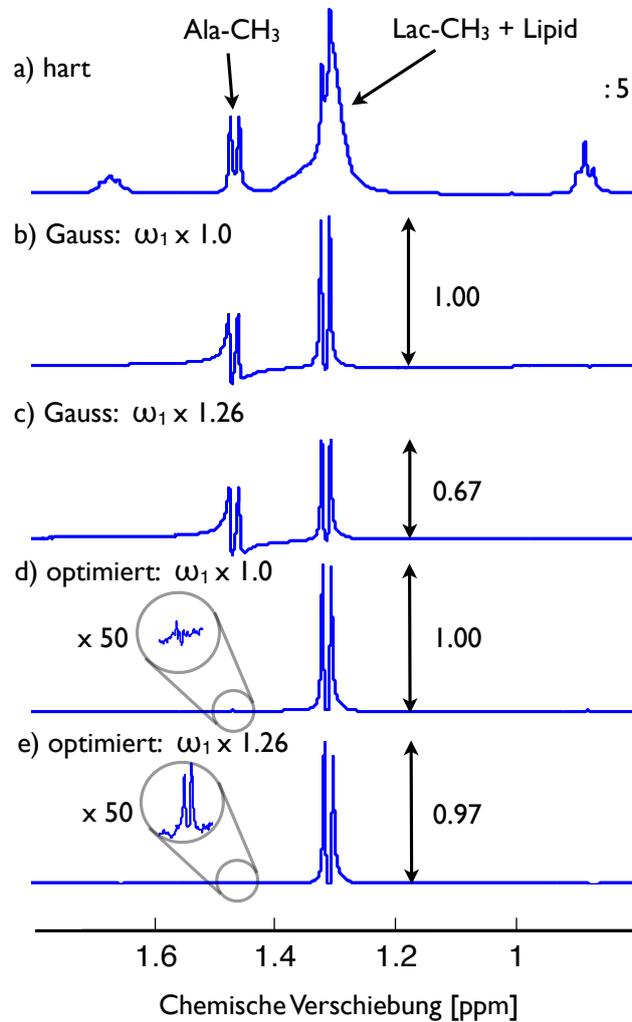


Abbildung 21: Experimentelle Spektren von Probe 2 (Laktat, Alanin und Lipid in D₂O). (a) Referenzspektrum, aufgenommen mit einem harten 90°-Puls; Spektren (b)-(e) wurden mit der Sequenz SSEL-MQC aufgenommen. Dabei wurden in (b) Gausspulse und ideale RF-Amplituden ω_1 , in (c) Gausspulse und nicht-ideale RF-Amplituden (126%), in (d) optimierte Pulse und ideale RF-Amplituden und in (e) optimierte Pulse und nicht-ideale RF-Amplituden (126%) verwendet.

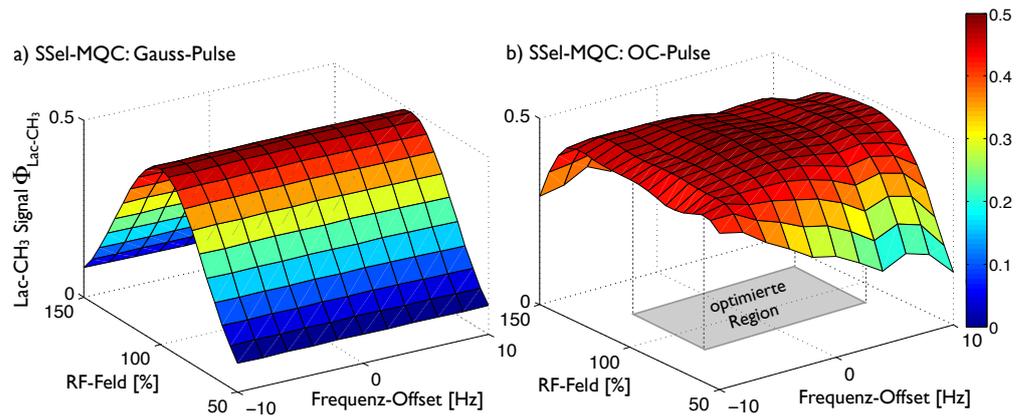


Abbildung 22: Simulierte Effizienzprofile für die Laktat-CH₃-Anregung durch die Sequenz Ssel-MQC als Funktion der RF-Feldstärke (100 % entsprechen der nominellen RF-Amplitude) und der Frequenzverschiebung Δ aufgrund der B_0 -Inhomogenität. a) Ssel-MQC mit Gauss-Pulsen. Jeder Puls hat eine Länge von 5 ms. b) Ssel-MQC mit optimierten Pulsen.

in einer Laktat-CH₃-Amplitude von weniger als 0,1 (d. h. weniger als 20 % der idealen Signalamplitude (= 0,5)). Für ein natürlicherweise sehr schwaches Laktatsignal im menschlichen Gewebe stellt dies ein ernstzunehmendes Problem dar und kann die Laktatdetektion unmöglich machen. Wenn dagegen optimierte Pulse verwendet werden, verbessert sich die Effizienz der Sequenz erheblich, wie in Abb. 22 (b) gezeigt: In der optimierten Region wird eine mittlere Effizienz von 98 % erreicht. In dem gesamten dargestellten Bereich in Abb. 22 (b) ist der Durchschnitt der Effizienz 86 %.

Abb. 23 zeigt einen direkten Vergleich der RF-Profile für beide Sequenzversionen für Frequenzverschiebungen $\Delta = 0$ Hz. Die bessere Effizienz der Sequenz mit optimierten Pulsen ist klar zu erkennen. Die experimentellen Daten wurden mit Probe 1 gemessen und stimmen für die Sequenz Ssel-MQC mit Gauss-Pulsen sehr gut mit der Theorie überein. Für die optimierten Pulse passen die experimentellen Daten für kleinere RF-Amplituden gut zu der theoretischen Kurve. Für höhere RF-Amplituden ergeben sich größere Abweichungen zur Theorie. Die Sequenz mit den optimierten Pulsen erreicht aber auch hier trotzdem deutlich mehr Laktat-CH₃-Signal im Experiment als die Sequenz mit den Gausspulsen. Die Abweichungen könnten, wie schon in Abschnitt 5.3.2 erwähnt, ihren Ursprung in transienten Effekten aufgrund der komplexeren Amplitudenverläufe der optimierten Pulse haben. Der Einfluss von vier optimierten Pulsen in der Sequenz (im Gegensatz zu einem einzelnen Puls in Abschnitt 5.3.2) könnte hier die stärkere Abweichung erklären.

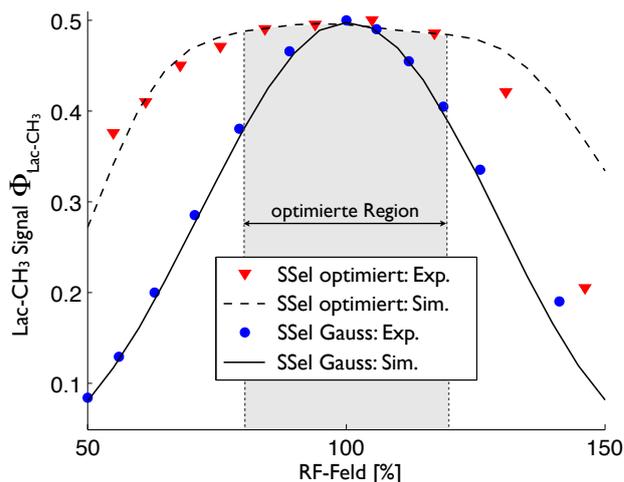


Abbildung 23: Experimentelle und simulierte Daten für das Laktat-CH₃-Signal nach der Sequenz SSel-MQC als Funktion der RF-Amplitude. Die gemessenen Punkte entsprechen dem Integral der Laktat-CH₃-Resonanz im Absolutwert-Spektrum. Die dargestellten Kurven sind jeweils Querschnitte der Abbildungen 22 (a) und (b) für ideale B₀-Feldbedingungen ($\Delta = 0$ Hz). Die Wartezeit t_1 in der Sequenz wurde auf 13 ms eingestellt.

5.4.2 Koeditierung

Die Verwendung von spektralen Editierungsmethoden zur selektiven Anregung von erwünschten Metabolitensignalen kann das Problem der Koeditierung eines oder mehrerer anderer unerwünschter Metaboliten mit sich bringen. Diese werden dann von der Editierungssequenz teilweise mit angeregt und man erhält im Spektrum nicht das reine Signal des erwünschten Metaboliten, sondern eine Überlagerung mit den unerwünschten Signalkomponenten. Im Fall eines Multiquantenfilters für Laktat-Editierung ist beispielsweise eine Koanregung von Alanin aufgrund der sehr ähnlichen Molekülstruktur möglich. In vielen Studien werden Standard selektive Pulse verwendet, wie z. B. Gauss- oder Sinc-Pulse, und das Problem der Koanregung wird oft nicht beachtet. In der Literatur wurde eine Laktat-Editierung z. B. von Boer et al. [20] mit einem Multiquantenfilter und Sinc-Gauss-Pulsen mit einer Länge von 5,5 ms und einer Bandbreite von 300 Hz angewendet. Die simulierten Daten in Abb. 24 (a) zeigen, dass mit Gauss-Pulsen mit einer Länge von 5 ms auch ein signifikanter Teil des Alaninsignals von der Sequenz angeregt wird. Das angeregte Alaninsignal erreicht bis zu 50% des maximal möglichen Alaninsignals. Im Fall von überlappenden Signalen oder *Chemical Shift Selective Imaging* [70], wo nur ein Datenpunkt für jedes Voxel aufgenommen wird, führt dies zu Fehlern in der Quantifizierung des Laktatgehaltes. Im Gegensatz zu dem Ergebnis mit Gauss-Pulsen erreicht die

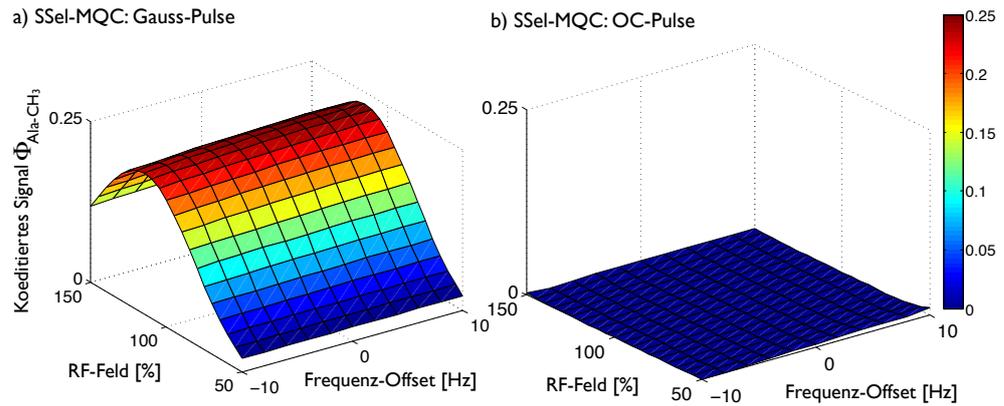


Abbildung 24: a) Alanin-CH₃ Koeditierung durch die Sequenz SSeI-MQC mit vier Gauss-Pulsen als Funktion der RF-Feldstärke und der Frequenzverschiebung Δ durch die B_0 -Inhomogenität. Jeder Gauss-Puls hat eine Länge von 5 ms. b) Alanin-CH₃ Koeditierung nach SSeI-MQC mit optimierten Pulsen.

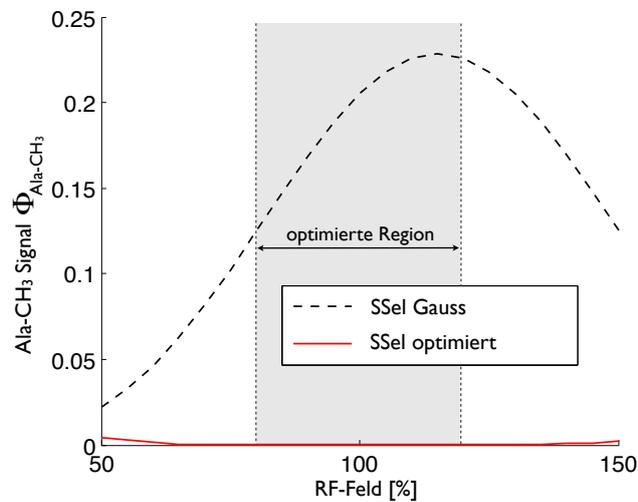


Abbildung 25: Direkter Vergleich der RF-Profile für die Alanin-Koeditierung. Die Kurven repräsentieren jeweils Querschnitte durch die Effizienzprofile in Abb. 24. Gauss-Pulse führen zu einer Koeditierung von fast 50% des maximal möglichen Alaninsignals. Mit der optimierten Version der Sequenz bleibt das koeditierte Signal unter 1,0%.

Editierungs-Sequenz mit optimierten Pulsen eine sehr starke Unterdrückung des Alaninsignals (s. Abb. 24 (b)). Es wird fast kein Alaninsignal im gesamten in Abb. 24 (b) dargestellten Parameterbereich angeregt. Φ_{Ala-CH_3} bleibt kleiner als 1,8% des maximal möglichen Alaninsignals. In Abb. 25 ist der direkte Vergleich der Koeditierung durch die Sequenzversion mit Gauss-Pulsen und mit optimierten Pulsen gezeigt. Die RF-Profile für $\Delta = 0$ Hz zeigen den Vorteil der optimierten Version von SSel-MQC deutlich: Das Alaninsignal wird sehr effizient über den gesamten Parameterbereich unterdrückt.

5.5 DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Für selektive *in vivo* Messungen von Metaboliten mit überlappenden Signalen werden spektrale Editierungsmethoden, wie z. B. Multiquantenfilter, benötigt. Die Effizienz dieser Sequenzen ist jedoch bei Weitem nicht optimal, wenn experimentelle Imperfektionen vorliegen. Besonders Inhomogenitäten des B_1 - und B_0 -Feldes wirken sich stark auf das Ergebnis der MQ-Filter aus. Bei *in vivo* Messungen und besonders in der Hochfeld-MRI stellt die B_1 -Inhomogenität zum derzeitigen Stand der Technik eines der größten Probleme dar [65]. Für kleine und überlappende Signale kann dies ihre Messung unmöglich machen. Das Ergebnis ist, dass wichtige Informationen über den Metabolismus des Gewebes oder pathologische Situationen verloren gehen.

In diesem Kapitel wurde ein Optimal Control Ansatz genutzt, um die Effizienz einer MQ-Filter Sequenz zur spektralen Editierung zu verbessern. Dies wurde am Beispiel der Sequenz SSel-MQC [28] für Laktat-Editierung untersucht. Diese Sequenz hat den Vorteil, dass sie eine selektive Laktatanregung und gleichzeitige Unterdrückung von Wasser- und Lipidsignalen in nur einer Aufnahme ermöglicht. Die OC-Pulse wurden mit einem Krotov-basierten Algorithmus berechnet. Details zur Berechnung der Pulse sind in Kapitel 3 und 4 sowie in diesem Kapitel in Abschnitt 5.2 beschrieben. Außerdem wurden die Optimierungsbedingungen durch zusätzliche Kriterien erweitert: Die Pulse wurden so optimiert, dass sie nicht nur eine robuste Anregung des Zielmetaboliten (hier Laktat), sondern gleichzeitig eine Unterdrückung unerwünschter Moleküle (in diesem Beispiel Alanin) erreichen. Die Pulse wurden so berechnet, dass sie eine robuste Funktionsweise über einen Bereich von RF-Amplituden von $\pm 20\%$ und von Frequenzverschiebungen von ± 7 Hz ermöglichen. Für praktische Anwendungen in der MRI ist der Parameterbereich, über den die Pulse robust sein sollten, abhängig von der Feldstärke und von dem RF-Spulensystem. MRI-Geräte mit stärkeren B_0 -Feldern könnten stärkere RF-Inhomogenitäten aufweisen und würden andere Pulse benötigen. So erfordert beispielsweise ein breiterer Parameterbereich normalerweise längere Pulse mit höheren SAR-Werten.

In MRI-Pulssequenzen werden wegen der großen B_1 -Inhomogenität der verwendeten Spulen oft adiabatische Pulse [71] verwendet, da diese, im Vergleich zu anderen Pulsen relativ robust gegenüber variierenden RF-Amplituden sind. Der große Nachteil von adiabatischen Pulsen ist jedoch, dass sie sehr hohe SAR-Werte besitzen und die Sequenzen damit schnell an die *in vivo* erlaubten Grenzen der im Gewebe deponierten Energie stoßen. Ein Vergleich der relativen SAR-Werte des optimierten Pulses P_3 mit zwei adiabatischen Inversionspulsen⁵ zeigt, dass die relativen SAR-Werte der optimierten Pulse im Allgemeinen etwa 20-60 % geringer sein sollten als die SAR-Werte für adiabatische Pulse.

Die Konvergenz der in diesem Kapitel beschriebenen Optimierungen war weitgehend unabhängig vom Startpuls. Diese Beobachtung stimmt mit den Aussagen in der Literatur über diesen Algorithmus, z. B. in [54], überein. Im Fall der *State-to-State* Optimierungen konnte in dieser Arbeit bei allen Berechnungen ein sehr gute Konvergenz beobachtet werden. Bei den UR-Pulsen traten jedoch bei einigen Optimierungen Probleme mit numerischen Instabilitäten des Algorithmus auf. Insbesondere äußerte sich dies in Konvergenzproblemen und dem Verlust der Monotonie während der Optimierung. Für die in diesem Kapitel benötigten Optimierungen konnten bestimmte Pulse gefunden werden, deren Berechnung besser konvergiert (s. Abschnitt 5.2.3). Statt der ursprünglich geplanten Optimierung konnte der gewünschte Puls mit leicht veränderten Parametern berechnet werden.

Die Effizienz der optimierten Pulse in diesem Kapitel wurde mit Simulationen und Experimenten untersucht. Die optimierte Editierungssequenz wurde auf eine Mischung der Metabolite Laktat und Alanin sowie Lipid angewendet. Die Zugabe von Lipid zu der Probe soll *in vivo* Bedingungen simulieren, wo das Laktatmethylsignal von einem breiten Lipidsignal überlappt wird. Der Metabolit Alanin wurde in dieser Arbeit als ein Beispiel für unerwünschte Signale gewählt, die unterdrückt werden sollten, aber von Standard-Editierungssequenzen mitangeregt werden. Die Pulseffizienz wurde zunächst anhand der einzelnen Pulse getestet. Anschließend wurde der MQ-Filter mit optimierten Pulsen mit der Sequenz mit Gauss-Pulsen verglichen. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine robuste Laktatanregung über einen relevanten Bereich experimenteller Parameter möglich ist. Weiterhin funktioniert die Lipidunterdrückung der Sequenz durch die Selektionsgradienten sehr gut und die optimierte Version erreicht eine sehr robuste Alaninunterdrückung. Die Unterdrückungsfaktoren sind 450 für die Lipidsignale und 1200 für die Alaninsignale. Ein weiterer möglicher unerwünschter Signalbeitrag zu Laktat-editierten Spektren oder Bildern ist Threonin, welches ebenfalls ein Signal in

⁵ Zum Vergleich wurden die beiden adiabatischen Inversionspulse „*Hyperbolic Secant*“ und „*WURST*“ [72] verwendet. „*WURST*“ ist das Akronym für die Schlüsseigenschaften dieses Pulses: *Wideband*, *Uniform Rate* und *Smooth Truncation*.

der 1,3 ppm-Region des Spektrums besitzt und von einem Laktat-MQ-Filter mitangeregt werden kann. Das Prinzip der in diesem Kapitel entwickelten Methode kann analog auf andere Metaboliten, wie z. B. auch Threonin, angewendet werden. Mit den genannten Verbesserungen ist die Sequenz in der Lage den messbaren Teil des Laktatsignals zu erhöhen. Diese Methode funktioniert für Signalverluste aufgrund von B_1 - und B_0 -Inhomogenitäten. Auf Effekte, die eine Linienverbreiterung hervorrufen, hat sie keinen Einfluss.

Die Ergebnisse der hier präsentierten NMR-Messungen zeigen, dass optimierte spektrale Editierungssequenzen eine verbesserte Editierungseffizienz in der MR-Spektroskopie in inhomogenen B_1 - und B_0 -Feldern für medizinische Anwendungen ermöglichen können. Dies erlaubt die Detektion von Laktat auch in Geweben mit geringer Laktatkonzentration, wo Standardmethoden nicht genügend selektiv und sensitiv sind. Editierungssequenzen mit optimierten Pulsen können auch Probleme mit überlappenden und koeditierten Metabolitensignalen lösen, da unerwünschte Kohärenzen zusätzlich unterdrückt werden können. Die reduzierte Sensitivität des erwünschten Metabolitensignals gegenüber RF-Inhomogenität resultiert in einer präziseren und eindeutigeren Quantifizierung des gewählten Metaboliten.

Eine weitere Optimierungsmöglichkeit für die von He et al. in [28] vorgestellte und in Kap. 5 untersuchte Editierungssequenz SSel-MQC zur selektiven Laktatanregung ist eine refokussierte Variante dieses Multiquantenfilters. Ein großer Nachteil der SSel-MQC Sequenz ist die starke Abhängigkeit der Amplitude des Laktatsignals von der Länge der Evolutionszeit t_1 [28]. Das Signal ist mit einem Faktor $\cos(\pi J t_1)$ moduliert. Für eine zuverlässige Laktatmessung in fettreichen Gewebe wird eine lange Evolutionszeit t_1 benötigt, damit die Gradienten stark genug sein können, um das Lipidsignal bis unter die Detektionsgrenze zu dephasieren. In solchen Situationen führt der zusätzliche Faktor zu einem hohen Signalverlust, der die Detektion von kleinen Laktatsignalen verhindern kann [20]. Boer et al. schlagen in [20] vor, zwei zusätzliche Refokussierungspulse in der Sequenz zu verwenden, um die Modulation des Signals zu eliminieren.

In diesem Kapitel wird ein modifizierter Doppelquantenfilter zur Laktateditierung vorgestellt, der die Ein-Quanten Inphase-Magnetisierung von Laktat während der Echobildung vollständig wiederherstellt. Die Sequenz zeigt keine Abhängigkeit von der Wahl der Evolutionszeit t_1 . Die Länge von t_1 kann daher so eingestellt werden, wie es die Lipidunterdrückung erfordert. Im Gegensatz zu der Modifizierung, die von Boer et al. [20] in diesem Zusammenhang vorgeschlagen wurde, kann die Evolutionszeit in der hier entwickelten Sequenz so kurz wie in der ursprünglichen Sequenz in [28] gewählt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass nur ein anstatt zwei zusätzliche 180° -Pulse benötigt werden.

Der oben beschriebene Effekt wurde in Kap. 5 nicht betrachtet, da dort Experimente mit kurzen Evolutionszeiten t_1 untersucht wurden. In diesen Fällen ist das Laktatsignal groß genug für die dort durchgeführten Untersuchungen.

6.1 THEORIE UND PULSSEQUENZEN

6.1.1 Unrefokussierte Pulssequenz SSel-MQC

Die Originalversion der Pulssequenz SSel-MQC [28] ist zusammen mit der hier entwickelten Version SSel-MQC-refokussiert in Abb. 26 dargestellt. Im Folgenden soll die Funktionsweise der unrefokussierten Sequenz SSel-MQC mit Hilfe von Produktoperatoren untersucht werden. Während die Sequenz in Abschnitt 5.2.1 für den idealen Fall

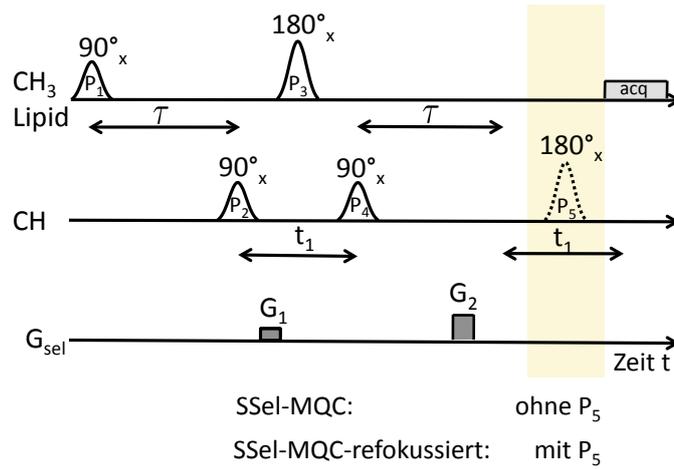


Abbildung 26: Pulssequenz SSel-MQC [28] (ohne P_5) und refokussierte Version SSel-MQC-refokussiert (mit zusätzlichem π -Puls P_5). Die relativen Amplituden der Selektionsgradienten (G_{sel}) sind $G_1 : G_2 = 1 : 2$. Die Pulse in der ersten Reihe (P_1 und P_3) sind selektiv für die Laktatmethylresonanz bei 1,3 ppm; die Pulse in der zweiten Reihe (P_2 , P_4 und P_5) regen Frequenzen bei 4,1 ppm (Laktatmethingruppe) an.

eines homogenen B_0 -Feldes berechnet wurde, soll ihr Verhalten hier unter dem Einfluss eines inhomogenen B_0 -Feldes analysiert werden.

Während der Pulssequenz entwickeln sich die Spins unter dem Einfluss der chemischen Verschiebung, der J -Kopplungen, der B_0 -Inhomogenität und der RF-Pulse. Während der Wartezeiten zwischen den Pulsen findet eine Entwicklung unter dem Hamiltonoperator

$$\mathcal{H} = \omega_{CH_3}F_z + \omega_{CH}I_z + 2\pi JI_zF_z + \omega_{B_0}(I_z + F_z). \quad (32)$$

statt. ω_{CH_3} und ω_{CH} sind die chemischen Verschiebungen der Methyl- und Methingruppe. Der letzte Term in Gleichung (32) beschreibt den Effekt der Inhomogenität des statischen Magnetfeldes B_0 : $\omega_{B_0}(\vec{r})$ ist die Frequenzverschiebung aufgrund dieser Inhomogenität als Funktion der Position \vec{r} .

Zu Beginn der Sequenz ist die Berechnung der Dichteoperatoren analog zu den in Abschnitt 5.2.1 beschriebenen Schritten. Der Einfluss der B_0 -Inhomogenität macht sich hier noch nicht bemerkbar. Die Dichteoperatoren ρ_0 bis ρ_3 entsprechen daher den Gleichungen (25) bis (28). Unter Vernachlässigung des Ein-Spin Terms I_y in Gleichung (28), der durch den Doppelquantenfilter nicht hindurch gelassen und daher hier vernachlässigt wird, ergibt sich für ρ_3 eine Superposition von Null- und Doppelquantenkohärenzen:

$$\rho_3 = -2I_yF_x = \frac{1}{2i}(I^-F^- - I^+F^+ - I^+F^- + I^-F^+). \quad (33)$$

Die beiden letzten Terme in ρ_3 sind Nullquantenkohärenzen, die vom Filter eliminiert werden und werden daher im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die verbleibenden Terme sind

$$\rho_3 = \frac{1}{2i}(I^-F^- - I^+F^+) = -I_yF_x - I_xF_y. \quad (34)$$

Während der Evolutionszeit t_1 wird der Selektionsgradient G_1 geschaltet. Zusammen mit dem später geschalteten Gradienten G_2 selektiert er genau den hier beschriebenen Kohärenzpfad. Nur Terme, die wie in Gleichung (34), Doppelquantenkohärenzen in ρ_3 besitzen, werden von G_2 refokussiert. Alle anderen Kohärenzwege werden dephasiert. Der selektive π -Puls P_3 refokussiert die Entwicklung unter der J -Kopplung, der chemischen Verschiebung und die Evolution aufgrund der B_0 -Inhomogenität für die Methylyspins während t_1 . Die Evolution der Methinspins aufgrund der B_0 -Inhomogenität wird jedoch nicht refokussiert und führt am Ende der Wartezeit t_1 zu einer Modulation der idealen Terme in ρ_4 :

$$\rho_4 = (-I_yF_x + I_xF_y) \cos(\omega_{B_0}t_1) + (I_xF_x + I_yF_y) \sin(\omega_{B_0}t_1).$$

Der Puls P_4 transformiert Teile der Doppelquantenkohärenzen wieder zurück in Antiphasen-Magnetisierung. Die detektierbaren Terme des resultierenden Dichteoperators sind

$$\rho_5 = -I_zF_x \cos(\omega_{B_0}t_1) + I_zF_y \sin(\omega_{B_0}t_1).$$

Während der folgenden Wartezeit τ entsteht durch die Entwicklung unter der J -Kopplung wieder Inphase-Magnetisierung der Methylyspins:

$$\rho_6 = -\frac{1}{2}(F_y \cos(\omega_{B_0}t_1) + F_x \sin(\omega_{B_0}t_1)).$$

Aufgrund der B_0 -Inhomogenität hat die resultierende Magnetisierung einen inhomogenen Phasenfaktor und das aufgenommene Signal ist auf den Mittelwert der Signale über die gesamte Probe reduziert. Lässt man die Magnetisierung für eine weitere Zeit t_1 präzedieren, so wird der Effekt der Magnetfeldinhomogenität refokussiert und das Signal steigt wieder an. Diese Echobildung ist in Abb. 27 gezeigt. Während dieser zusätzlichen Wartezeit entwickelt sich die Methylymagnetisierung jedoch auch unter der J -Kopplung. Dies bewirkt, dass sich wieder Antiphasen-Magnetisierung bildet. Das am Ende der Sequenz detektierte Signal ist daher mit dem Faktor $\cos(\pi J t_1)$ moduliert:

$$\rho_{7,unref} = -\frac{1}{2}F_y \cos(\pi J t_1).$$

Die J -Kopplung und die Feldinhomogenitäten werden zu unterschiedlichen Zeiten refokussiert, wie in Abb. 27 gezeigt. Die dort dargestellten Daten wurden in einem Phantom in einem 7 T-MRI-Gerät gemessen. Der ganze FID wurde zunächst Fourier-transformiert und alle

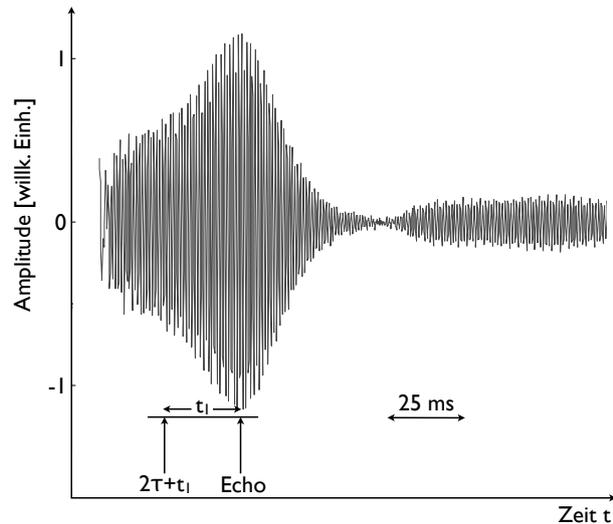


Abbildung 27: Laktatmethylsignal, gemessen mit der Pulssequenz S Sel-MQC in einem Phantom mit dem 7 T-MRI-Gerät. Die Datenaufnahme beginnt hier vor dem erwarteten Echo-Zeitpunkt. Die Wartezeit t_1 wurde auf 25 ms eingestellt. Die zeitliche Verschiebung des Echos zu der Zeit $2\tau + 2t_1$ ist klar zu erkennen. Die J -Kopplung und die Magnetfeldinhomogenitäten im B_0 -Feld werden hier zu verschiedenen Zeitpunkten refokussiert, was zu einer Verschiebung des Echos führt.

Frequenzen außerhalb der Laktatmethylregion wurden gleich Null gesetzt. Das Laktatsignal wurde anschließend mit einer inversen Fourier-Transformation zurücktransformiert, was die reinen Laktatmethyl Zeitdaten ergibt.

6.1.2 Refokussierte Pulssequenz S Sel-MQC-refokussiert

Die Modulation des Inphase-Laktatsignals mit dem Faktor $\cos(\pi J t_1)$ in $\rho_{7,unref}$ kann je nach Länge der Wartezeit t_1 einen großen Signalverlust bedeuten. Dieser Signalverlust kann durch die Verwendung zusätzlicher Refokussierungspulse vermieden werden. Boer et al. benutzen in [20] zwei CH-selektive π -Pulse in der ersten Wartezeit t_1 vor und nach dem Puls P_3 in Abb. 26. In diesem Kapitel wird gezeigt, dass das gleiche Ergebnis auch mit nur einem zusätzlichen Refokussierungspuls erreicht werden kann. Dieser CH-selektive π -Puls wird in der Mitte der letzten Wartezeit t_1 platziert, wie in Abb. 26 gezeigt. Der Dichteoperator am Ende der Sequenz wird dann zu

$$\rho_{7.refok} = -\frac{1}{2}F_y$$

refokussiert. Hier sind sowohl die chemischen Verschiebungen, der Effekt der B_0 -Inhomogenität als auch die J -Kopplungen komplett refokussiert und es kann ein maximales Laktatsignal gemessen werden.

6.2 EXPERIMENTELLE IMPLEMENTIERUNG UND METHODEN

Die hier vorgestellten experimentellen Untersuchungen wurden an zwei unterschiedlichen Geräten durchgeführt. Einerseits wurde, wie in Kapitel 5, das 11,7T-Bruker-NMR-Spektrometer verwendet. Das Phantom war ein NMR-Röhrchen mit einem Durchmesser von 5 mm, welches Laktat gelöst in D₂O enthielt. Andererseits wurden MRS-Messungen an dem 7T-MRI-Gerät durchgeführt. Das Phantom für diese Messungen war ein kugelförmiges Glassgefäß mit einem Durchmesser von 7 cm, das die Metaboliten Laktat und Alanin zusammen mit Salz und Zucker¹ gelöst in einer Mischung aus D₂O und H₂O enthielt². Die Spektren wurden mit den Sequenzen S_{Sel}-MQC und S_{Sel}-MQC-refokussiert aufgenommen. In den NMR- und MRS-Messungen wurde keine Lokalisierungstechnik angewendet, d.h. die Spektren wurden mit dem Signal aus dem gesamten Phantom aufgenommen. Die Spektren der MRS-Messungen wurden mit dem Programm JMRUI [73] bearbeitet. Die dabei angewendeten Schritte waren *Truncation*, *Zero-filling* und eine Apodisierung der Daten. Die prozessierten Spektren wurden anschließend in MATLAB quantitativ ausgewertet, indem eine Überlagerung von Lorentz-Linien an die Daten angepasst wurde.

6.3 EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

Die Verwendung der unrefokussierten Sequenz S_{Sel}-MQC zur selektiven Anregung von Laktat führt, wie oben beschrieben, zu einer Modulation des erwünschten Laktatmethylsignals mit dem Faktor $\cos(\pi J t_1)$ und damit zu einer Reduzierung des messbaren Laktat-signals. In Abb. 28 sind Spektren dargestellt, die mit der Sequenz S_{Sel}-MQC mit verschiedenen Längen der Evolutionszeit t_1 in einem Phantom bei 7T gemessen wurden. Die kürzeste, an diesem Gerät implementierbare, Evolutionszeit t_1 war 25 ms. Dies entspricht einem Faktor $\cos(\pi J t_1) \approx 0,85$. Das Signal wird also selbst für den kürzesten implementierbaren Wert von t_1 schon um 15 % reduziert. Wie in Abb. 28 gezeigt, steigt der Signalverlust für längere t_1 -Zeiten deutlich an. Die Inphase-Magnetisierung der Laktatmethylgruppe verschwindet nach und nach, während sich gleichzeitig Antiphasen-Signal aufbaut. In dem Spektrum mit der Evolutionszeit $t_1 = 70$ ms ist fast das reine, maximale Antiphasen-Signal zu sehen, während die Amplitude der Inphase-Magnetisierung fast Null ist.

¹ Die Zugabe von Salz und Zucker verbessert die dielektrischen Eigenschaften des Phantoms für die hier benötigten Messungen. Zusätzlich erlaubt dies die Messung in einer Flüssigkeit, die einer *in vivo* Messung ähnlicher ist, als bei Verwendung von reinem Wasser.

² D₂O wurde der Probe beigemischt, damit das Prinzip der selektiven Laktatanregung auch ohne eine zusätzliche Wasserunterdrückung in der Sequenz untersucht werden konnte.

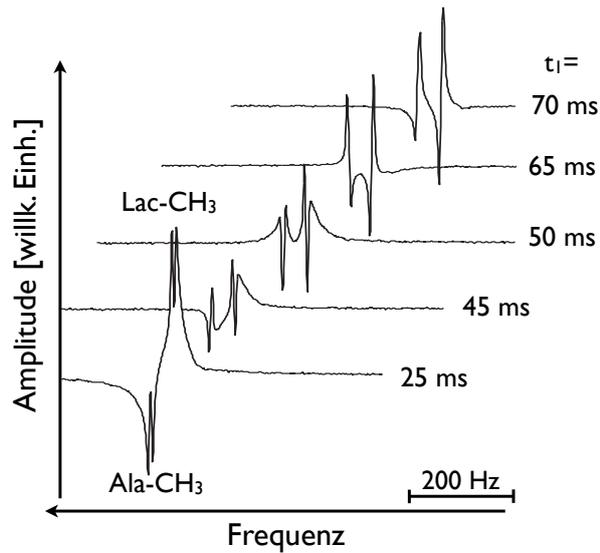


Abbildung 28: Versetzte Darstellung von editierten, unrefokussierten Spektren (Phasen-korrigierter Realteil) eines Phantoms bei 7T, aufgenommen mit der Sequenz SSeI-MQC mit verschiedenen Längen der Evolutionszeit t_1 . Der dargestellte spektrale Bereich zeigt die Laktat- und Alaninmethylresonanzen. Das erwünschte Inphase-Laktatsignal ist mit dem Faktor $\cos(\pi J t_1)$ moduliert. Der Antiphase-Beitrag steigt für längere t_1 -Zeiten.

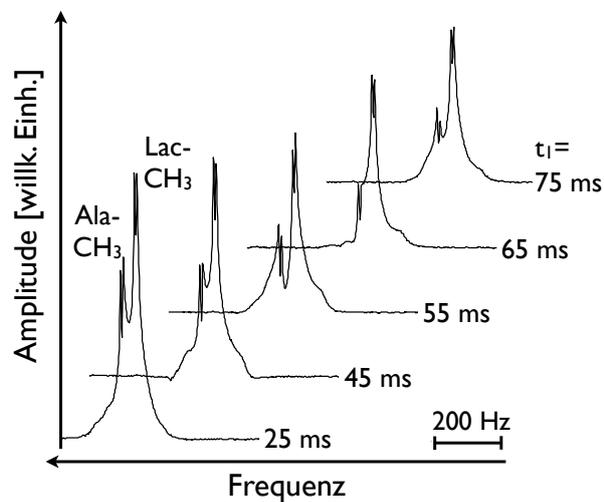


Abbildung 29: Versetzte Darstellung von editierten, refokussierten Spektren (Absolutwert-Spektren) eines Phantoms bei 7T, aufgenommen mit der Sequenz SSeI-MQC-refokussiert mit verschiedenen Längen der Evolutionszeit t_1 . Der dargestellte spektrale Bereich zeigt die Laktat- und Alaninmethylresonanzen. Sogar für lange Evolutionszeiten t_1 , wie z. B. $t_1 = 75$ ms, hat das detektierte Laktatsignal noch eine hohe Amplitude.

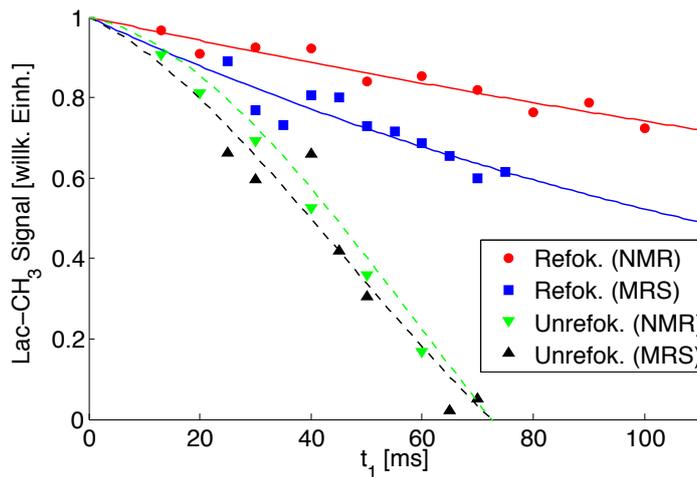


Abbildung 30: Abhängigkeit des Inphase-Laktatmethylsignals von der Länge der Evolutionszeit t_1 für die Pulssequenzen SSel-MQC und SSel-MQC-refokussiert, gemessen in einem Phantom mit dem 7 T-MRI-Gerät und dem 11,7 T-NMR-Spektrometer. Die Original SSel-MQC Sequenz erzeugt ein Signal, das mit $\cos(\pi J t_1)$ moduliert ist (schwarze und grüne Dreiecke). Mit dem refokussierten Multiquantenfilter kann das maximal mögliche Signal wiederhergestellt werden (rote Kreise und blaue Quadrate). Ein Signalverlust ergibt sich nur durch die T_2 -Relaxation. Die durchgezogenen Linien repräsentieren eine Anpassung eines exponentiellen Zerfalls an die Daten. Die gestrichelten Linien ergeben sich jeweils durch die Multiplikation dieser angepassten Linien mit $\cos(\pi J t_1)$.

Bei *in vivo* Messungen in Lipid-reichem Gewebe kann eine längere Evolutionszeit t_1 notwendig werden, da die Gradienten G_1 und G_2 stark genug sein müssen, um das Lipidsignal komplett zu dephasieren. Für den Fall, dass die maximalen Gradientenamplituden schon erreicht sind, bedeutet dies, dass die Dauer der Gradientenpulse G_1 und G_2 verlängert werden muss (s. auch [20]). Dies impliziert wiederum, dass die Wartezeit t_1 verlängert werden muss. Bei *in vivo* Anwendungen in Lipid-reichem Gewebe, wie z. B. in Muskelgewebe, können t_1 -Wartezeiten im Bereich von 45-60 ms für eine hinreichende Lipidsignal-Unterdrückung benötigt werden [20]. Abb. 28 zeigt deutlich, dass bei Verwendung der Original SSel-MQC Sequenz in diesem Bereich der t_1 -Werte nur ein sehr kleines Inphase-Laktatsignal übrig ist, das von einer erheblichen Menge an Antiphasen-Signal überlagert ist. Weiterhin erschwert die Überlagerung mit einem starken Antiphasen-Signal die Quantifizierung, da die Anpassung von Lorentz-Linien an eine Überlagerung von Inphase- und Antiphasen-Signalen komplizierter ist. Zusätzlich besteht bei Antiphasen-Signalen das Problem der Signalauslöschung, wenn die Linienbreite nicht sehr klein ist. Die refokussierte Pulssequenz SSel-MQC-refokussiert eliminiert die J -Modulation und stellt das Signal, das durch Dephasie-

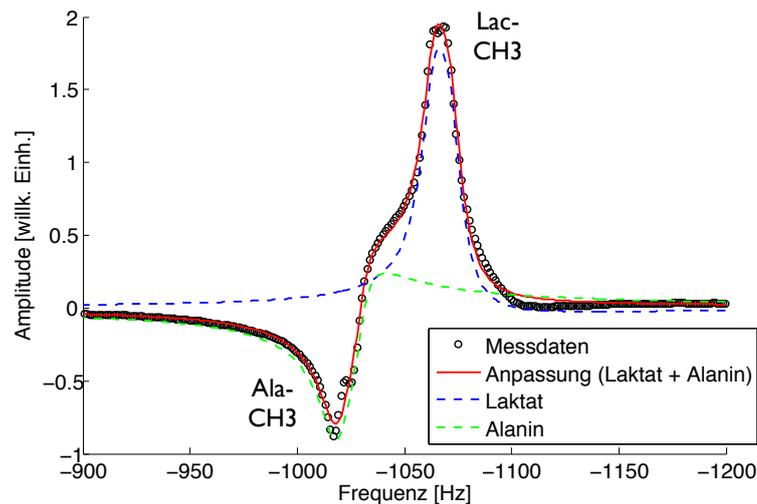


Abbildung 31: Anpassung einer Summe von zwei Inphase-Dubletts (rote durchgezogene Kurve) an die experimentellen Daten (schwarze Kreise), die mit der Sequenz SSEL-MQC-refokussiert mit $t_1 = 25$ ms an dem 7 T-MRI-Gerät aufgenommen wurden. Die beiden angepassten Dubletts entsprechen dem Laktatmethylsignal (blaue getrichelte Linie) und dem Alaninmethylsignal (grüne gestrichelte Linie). Die Aufspaltung der Dubletts ist bei der angepassten Kurve nicht zu erkennen, da hier eine relativ große Linienbreite vorliegt.

rung verloren geht, wieder her. In Abb. 29 ist eine Serie von Spektren dargestellt, die mit der Sequenz SSEL-MQC-refokussiert mit unterschiedlichen t_1 -Werten aufgenommen wurden. Die Spektren zeigen deutlich, dass die unerwünschte J -Modulation des Signals nicht mehr vorhanden ist. Reine Inphase-Laktatmethylsignale können aufgenommen werden, wodurch die Quantifizierung des Metabolitengehaltes vereinfacht wird. Die Amplitude des Laktatmethylsignals ist sogar für lange Evolutionszeiten t_1 , wie z. B. 75 ms, noch relativ hoch. Damit ermöglicht die refokussierte Sequenz eine Quantifizierung des Laktatgehaltes sogar in Situationen, wo lange Gradientenpulse G_1 und G_2 benötigt werden.

Eine quantitative Auswertung der in den Abbildungen 28 und 29 vorgestellten MRS-Messungen ist in Abb. 30 dargestellt. Zur Auswertung der MRS-Spektren wurden die Daten in JMRUI bearbeitet und anschließend wurde an den Realteil der Spektren in MATLAB eine Überlagerung von Lorentz-Linien angepasst. Aus den Parametern der Anpassung ergaben sich die Signalamplituden der Laktatmethylgruppe. Für die Spektren der refokussierten Pulssequenz wurde eine Überlagerung von zwei Inphase-Dubletts (jeweils bei den Frequenzen der Laktat- und Alaninmethylgruppe) an die experimentellen Daten angepasst. Ein Beispiel für eine solche Anpassung ist für das Spektrum, das mit der Sequenz SSEL-MQC-refokussiert mit $t_1 = 25$ ms aufgenommen wurde, in Abb. 31 dargestellt. Hier sind die Messda-

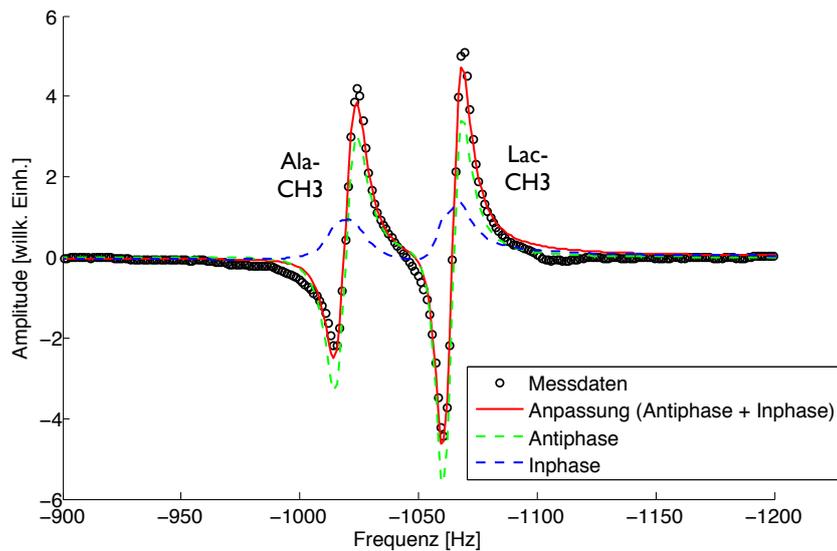


Abbildung 32: Anpassung einer Summe von einem Inphase-Dublett und einem Antiphase-Dublett für jeweils Laktat und Alanin an die experimentellen Daten (schwarze Kreise), die mit der Sequenz SSel-MQC mit $t_1 = 70$ ms an dem 7T-MRI-Gerät aufgenommen wurden. Die rote durchgezogene Kurve entspricht der gesamten angepassten Kurve. Sie ergibt sich als Summe der beiden Inphase-Dubletts von Laktat und Alanin (blaue gestrichelte Linie) und der beiden Antiphase-Dubletts von Laktat und Alanin (grüne gestrichelte Linie).

ten durch schwarze Kreise und die angepasste Kurve durch eine rote durchgezogene Linie dargestellt. Die gesamte angepasste Kurve ergibt sich als Summe der beiden einzelnen Dubletts (blaue gestrichelte Linie für Laktat und grüne gestrichelte Linie für Alanin). Im Fall der unrefokussierten Spektren wurde eine Superposition von einem Inphase-Dublett und einem Antiphase-Dublett jeweils für das Laktat- und Alaninmethylsignal zur Anpassung an die Daten verwendet. Ein Beispiel hierzu ist für ein Spektrum, aufgenommen mit der Sequenz SSel-MQC mit $t_1 = 70$ ms, in Abb. 32 dargestellt. Hier ergibt sich die gesamte angepasste Kurve (rote durchgezogene Linie) an die Messdaten (schwarze Kreise) durch die Summe von den beiden Inphase-Dubletts von Laktat und Alanin (blaue gestrichelte Linie) und den beiden Antiphase-Dubletts von Laktat und Alanin (grüne gestrichelte Linie). Mit den aus den Anpassungen gewonnenen Daten ist eine quantitative Auswertung des reinen Inphase-Laktatmethylsignals ohne überlappendes Alanin- oder Antiphasen-Signal möglich. Die Ergebnisse hiervon sind in Abb. 30 gezeigt. Die refokussierte Version der Sequenz regt, in Übereinstimmung mit der Theorie, ein großes Inphase-Laktatmethylsignal an (blaue Quadrate). Ein Signalverlust kommt hier nur von der T_2 -Relaxation. Die durchgezogene blaue Linie ist ein angepasster T_2 -Zerfall ($A \cdot \exp(-(2\tau + 2t_1)/T_2)$). Die Daten der unrefokussierten Sequenz (schwarze Dreiecke) passen zum von

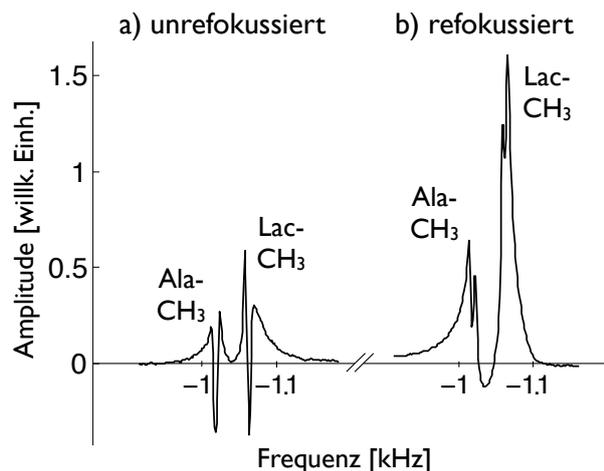


Abbildung 33: Direkter Vergleich der editierten Spektren (Phasenkorrigierter Realteil), gemessen mit der Sequenz SSel-MQC (a) und SSel-MQC-refokussiert (b) bei 7 T für $t_1 = 50$ ms.

der Theorie vorhergesagten Verhalten (schwarze gestrichelte Linie). Sie entspricht dem T_2 -Zerfall multipliziert mit $\cos(\pi J t_1)$. Bei einem t_1 -Wert von 50 ms erzeugt die refokussierte Sequenz z. B. ein Signal, das doppelt so groß ist als das der unrefokussierten Sequenz. Für $t_1 = 70$ ms wird sogar ein vier mal so großes Signal erreicht.

Ähnliche Experimente und Auswertungen wurden zusätzlich an dem Bruker-NMR-Spektrometer durchgeführt. Die Amplituden des Inphase-Laktatmethylsignals dieser Messungen sind zum Vergleich ebenfalls in Abb. 30 eingezeichnet. Die Datenpunkte repräsentieren das integrierte Laktatmethylsignal. Die Abhängigkeit des Laktat signals von der Evolutionszeit t_1 ist für die unrefokussierte und die refokussierte Version der Sequenz SSel-MQC analog zu dem oben beschriebenen Verhalten bei 7 T.

Abb. 33 zeigt einen direkten Vergleich der sich ergebenden Spektren für die unrefokussierte und refokussierte Version des Multiquantenfilters für $t_1 = 50$ ms. Der große Signalgewinn durch die Refokussierung ist deutlich sichtbar. Zusätzlich zeigt die Linienform des Spektrums der unrefokussierten Sequenz, dass das Signal hier nicht aus reinem Inphase-Signal besteht und die Quantifizierung in diesem Fall komplizierter wäre. Der bei dieser Messung gewählte t_1 -Wert von 50 ms ist ein realistischer Wert, der für *in vivo* Messungen von Laktat in Lipid-reichem Gewebe, wie z. B. Brust- oder Muskelgewebe, benötigt wird [20]. Die refokussierte SSel-MQC Variante, die von Boer et al. in [20] vorgeschlagen wird, wurde in dieser Arbeit zum Vergleich ebenfalls an dem NMR-Spektrometer implementiert. Im Gegensatz zu der in diesem Kapitel vorgeschlagenen Sequenz, die nur einen zusätzlichen Refokussierungspuls verwendet, werden in der Sequenz von Boer et al. zwei Refokussierungspulse benutzt. In den experimentellen Untersuchungen zeigte sich, dass die Effizienz der beiden

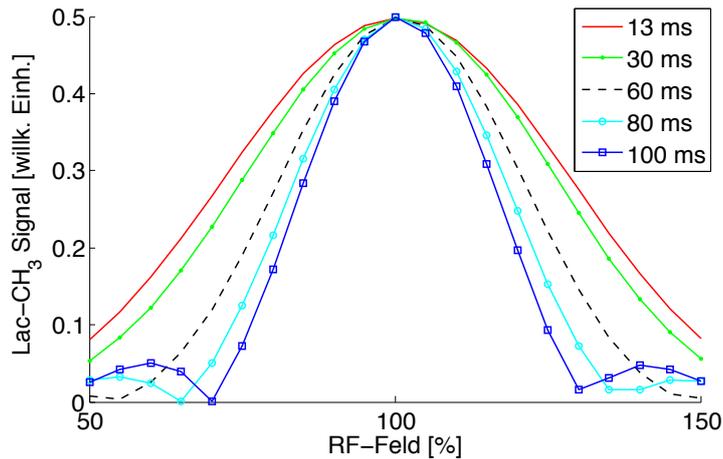


Abbildung 34: Simulierte Abhängigkeit des Laktatmethylsignals von der Fehljustierung der RF-Amplitude für die Sequenzen SSel-MQC und SSel-MQC-refokussiert für verschiedene t_1 -Werte, berechnet mit MATLAB. Ein RF-Feld von 100 % entspricht der nominellen RF-Amplitude.

Sequenzversionen für t_1 -Werte bis zu 60-70 ms innerhalb der Messgenauigkeit identisch ist.

6.4 SIMULATIONEN ZUR t_1 -ABHÄNGIGKEIT

Zusätzlich zu den oben vorgestellten experimentellen Untersuchungen wurden numerische Simulationen durchgeführt, die zeigen, dass das mit dem Multiquantenfilter detektierte Laktatsignal bei langen Evolutionszeiten t_1 sehr sensibel auf eine Fehljustierung der RF-Amplitude reagiert. Die t_1 -Zeiten sollten daher so kurz wie möglich gewählt werden. In Abb. 34 ist die simulierte Abhängigkeit des Laktatmethylsignals von einer Fehljustierung der RF-Amplituden dargestellt. Die Kurven wurden mit MATLAB auf der Basis des Dichteoperatorformalismus berechnet. Die Berechnungen erfolgten für verschiedene t_1 -Werte und unter der Annahme eines idealen B_0 -Feldes ohne Inhomogenitäten. Für diese Situation sind die simulierten Kurven des Verhaltens der beiden Sequenzen SSel-MQC und SSel-MQC-refokussiert identisch. Wie in der Abbildung zu erkennen ist, entsteht für lange Evolutionszeiten t_1 in Kombination mit inhomogenen RF-Feldern ein zusätzliches Problem: Sequenzen mit langen t_1 -Zeiten reagieren deutlich sensibler auf die RF-Inhomogenität. Ein Beispiel ist die Kurve für eine Pulssequenz mit einer t_1 -Zeit von 60 ms: Bei einer RF-Fehljustierung von $\pm 30\%$ vom idealen Wert wird nur etwa 50 % des Laktatsignals erreicht, das mit einer Sequenz mit $t_1 = 13$ ms erreicht werden würde. Dies stellt einen zusätzlichen Grund dar, warum die Evolutionszeit t_1 so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Mit der in Abb. 26 beschriebenen refokussierten Se-

quenz mit einem zusätzlichen Refokussierungspuls kann eine kürzere Wartezeit t_1 benutzt werden, als mit der Sequenzversion mit zwei zusätzlichen Refokussierungspulsen.

6.5 DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Laktateditierung mit der Multiquantenfilter-Sequenz SSeI-MQC nach He et al. [28] besitzt den großen Nachteil, dass das erwünschte Inphase-Laktatsignal durch den Faktor $\cos(\pi J t_1)$, der von der Evolutionszeit t_1 abhängt, reduziert wird. Dies macht sich vor allem bei der *in vivo* Messung in Lipid-reichem Gewebe bemerkbar. Dort müssen die Evolutionszeiten teilweise länger als 40 ms gewählt werden, um eine hinreichende Lipidunterdrückung zu gewährleisten [20]. Die Modulation des Signal resultiert dann in einem signifikanten Signalverlust.

Die refokussierte Version des Multiquantenfilters, die in dieser Arbeit entwickelt wurde, verhindert diesen Signalverlust. Die Refokussierung wird durch einen zusätzlichen 180° -Puls in der letzten Wartezeit t_1 durchgeführt. Als Resultat kann das reine, maximale Inphase-Laktatmethylnsignal am Ende der Sequenz detektiert werden. Der verbleibende Signalverlust entsteht nur durch die T_2 -Relaxation. In diesem Kapitel wurde der Effekt der Refokussierung mit analytischen Berechnungen gezeigt. Experimentelle Untersuchungen an dem 11,7 T-NMR-Spektrometer und dem 7 T-MRI-Gerät verifizieren die Aussagen der analytischen Berechnungen. Mit der entwickelten Sequenz kann ein deutlich größeres Laktatsignal gemessen werden. Damit wird eine Laktateditierung mit langen Evolutionszeiten in Lipid-reichem Gewebe ermöglicht. Ein Vergleich mit der von Boer et al. [20] im gleichen Zusammenhang vorgeschlagenen refokussierten Sequenz mit zwei zusätzlichen 180° -Pulsen zeigt, dass die Effizienz der beiden Sequenzen für t_1 -Werte bis zu 60-70 ms nahezu identisch ist. Der Vorteil der hier vorgestellten Sequenz ist jedoch, dass die SAR-Belastung durch die Sequenz bei einer *in vivo* Anwendung deutlich niedriger ist, da nur ein zusätzlicher 180° -Puls verwendet wird. Weiterhin kann die Wartezeit t_1 in der hier entwickelten Version der Sequenz kürzer eingestellt werden, da vor und nach dem Puls P_3 in Abb. 26 nicht zwei zusätzliche 180° -Pulse eingefügt werden müssen. Die Relevanz von diesem Vorteil unterstützen die hier mit MATLAB durchgeführten Simulationen des Verhaltens der Pulssequenz bei RF-Inhomogenitäten. Es zeigt sich, dass die Multiquantenfilter-Sequenz mit langen Evolutionszeiten t_1 deutlich sensitiver auf eine RF-Inhomogenität reagiert. Daher ist eine möglichst kurze Evolutionszeit hilfreich, um die Sequenz so robust wie möglich gegenüber RF-Inhomogenitäten zu machen.

Wie schon in Kapitel 5 erwähnt, ist auch die hier entwickelte Methode nicht auf die selektive Anregung von Laktat beschränkt. Das Prin-

zip der spektralen Editierung mit einem refokussierten Multiquantenfilter kann genauso auf die selektive Anregung anderer Metaboliten mit Multiquantenfiltern angewendet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) ist eine nicht-invasive Methode zur Messung biochemischer Informationen im lebenden Organismus. Diese detaillierten Informationen über den Stoffwechsel haben einen sehr großen diagnostischen Wert in der Medizin. Anwendungen der Magnetresonanz-Spektroskopie auf medizinische Fragestellungen werden bisher jedoch hauptsächlich in Forschungsprojekten behandelt. In der klinischen Routine können aus *in vivo* MRS-Spektren derzeit nur sehr wenige Informationen gezogen werden, obwohl sie eine große Menge wertvoller Informationen enthalten. Die Nutzung des vollen Potenzials der nicht-invasiven Bestimmung von Metabolitenlevels im menschlichen Körper kann zu einer wesentlichen Verbesserung der zukünftigen medizinischen Diagnostik beitragen.

Für eine zuverlässige Bestimmung des Gehaltes von Metaboliten, die kleine und überlappende Signale besitzen, wird eine selektive Anregungstechnik benötigt. Hierfür werden spektrale Editierungssequenzen, wie z. B. Multiquantenfilter verwendet. Ihre Effizienz ist jedoch in inhomogenen Magnetfeldern, die innerhalb von medizinischen MR-Geräten vorliegen, stark vermindert. In dieser Arbeit wurden optimierte selektive Anregungstechniken für Metaboliten entwickelt. Als Beispiel wurde ein System, bestehend aus Laktat, Alanin und Lipid, untersucht. Dabei war das Ziel, eine hohe Anregungseffizienz des Laktatsignals bei gleichzeitiger möglichst optimaler Unterdrückung von überlappendem Lipidsignal und koeditiertem Alaninsignal zu erreichen. Die Optimierung des Multiquantenfilters wurde am Beispiel der Sequenz SSEL-MQC durchgeführt. Hierzu wurden einerseits optimierte RF-Pulse mit Hilfe der *Optimal Control* Theorie entwickelt und andererseits eine refokussierte Version der Filtersequenz implementiert.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Experimente wurden an zwei unterschiedlichen Geräten durchgeführt. Für einen Teil der Untersuchungen wurde ein 11,7 T-NMR-Spektrometer verwendet, für den anderen Teil der Experimente wurde ein 7 T-MRI-Gerät genutzt. Das NMR-Spektrometer war durch das hohe statische Magnetfeld und die damit verbundene größere chemische Verschiebung besonders gut geeignet, um das Prinzip der optimierten selektiven Anregung an dem System Laktat/Alanin systematisch zu untersuchen. An dem MRI-Gerät wurden weitere Messungen durchgeführt, die die Anwendbarkeit der dort implementierten Optimierungen auch an diesem deutlich nicht-idealeren Gerät zeigen. Für diese Messungen wurden zu-

dem eigene Pulssequenzen in der dort vorhandenen Siemens-Umgebung programmiert.

Die Optimierung der RF-Pulse auf der Grundlage der *Optimal Control* (OC)-Theorie wurde hier mit einem Krotov-basierten Algorithmus durchgeführt. Die hier vorgestellte Arbeit stellt die erste Anwendung von OC-Pulsen auf dem Gebiet der Molekül-selektiven, robusten Anregung von Metabolitensignalen dar. Die Implementierung erfolgte, ausgehend von einem Code-Beispiel, in MATLAB. Für die verschiedenen Anforderungen an die RF-Pulse in dieser Arbeit wurde der Algorithmus in unterschiedliche Richtungen erweitert. Hierzu zählt die Berechnung von robusten RF-Pulsen, die sehr gute Effizienzen für einen relevanten Bereich von experimentellen Parametern aufweisen. Des Weiteren wurde die Optimierung von Molekül-selektiven Pulsen implementiert, die Signale des Zielmoleküls anregen und gleichzeitig Signale unerwünschter Komponenten unterdrücken können. Ausgehend von *State-to-State*-Optimierungen wurde die allgemeinere Form der UR-Pulsoptimierung implementiert und in Simulationen sowie im Experiment getestet. Zudem wurden geglättete Pulsformen optimiert, für die sich, aufgrund ihrer größeren Kompatibilität mit der Hardware, gute Übereinstimmungen zwischen Simulation und Experiment zeigten. Für alle Pulse wurde das wichtige Ziel implementiert, dass sie eine möglichst geringe Gesamtenergie besitzen und damit ihre *in vivo* Anwendung ermöglicht wird. Die Evaluation aller optimierten Pulse erfolgte mit einem selbst entwickelten Simulationsprogramm in MATLAB. Als Ergebnis zeigt sich, dass die in dieser Arbeit verwendeten RF-Pulse mit den benötigten Anforderungen berechnet werden konnten und im optimierten Parameterbereich eine hohe Effizienz aufweisen. Mit diesen Eigenschaften sind sie Standardpulsen, wie z. B. Gauss-Pulsen, deutlich überlegen. Die Simulationen der Pulseffizienz konnten zusätzlich durch Experimente verifiziert werden. Der für die Optimierungen eingesetzte Krotov-basierte Algorithmus zeigte sich in der hier verwendeten Form als sehr gut einsetzbar für *State-to-State*-Optimierungen. Für den Fall der UR-Optimierungen waren die Pulsberechnungen aufwändiger und wurden teils von numerischen Instabilitäten begleitet. Die hier benötigten Pulse konnten jedoch trotzdem mit sehr guten Effizienzen optimiert werden.

Die OC-Theorie wurde in dieser Arbeit für die Optimierung einer Multiquantenfilter-Sequenz zur selektiven Anregung von Laktat verwendet. Das Verhalten der Sequenz wurde zunächst mit Standardpulsen untersucht und mit Simulationen und Experimenten charakterisiert. Anschließend wurde die Sequenz mit gezielt für diese Anwendung optimierten OC-Pulsen implementiert. Diese OC-Pulse wurden zum Einen für die Implementierung an dem NMR-Spektrometer und zum Anderen für die Anwendung an dem MRI-Gerät optimiert. In Simulationen und im Experiment an dem NMR-Spektrometer konnte

gezeigt werden, dass die optimierte Multiquantenfilter-Sequenz eine deutlich höhere Effizienz aufweist als die Sequenzvariante mit Standardpulsen. Mit der optimierten Sequenz ist eine Laktateditierung auch bei geringen Laktatkonzentrationen und in inhomogenen RF- und B_0 -Feldern möglich. Sie erreicht eine sensitivere Laktatanregung bei gleichzeitiger effizienter Unterdrückung von unerwünschten Signalen.

Die Originalversion des hier verwendeten Multiquantenfilters hat den Nachteil, dass das Laktatsignal mit einem Faktor moduliert ist, der von der Evolutionszeit in der Sequenz abhängt. Bei langen Evolutionszeiten resultiert dies in einem deutlichen Signalverlust. Eine Optimierung der Sequenz durch eine Refokussierung der unerwünschten Entwicklung der Magnetisierung ermöglicht die Detektion des maximalen Laktatsignals. Dieser Effekt wurde hier mit analytischen Rechnungen und mit experimentellen Untersuchungen an dem NMR-Spektrometer und an dem MRI-Gerät gezeigt. An beiden Geräten zeigt sich, dass die refokussierte Sequenz in der Lage ist, in Übereinstimmung mit der Theorie, das maximal mögliche Laktatsignal wiederherzustellen. Damit ist eine Laktateditierung auch in Lipidreichen Geweben, wo lange Evolutionszeiten benötigt werden, möglich. Im Vergleich zu einer in der Literatur beschriebenen refokussierten Variante, hat die hier entwickelte Sequenz dabei den Vorteil, dass sie mit nur einem zusätzlichen Refokussierungspuls eine geringere Gesamtenergie besitzt und kürzere Evolutionszeiten ermöglicht. In dieser Arbeit durchgeführte Simulationen zeigten außerdem, dass kurze Evolutionszeiten in Gegenwart von inhomogenen RF-Feldern unbedingt bevorzugt werden sollten.

Insgesamt konnte durch die hier entwickelten Optimierungen der selektiven Laktatanregung mit einem Multiquantenfilter gezeigt werden, dass eine deutlich verbesserte Editierungseffizienz für medizinische Anwendungen möglich ist. Dies beinhaltet eine robustere und sensitivere Laktatanregung in inhomogenen RF- und B_0 -Feldern und weiterhin eine effizientere Unterdrückung koeditierter Signale. Somit kann zukünftig eine Laktatdetektion und eine zuverlässige Quantifizierung auch in Geweben mit kleiner Laktatkonzentration ermöglicht werden, wo Standardmethoden nicht sensitiv genug sind. Ein mögliches Einsatzgebiet der hier entwickelten Techniken ist zudem *Chemical Shift Selective Imaging*, wo Signale von Metaboliten mit ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht getrennt werden können, da für jedes Voxel nur ein Datenpunkt aufgenommen wird. Das Prinzip der hier entwickelten Optimierungsmethoden ist zudem nicht auf die Anwendung auf Laktat beschränkt und kann auch für die selektive Anregung anderer Metaboliten eingesetzt werden.

Auf der Basis der in dieser Arbeit entwickelten Methoden und Ergebnisse ergeben sich folgende sinnvolle Möglichkeiten für weitere zu untersuchende Projekte. Einerseits sind Erweiterungen und Fortführungen der hier vorgestellten Arbeiten zu nennen. Die RF-Pulse P_1 bis P_5 wurden für die Implementierung der Sequenzen SSel-MQC und für die in Kap. 6 beschriebene refokussierte Version der Sequenz an dem 7T-MRI-Gerät bereits optimiert. Ihr robustes Verhalten innerhalb des optimierten Parameterbereiches wurde in Simulationen verifiziert. Die Pulse wurden zudem so berechnet, dass ihre RF-Amplituden klein genug sind, um an dem 7T-MRI-Gerät implementiert zu werden. Durch die Implementierung dieser optimierten Sequenzen könnten Effekte durch B_0 - und B_1 -Inhomogenitäten für Anwendungen in dem MRI-Gerät minimiert werden. Erste Tests der optimierten Pulse an diesem Gerät zeigten, dass durch ihre Anwendung deutliche Verbesserungen zu erwarten sind (s. Kap. 5). Weitere benötigte Untersuchungen beinhalten hier die Feinjustierung der Frequenz-Offsets der optimierten Pulse an dem MRI-Gerät. Nach einer Implementierung der beiden optimierten Sequenzen SSel-MQC und SSel-MQC-refokussiert könnten quantitative Untersuchungen der Robustheit und Effizienzen der Sequenzen an einem Phantom erfolgen. Weiterhin ist für eine *in vivo* Anwendung der Einbau einer Lokalisierungstechnik erforderlich. Da die OC-Pulse aus dieser Arbeit, z. B. im Vergleich zu Sinc-Pulsen, nicht als Schicht-selektive Pulse angewendet werden können, müssen für eine Lokalisierung zusätzliche RF-Pulse in die Sequenzen eingebaut werden. Bisherige Arbeiten zu Lokalisierungsmethoden für Spektroskopie-Sequenzen bei 7T zeigen zudem, dass eine saubere Lokalisierungstechnik bei dieser Feldstärke nicht trivial ist. Anschließend könnten *in vivo* Untersuchungen durchgeführt werden, um das Potenzial der verbesserten Laktateditierung unter *in vivo* Bedingungen zu zeigen. Diese Untersuchungen wären z. B. in Lipid-reichem Gewebe sowie bei Brustkrebsuntersuchungen interessant. Ein Vergleich der SAR-Werte der gesamten optimierten Sequenz mit Standard-Sequenzen könnte zeigen, ob die OC-Pulse in diesem Punkt ebenfalls den sonst bei B_1 -Inhomogenitäten verwendeten adiabatischen Pulsen überlegen sind. Adiabatische Pulse werden in der Hochfeld-MRS oft eingesetzt, haben jedoch den Nachteil, dass sie sehr hohe SAR-Werte besitzen.

Eine weitere mögliche Anwendung der hier entwickelten Methodik ist das Gebiet des *Chemical Shift Selective Imaging* [70]. Mit optimierten RF-Pulsen könnten hier robuste Verfahren entwickelt werden, um

die ortsabhängige Verteilung von Metaboliten zuverlässig zu messen, für die dies mit Standardmethoden bisher nicht möglich ist. Ebenfalls ist eine Kombination der optimierten robusten, selektiven Pulse mit weiteren Editierungstechniken, wie z. B. der Differenz-Editierung, denkbar.

Bei zukünftigen Pulsoptimierungen mit dem Krotov-basierten Algorithmus könnte die Erweiterung des Algorithmus auf die in Abschnitt 4.6 erwähnte allgemeinere Formulierung implementiert werden. Damit kann der Einfluss von dann zusätzlich zur Verfügung stehenden Parametern auf das Konvergenzverhalten untersucht werden. Eine weitere Möglichkeit ist eine Kombination des hier verwendeten Krotov-basierten Algorithmus mit einem GRAPE-Verfahren. Unterschiedlich gute Konvergenzeigenschaften im Verlauf der Optimierung könnten so ausgenutzt werden. Alternativ kann der Algorithmus in diesem Zusammenhang mit dem Verfahren von Eitan et al. [74] erweitert werden. Dort wird gezeigt, dass die Krotov-Methode in den letzten Iterationen zu einer Gradientenmethode ohne Verwendung einer 2. Ableitung degeneriert und daher die Effizienz nur noch sehr langsam ansteigt. Sie schlagen daher vor, den Krotov-Algorithmus in den letzten Iterationen durch eine quasi-Newton-Optimierung zu ersetzen, um die Konvergenzeigenschaften zu verbessern. Denkbar wäre zudem eine Anwendung der OC-Optimierung auf die gesamte Pulssequenz anstatt auf einzelne RF-Pulse.

Schließlich wäre die Anwendung der hier entwickelten Methodik auf andere Metabolitensysteme sehr interessant. Eine Erweiterung auf das System Laktat/Alanin/Threonin ist z. B. denkbar, da Threonin im Bereich um 1,3 ppm des Spektrums ein Dublett besitzt, welches mit dem Laktatmethylsignal überlappt. Threonin ist eine essentielle Aminosäure und ist in relativ hoher Konzentration von 0,3 mM im menschlichen Körper vorhanden. Da das skalare Kopplungsmuster von Laktat und Threonin sehr ähnlich ist, können ihre Signale bei 1,3 ppm im Allgemeinen nicht durch spektrale Editierungsmethoden getrennt werden [15]. Für das Threoninmolekül, welches aus 5 nicht-austauschenden Protonen besteht, wurden in dieser Arbeit Simulationen durchgeführt. Sie zeigen, dass von der Sequenz SSEL-MQC mit Gauss-Pulsen, zur spektralen Editierung von Laktat, das Threoninsignal bei 1,3 ppm zu ca. 40 % mit angeregt wird. Dieser Wert gilt für eine Simulation bei idealem B_0 - und B_1 -Feld.

Eine weitere sehr interessante Anwendung wäre die Optimierung einer robusten selektiven Anregungstechnik für den Metaboliten Glutathion. Dieser spielt eine Schlüsselrolle für Stoffwechselprozesse der Gehirnfunktionen und ist ein wichtiger Metabolit für interessante Fragestellungen in diesem Zusammenhang. Seine Messung gestaltete sich bisher jedoch als schwierig und nicht zuverlässig, da seine Signale stark mit anderen Signalen im Spektrum überlappen [75].

Teil III

ANHANG

EFFIZIENZPROFILE OPTIMIERTER MRS-PULSE

Die Optimierung der Pulse P_1 , P_2 , P_3 und P_5 , die für eine Implementierung der Pulsesequenz SSeI-MQC mit optimierten Pulsen an einem 7T-MRI-Gerät benötigt werden, ist in den Abschnitten 5.3.2.2 und 5.3.3.2 beschrieben. Ihre Effizienzprofile sind in den Abbildungen 35 bis 42 gezeigt. Der Anregungspuls P_1 wurde als *State-to-State*-Transfer optimiert.

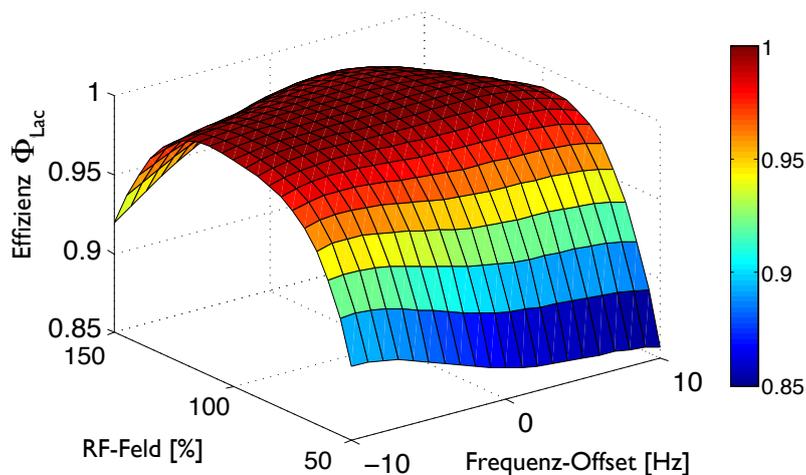


Abbildung 35: Effizienzprofil für die Wirkung des *State-to-State*-Pulses P_1 auf Laktat.

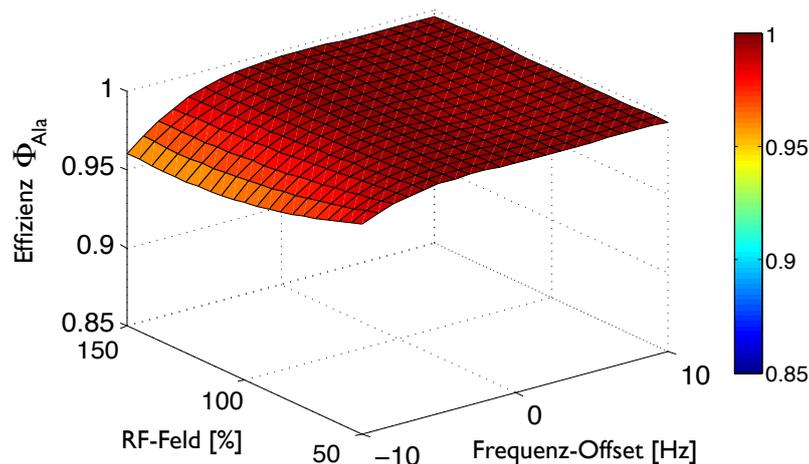


Abbildung 36: Effizienzprofil für die Wirkung des *State-to-State*-Pulses P_1 auf Alanin.

Bei den Pulsen P_2 , P_3 und P_5 handelt es sich um UR-Optimierungen. Dargestellt sind jeweils die simulierten Effizienzen Φ_{Lac} und Φ_{Ala} , definiert nach Gleichung (29) für P_1 und nach Gleichung (30) für P_2 , P_3 und P_5 , in Abhängigkeit von der RF-Amplitude und von Frequenz-Offsets aufgrund der B_0 -Inhomogenität. In allen Profilen ist ein sehr robustes Verhalten der Pulse im optimierten Bereich zu erkennen.

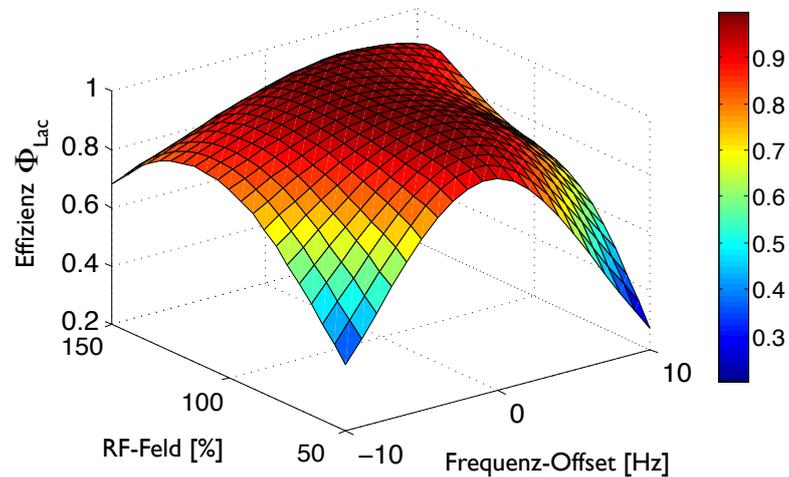


Abbildung 37: Effizienzprofil für die Wirkung des UR-Pulses P_2 auf Laktat.

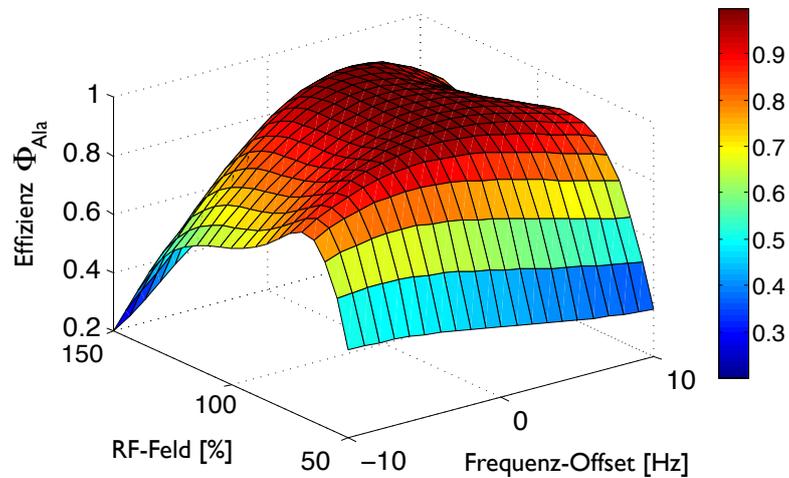


Abbildung 38: Effizienzprofil für die Wirkung des UR-Pulses P_2 auf Alanin.

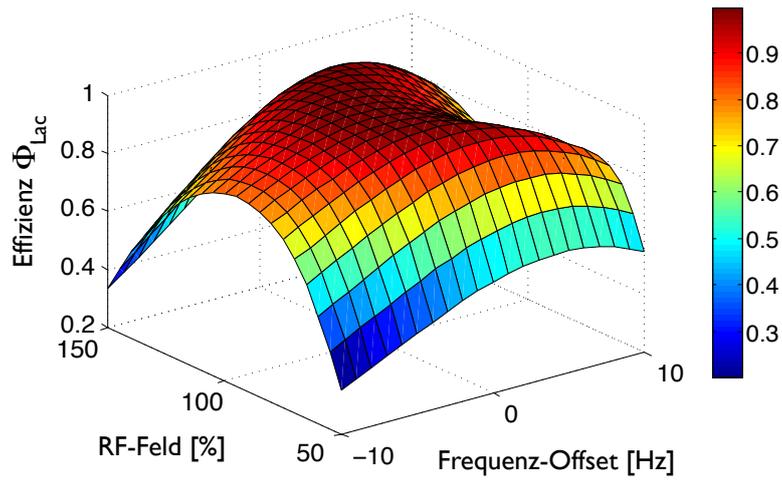


Abbildung 39: Effizienzprofil für die Wirkung des UR-Pulses P_3 auf Laktat.

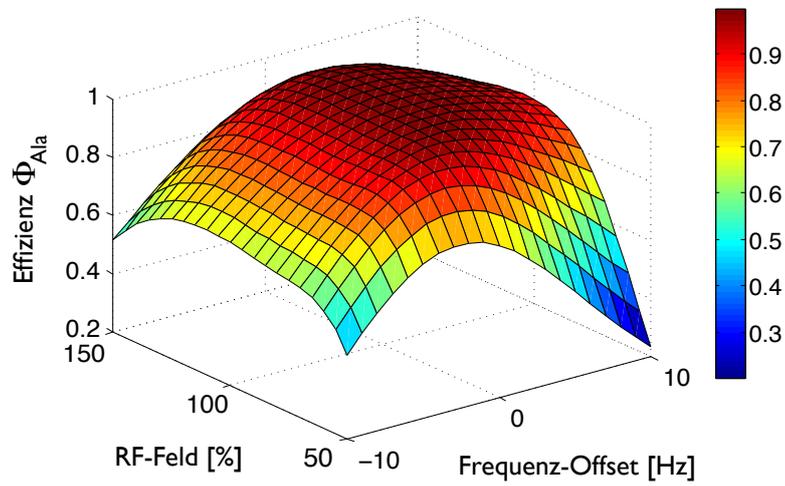


Abbildung 40: Effizienzprofil für die Wirkung des UR-Pulses P_3 auf Alanin.

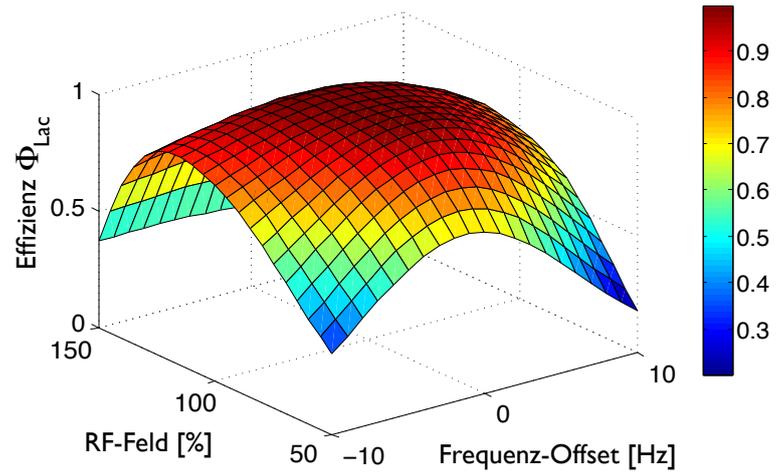


Abbildung 41: Effizienzprofil für die Wirkung des UR-Pulses P_5 auf Laktat.

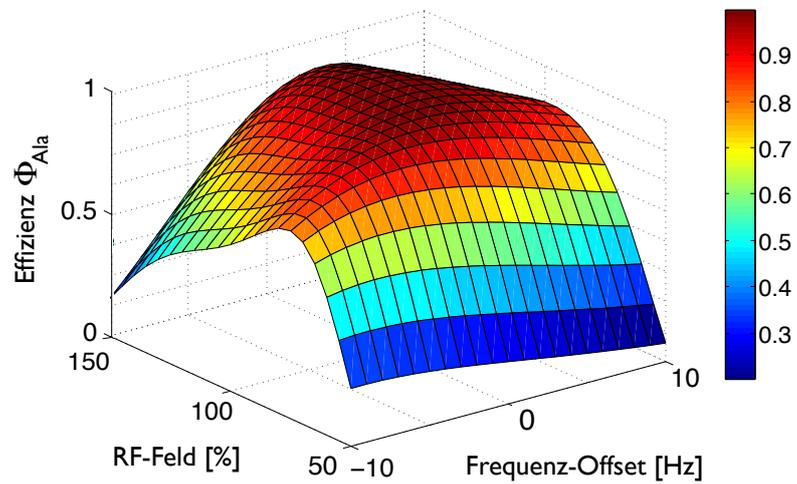


Abbildung 42: Effizienzprofil für die Wirkung des UR-Pulses P_5 auf Alanin.

B

PARAMETER DER PULSOPTIMIERUNG UND EVALUATION

RF-PULS	ART DES PULSES	$\rho_{D,Lac}$ BZW. $U_{D,Lac}$	$\rho_{D,Ala}$ BZW. $U_{D,Ala}$	RF- BER. [%]	Δ [Hz]	λ [s]	Φ_{Lac} [-]	Φ_{Ala} [-]	MAX. RF- AMP. [Hz]	REL. SAR [Hz]
$P_{1,NMR}$	<i>State-to-State</i>	$\rho_{D,Lac} = I_z - F_y$	$\rho_{D,Ala} = I_z + F_z$	± 20	± 7	10^{-7}	0,996	0,998	376	500
$P_{2,NMR}$	UR	$U_{D,Lac} = e^{(-i\frac{\pi}{2}I_x)}$	$U_{D,Ala} = e^{(-i\pi(I_x+F_x))}$	± 20	± 7	10^{-5}	0,973	0,970	866	1765
$P_{3,NMR}$	UR	$U_{D,Lac} = e^{(-i\pi F_x)}$	$U_{D,Ala} = \mathbf{1}$	± 20	± 7	10^{-5}	0,972	0,968	834	1442

Tabelle 3: Parameter der Pulsoptimierung und Evaluation für die in dieser Arbeit verwendeten optimierten RF-Pulse für NMR-Anwendungen. Angegeben ist der Bereich (RF-Ber. und Δ), für den die Pulse robust sein sollen. Die Pulslänge beträgt für alle drei Pulse 14 ms. Zur Evaluation wurden ihre Effizienzen Φ_{Lac} und Φ_{Ala} nach Gleichung (29) für *State-to-State*-Pulse und nach Gleichung (30) für UR-Pulse berechnet. Diese Werte stellen Mittelwerte für einen Bereich von $\pm 20\%$ der RF-Amplituden und für $\Delta = \pm 7$ Hz dar. Zum Vergleich der Pulse untereinander wird die Größe $\text{rel. SAR} := \int \omega_1^2(t)dt$ (abgeleitet nach Formel (22)) eingeführt.

RF-PULS	ART DES PULSES	$\rho_{D,Lac}$ BZW. $U_{D,Lac}$	$\rho_{D,Ala}$ BZW. $U_{D,Ala}$	RF- BER. [%]	Δ [Hz]	λ [s]	Φ_{Lac} [-]	Φ_{Ala} [-]	MAX. RF- AMP. [Hz]	REL. SAR [Hz]
$P_{1,MRS}$	<i>State-to-State</i>	$\rho_{D,Lac} = I_z - F_y$	$\rho_{D,Ala} = I_z + F_z$	± 20	± 9	10^{-4}	0,995	0,994	250	167
$P_{2,MRS}$	UR	$U_{D,Lac} = e^{(-i\frac{\pi}{2}I_x)}$	$U_{D,Ala} = e^{(-i\pi(I_x+F_x))}$	± 20	± 5	10^{-3}	0,952	0,946	541	1069
$P_{3,MRS}$	UR	$U_{D,Lac} = e^{(-i\pi F_x)}$	$U_{D,Ala} = \mathbf{1}$	± 20	± 5	10^{-3}	0,948	0,949	397	1089
$P_{5,MRS}$	UR	$U_{D,Lac} = e^{(-i\pi I_x)}$	$U_{D,Ala} = e^{(-i\pi(I_x+F_x))}$	± 10	± 5	10^{-3}	0,946	0,941	409	865

Tabelle 4: Parameter der Pulsoptimierung und Evaluation für die in dieser Arbeit verwendeten optimierten RF-Pulse für MRS-Anwendungen. Angegeben ist der Bereich (RF-Ber. und Δ), für den die Pulse robust sein sollen. Die Pulslänge beträgt für $P_{1,MRS}$ 23 ms und für die UR-Pulse 24 ms. Zur Evaluation wurden ihre Effizienzen Φ_{Lac} und Φ_{Ala} nach Gleichung (29) für *State-to-State*-Pulse und nach Gleichung (30) für UR-Pulse berechnet. Diese Werte stellen Mittelwerte für einen Bereich von $\pm 20\%$ der RF-Amplituden und für $\Delta = \pm 7$ Hz dar. Zur Auswahl geeigneter Pulse wurden mehrere Optimierungen mit verschiedenen Einstellungen durchgeführt und der jeweils beste Puls anhand der hier aufgeführten Parameter ausgewählt. Hauptkriterien hierfür waren möglichst hohe Effizienzen Φ_{Lac} und Φ_{Ala} . Für die Anwendung an dem 7 T-MRI-Gerät muss die max. Amplitude des Pulses zudem < 800 Hz sein. Rel. SAR := $\int \omega_1^2(t) dt$ (abgeleitet nach Formel (22)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] BARKER, P. B. ; LIN, D. D. M.: In vivo proton MR spectroscopy of the human brain. In: *Progr. in NMR Spectr.* 49 (2006), Nr. 2, S. 99–128
- [2] LEE, S.-C. ; POPTANI, H. ; PICKUP, S. ; JENKINS, W. T. ; KIM, S. ; KOCH, C. J. ; DELIKATNY, E. J. ; GLICKSON, J. D.: Early detection of radiation therapy response in non-Hodgkin's lymphoma xenografts by in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy and imaging. In: *NMR in Biomed.* 23 (2010), Nr. 6, S. 624–632
- [3] YAHYA, A.: Metabolite detection by proton magnetic resonance spectroscopy using PRESS. In: *Progr. in NMR Spectr.* 55 (2009), S. 183–198
- [4] FORSTER, D. M. ; JAMES, M. F. ; WILLIAMS, S. R.: Effects of Alzheimer's disease transgenes on neurochemical expression in the mouse brain determined by ^1H MRS in vitro. In: *NMR in Biomed.* 25 (2012), Nr. 1, S. 52–58
- [5] WARSI, M. A. ; MOLLOY, W. ; NOSEWORTHY, M. D.: Correlating brain blood oxygenation level dependent (BOLD) fractal dimension mapping with magnetic resonance spectroscopy (MRS) in Alzheimer's disease. In: *Magn. Reson. Mat. in Physics, Biology and Medicine* 25 (2012), Nr. 5, S. 335–344
- [6] KICKLER, N. ; KRACK, P. ; FRAIX, V. ; LEBAS, J.-F. ; LAMALLE, L. ; DURIF, F. ; KRAINIK, A. ; REMY, C. ; SEGEBARTH, C. ; POLLAK, P.: Glutamate measurement in Parkinson's disease using MRS at 3 T field strength. In: *NMR in Biomed.* 20 (2007), Nr. 8, S. 757–762
- [7] LEVIN, B. E. ; KATZEN, H. L. ; MAUDSLEY, A. ; POST, J. ; MYERSON, C. ; GOVIND, V. ; NAHAB, F. ; SCANLON, B. ; MITTEL, A.: Whole-Brain Proton MR Spectroscopic Imaging in Parkinson's Disease. In: *J. Neuroimag.* 24 (2014), Nr. 1, S. 39–44
- [8] KIROV, I. I. ; TAL, A. ; BABB, J. S. ; HERBERT, J. ; GONEN, O.: Serial proton MR spectroscopy of gray and white matter in relapsing-remitting MS. In: *J. Neurology* 80 (2013), Nr. 1, S. 39–46
- [9] RICHTER-KUHLMANN, E. A.: Personalisierte Medizin: Erst am Anfang des Weges. In: *Deutsches Ärzteblatt* 109 (2012), Nr. 25, S. 1305–1306
- [10] MOSCONI, E. ; SIMA, D. M. ; OSORIO GARCIA, M. I. ; FONTANELLA, M. ; FIORINI, S. ; VAN HUFFEL, S. ; MARZOLA, P.: Different quantification algorithms may lead to different results: a comparison

- using proton MRS lipid signals. In: *NMR in Biomed.* 27 (2014), Nr. 4, S. 431–443
- [11] HOLBACH, M. ; LAMBERT, J. ; SUTER, D.: Optimized multiple-quantum filter for robust selective excitation of metabolite signals. In: *J. Magn. Reson.* 243 (2014), Nr. C, S. 8–16
- [12] ABRAGAM, A.: *Principles of Nuclear Magnetism.* Oxford University Press, 1961
- [13] SLICHTER, C. P.: *Principles of Magnetic Resonance.* Springer-Verlag, 1996
- [14] LEVITT, M. H.: *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance.* John Wiley & Sons, 2008
- [15] GRAAF, R. A.: *In vivo NMR Spectroscopy - Principles and Techniques.* John Wiley & Sons, 2007
- [16] ALLEN, P. S. ; THOMPSON, R. B. ; WILMAN, A. H.: Metabolite-specific NMR spectroscopy in vivo. In: *NMR in Biomed.* 10 (1997), S. 435–444
- [17] REMY, C. ; ARUS, C. ; ZIEGLER, A. ; LAI, E. S. ; MORENO, A. ; FUR, Y. L. ; DECORPS, M.: In Vivo, Ex Vivo, and In Vitro One- and Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of an Intracerebral Glioma in Rat Brain: Assignment of Resonances. In: *J. Neurochem.* 62 (1994), Nr. 1, S. 166–179
- [18] OPSTAD, K. S. ; MURPHY, M. M. ; WILKINS, P. R. ; BELL, B. A. ; GRIFFITHS, J. R. ; HOWE, F. A.: Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time ^1H spectroscopy. In: *J. Magn. Reson. Imag.* 20 (2004), Nr. 2, S. 187–192
- [19] HAHN, E. L.: Spin Echoes. In: *Phys. Rev.* 80 (1950), Nr. 4, S. 580
- [20] BOER, V. O. ; LUIJTEN, P. R. ; KLOMP, D. W. J.: Refocused double-quantum editing for lactate detection at 7 T. In: *Magn. Reson. Med.* 69 (2012), Feb, Nr. 1, S. 1–6
- [21] ROTHMAN, D. L. ; BEHAR, K. L. ; HETHERINGTON, H. P. ; SHULMAN, R. G.: Homonuclear ^1H double-resonance difference spectroscopy of the rat brain in vivo. In: *Proc. Nat. Acad. of Sciences* 81 (1984), Nr. 20, S. 6330–6334
- [22] ROTHMAN, D. L. ; ARIAS-MENDOZA, F. ; SHULMAN, G. I. ; SHULMAN, R. G.: A pulse sequence for simplifying hydrogen NMR spectra of biological tissues. In: *J. Magn. Reson.* (1969) 60 (1984), Nr. 3, S. 430 – 436

- [23] WILLIAMS, S. R. ; GADIAN, D. G. ; PROCTOR, E.: A method for lactate detection in vivo by spectral editing without the need for double irradiation. In: *J. Magn. Reson.* (1969) 66 (1986), Nr. 3, S. 562 – 567
- [24] MESCHER, M. ; MERKLE, H. ; KIRSCH, J. ; GARWOOD, M. ; GRUETTER, R.: Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. In: *NMR in Biomed.* 11 (1998), Nr. 6, S. 266–272
- [25] HETHERINGTON, H. P. ; NEWCOMER, B. R. ; PAN, J. W.: Measurements of human cerebral GABA at 4.1 T using numerically optimized editing pulses. In: *Magn. Reson. Med.* 39 (1998), Nr. 1, S. 6–10
- [26] WADDELL, K. W. ; AVISON, M. J. ; JOERS, J. M. ; GORE, J. C.: A practical guide to robust detection of GABA in human brain by J-difference spectroscopy at 3 T using a standard volume coil. In: *Magn. Reson. Imag.* 25 (2007), Nr. 7, S. 1032 – 1038
- [27] TAKI, M. M. ; HARADA, M. ; MORI, K. ; KUBO, H. ; NOSE, A. ; MATSUDA, T. ; NISHITANI, H.: High gamma-aminobutyric acid level in cortical tubers in epileptic infants with tuberous sclerosis complex measured with the MEGA-editing J-difference method and a three-Tesla clinical MRI Instrument. In: *NeuroImage* 47 (2009), Nr. 4, S. 1207 – 1214
- [28] HE, Q. ; SHUNGU, D. C. ; ZIJL, P. C. V. ; BHUJWALLA, Z. M. ; GLICKSON, J. D.: Single-Scan in Vivo Lactate Editing with Complete Lipid and Water Suppression by Selective Multiple-Quantum-Coherence Transfer (Sel-MQC) with Application to Tumors. In: *J. Magn. Reson.* 106 (1995), S. 203–211
- [29] ALLEN, P. S. ; THOMPSON, R. B. ; WILMAN, A. H.: Metabolite-specific NMR spectroscopy in vivo. In: *NMR in Biomed.* 10 (1997), Nr. 8, S. 435–444
- [30] PIANTINI, U. ; SORENSEN, O. W. ; ERNST, R. R.: Multiple quantum filters for elucidating NMR coupling networks. In: *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982), Nr. 24, S. 6800–6801
- [31] SOTAK, C. H. ; FREEMAN, D. M.: A method for volume-localized lactate editing using zero-quantum coherence created in a stimulated-echo pulse sequence. In: *J. Magn. Reson.* (1969) 77 (1988), Nr. 2, S. 382 – 388
- [32] TRIMBLE, L. A. ; SHEN, J. F. ; WILMAN, A. H. ; ALLEN, P. S.: Lactate editing by means of selective-pulse filtering of both zero-and double-quantum coherence signal. In: *J. Magn. Reson.* 86 (1990), Nr. 01, S. 191–198

- [33] HURD, R. ; FREEMAN, D.: Metabolite specific proton magnetic resonance imaging. In: *Proc. Nat. Acad. of Sciences* 86 (1989), Nr. 12, S. 4402–4406
- [34] HURD, R. ; FREEMAN, D.: Proton editing and imaging of lactate. In: *NMR in Biomed.* 4 (1991), Nr. 2, S. 73–80
- [35] THOMPSON, R. B. ; ALLEN, P. S.: A new multiple quantum filter design procedure for use on strongly coupled spin systems found in vivo: Its application to glutamate. In: *Magn. Reson. Med.* 39 (1998), Nr. 5
- [36] CHOI, I.-Y. ; LEE, S.-P. ; SHEN, J.: In vivo single-shot three-dimensionally localized multiple quantum spectroscopy of GABA in the human brain with improved spectral selectivity. In: *J. Magn. Reson.* 172 (2005), Nr. 1, S. 9 – 16
- [37] PICKUP, S. ; LEE, S. ; MANCUSO, A. ; GLICKSON, J.: Lactate imaging with Hadamard-encoded slice-selective multiple quantum coherence chemical shift imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 60 (2008), Nr. 2, S. 299–305
- [38] MELLON, E. A. ; LEE, S.-C. ; PICKUP, S. ; KIM, S. ; GOLDSTEIN, S. ; FLOYD, T. F. ; POPTANI, H. ; DELIKATNY, E. J. ; REDDY, R. ; GLICKSON, J. D.: Detection of lactate with a hadamard slice selected, selective multiple quantum coherence, chemical shift imaging sequence (HDMD-SelMQC-CSI) on a clinical MRI scanner: Application to tumors and muscle ischemia. In: *Magn. Reson. Med.* 62 (2009), Nr. 6, S. 1404–1413
- [39] LEE, S. ; MARZEC, M. ; LIU, X. ; WEHRLI, S. ; KANTEKURE, K. ; RAGUNATH, P. N. ; NELSON, D. S. ; DELIKATNY, E. ; GLICKSON, J. D. ; WASIK, M. A.: Decreased lactate concentration and glycolytic enzyme expression reflect inhibition of mTOR signal transduction pathway in B-cell lymphoma. In: *NMR in Biomed.* 26 (2012), Jun, Nr. 1, S. 106–114
- [40] ZHU, H. ; RUBIN, D. ; HE, Q.: The fast spiral-SelMQC technique for in vivo MR spectroscopic imaging of polyunsaturated fatty acids in human breast tissue. In: *Magn. Reson. Med.* 67 (2012), Nr. 1, S. 8–19
- [41] MELKUS, G. ; MÖRCHEL, P. ; BEHR, V. ; KOTAS, M. ; FLENTJE, M. ; JAKOB, P. M.: Sensitive J-coupled metabolite mapping using SelMQC with selective multi-spin-echo readout. In: *Magn. Reson. Med.* 62 (2009), Oct, Nr. 4, S. 880–887
- [42] THAKUR, S. B. ; YALIGAR, J. ; KOUTCHER, J. A.: In vivo lactate signal enhancement using binomial spectral-selective pulses in selective MQ coherence (SS-SelMQC) spectroscopy. In: *Magn. Reson. Med.* 62 (2009), Nr. 3, S. 591–598

- [43] TRABESINGER, A. H. ; MEIER, D. ; BOESIGER, P.: In vivo ^1H NMR spectroscopy of individual human brain metabolites at moderate field strengths. In: *Magn. Reson. Imag.* 21 (2003), Nr. 10, S. 1295 – 1302
- [44] NIELSEN, N. C. ; KEHLET, C. ; GLASER, S. J. ; KHANEJA, N.: Optimal Control Methods in NMR Spectroscopy. In: *Encycl. of Magn. Reson.* (2010), S. 1–13
- [45] VINDING, M. S. ; MAXIMOV, I. I. ; TOŠNER, Z. ; NIELSEN, N. C.: Fast numerical design of spatial-selective rf pulses in MRI using Krotov and quasi-Newton based optimal control methods. In: *J. Chem. Phys.* 137 (2012), Jan, Nr. 5, S. 054203
- [46] KHANEJA, N. ; REISS, T. ; KEHLET, C. ; SCHULTE-HERBRÜGGEN, T. ; GLASER, S. J.: Optimal control of coupled spin dynamics: design of NMR pulse sequences by gradient ascent algorithms. In: *J. Magn. Reson.* 172 (2005), Nr. 2, S. 296–305
- [47] SKINNER, T. E. ; GERSHENZON, N. I. ; NIMBALKAR, M. ; BERMEL, W. ; LUY, B. ; GLASER, S. J.: New strategies for designing robust universal rotation pulses: Application to broadband refocusing at low power. In: *J. Magn. Reson.* 216 (2012), Nr. 0, S. 78 – 87
- [48] MATSON, G. B. ; YOUNG, K. ; KAISER, L. G.: RF pulses for in vivo spectroscopy at high field designed under conditions of limited power using optimal control. In: *J. Magn. Reson.* 199 (2009), S. 30–40
- [49] BOULANT, N. ; BIHAN, D. L. ; AMADON, A.: Strongly modulating pulses for counteracting RF inhomogeneity at high fields. In: *Magn. Reson. Med.* 60 (2008), Nr. 3, S. 701–708
- [50] BOULANT, N. ; MANGIN, J. F. ; AMADON, A.: Counteracting radio frequency inhomogeneity in the human brain at 7 Tesla using strongly modulating pulses. In: *Magn. Reson. Med.* 61 (2009), Nr. 5, S. 1165–1172
- [51] KEHLET, C. T. ; SIVERTSEN, A. C. ; BJERRING, M. ; REISS, T. O. ; KHANEJA, N. ; GLASER, S. J. ; NIELSEN, N. C.: Improving Solid-State NMR Dipolar Recoupling by Optimal Control. In: *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004), Nr. 33, S. 10202–10203
- [52] TOŠNER, Z. ; VOSEGAARD, T. ; KEHLET, C. ; KHANEJA, N. ; GLASER, S. J. ; NIELSEN, N. C.: Optimal control in NMR spectroscopy: Numerical implementation in SIMPSON. In: *J. Magn. Reson.* 197 (2009), Nr. 2, S. 120 – 134
- [53] CONOLLY, S. ; NISHIMURA, D. ; MACOVSKI, A.: Optimal control solutions to the magnetic resonance selective excitation problem. In: *IEEE transact. med. imag.* 5 (1986), Nr. 2, S. 106

- [54] MAXIMOV, I. I. ; SALOMON, J. ; TURINICI, G. ; NIELSEN, N. C.: A smoothing monotonic convergent optimal control algorithm for nuclear magnetic resonance pulse sequence design. In: *J. Chem. Phys.* 132 (2010), S. 084107
- [55] FORTUNATO, E. M. ; PRAVIA, M. A. ; BOULANT, N. ; TEKLEMARIAM, G. ; HAVEL, T. F. ; CORY, D. G.: Design of strongly modulating pulses to implement precise effective Hamiltonians for quantum information processing. In: *J. Chem. Phys.* 116 (2002), S. 7599
- [56] MAXIMOV, I. I. ; TOŠNER, Z. ; NIELSEN, N.C.: Optimal control design of NMR and dynamic nuclear polarization experiments using monotonically convergent algorithms. In: *J. Chem. Phys.* 128 (2008), S. 184505
- [57] DOGRA, S. ; DORAI, K.: Numerically optimized band-selective pulses in SOFAST-HMQC experiments for biomolecular NMR. In: *J. Molec. Struct.* 1063 (2014), Nr. 1, S. 45–50
- [58] WEI, D. ; CHANG, Y. ; GLASER, S. J. ; YANG, X.: Cooperative pulses for pseudo-pure state preparation. In: *Appl. Phys. Lett.* 104 (2014), Nr. 24
- [59] KROTOV, V. F.: *Global methods in optimal control theory*. Marcel Dekker Inc., New York, 1995
- [60] ZHU, W. ; RABITZ, H.: A rapid monotonically convergent iteration algorithm for quantum optimal control over the expectation value of a positive definite operator. In: *J. Chem. Phys.* 109 (1998), Nr. 2, S. 385–391
- [61] MADAY, Y. ; TURINICI, G.: New formulations of monotonically convergent quantum control algorithms. In: *J. Chem. Phys.* 118 (2003), S. 8191
- [62] MADAY, Y. ; SALOMON, J. ; TURINICI, G.: Monotonic time-discretized schemes in quantum control. In: *Num. Mat.* 103 (2006), Nr. 2, S. 323–338
- [63] NIMBALKAR, M. ; LUY, B. ; SKINNER, T. E. ; NEVES, J. L. ; GERSHENZON, N. I. ; KOBZAR, K. ; BERMEL, W. ; GLASER, S. J.: The Fantastic Four: A plug 'n' play set of optimal control pulses for enhancing NMR spectroscopy. In: *J. Magn. Reson.* 228 (2013), Nr. 0, S. 16 – 31
- [64] TANNUS, A. ; GARWOOD, M.: Adiabatic Pulses. In: *NMR in Biomed.* 10 (1997), S. 423–434
- [65] MOORTELE, P.-F. Van d. ; AKGUN, C. ; ADRIANY, G. ; MOELLER, S. ; RITTER, J. ; COLLINS, C. M. ; SMITH, . B. ; VAUGHAN, J. ; UGURBIL, K.: B₁ destructive interferences and spatial phase patterns at 7

- T with a head transceiver array coil. In: *Magn. Reson. Med.* 54 (2005), Nr. 6, S. 1503–1518
- [66] HE, Q. ; BHUJWALLA, Z. M. ; MAXWELL, R. J. ; GRIFFITHS, J. R. ; GLICKSON, J. D.: Proton NMR Observation of the Antineoplastic Agent Iproplatin In Vivo by Selective Multiple Quantum Coherence Transfer (Sel-MQC). In: *Magn. Reson. Med.* 33 (1995), Nr. 3, S. 414–416
- [67] GRAAF, R. A. ; DIJKHUIZEN, R. M. ; BIESSELS, G. J. ; BRAUN, K. P. ; NICOLAY, K.: In vivo glucose detection by homonuclear spectral editing. In: *Magn. Reson. Med.* 43 (2000), Nr. 5, S. 621–626
- [68] HE, Q. ; SHKARIN, P. ; HOOLEY, R. J. ; LANNIN, D. R. ; WEINREB, J. C. ; BOSSUYT, V.: In vivo MR spectroscopic imaging of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in healthy and cancerous breast tissues by selective multiple-quantum coherence transfer (Sel-MQC): A preliminary study. In: *Magn. Reson. Med.* 58 (2007), Nr. 6, S. 1079–1085
- [69] SØRENSEN, O. W. ; EICH, G. W. ; LEVITT, M. H. ; BODENHAUSEN, G. ; ERNST, R. R.: Product operator formalism for the description of NMR pulse experiments. In: *Progr. in NMR Spectr.* 16 (1984), S. 163–192
- [70] HAASE, A. ; FRAHM, J. ; HANICKE, W. ; MATTHAEI, D.: ^1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. In: *Phys. in medicine and biology* 30 (1985), Nr. 4, S. 341
- [71] GARWOOD, M. ; DELABARRE, L.: The Return of the Frequency Sweep: Designing Adiabatic Pulses for Contemporary {NMR}. In: *J. Magn. Reson.* 153 (2001), Nr. 2, S. 155 – 177
- [72] KUPCE, E. ; FREEMAN, R.: Adiabatic Pulses for Wideband Inversion and Broadband Decoupling. In: *J. Magn. Reson., Series A* 115 (1995), Nr. 2, S. 273 – 276
- [73] STEFAN, D. ; CESARE, F. D. ; ANDRASESCU, A. ; POPA, E. ; LAZARIEV, A. ; VESCOVO, E. ; STRBAK, O. ; WILLIAMS, S. ; STARCUK, Z. ; CABANAS, M. ; ORMONDT, D. van ; GRAVERON-DEMILLY, D.: Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. In: *Measurement Science and Technology* 20 (2009), Nr. 10, S. 104035
- [74] EITAN, R. ; MUNDT, M. ; TANNOR, D. J.: Optimal control with accelerated convergence: Combining the Krotov and quasi-Newton methods. In: *Phys. Rev. A* 83 (2011), May, S. 053426
- [75] TERPSTRA, M. ; HENRY, P.-G. ; GRUETTER, R.: Measurement of reduced glutathione (GSH) in human brain using LCModel ana-

lysis of difference-edited spectra. In: *Magn. Reson. Med.* 50 (2003),
Nr. 1, S. 19–23

VERÖFFENTLICHUNGEN UND KONFERENZBEITRÄGE

1. M. Holbach, J. Lambert und D. Suter. Optimized multiple-quantum filter for robust selective excitation of metabolite signals. *J. Magn. Res.*, 243(C):8–16, 2014.
(Publikation in referierter Fachzeitschrift)
2. M. Holbach, J. Lambert, S. Johst, M. E. Ladd und D. Suter. Optimized selective lactate excitation with a refocused multiple-quantum filter.
(eingereicht bei *J. Magn. Res.*)
3. M. Holbach, J. Lambert und D. Suter. Robust selective excitation of metabolite signals for MR-spectroscopy.
(Vortrag, DPG 2012, Regensburg)
4. M. Holbach, J. Lambert und D. Suter. Robust selective excitation of metabolite signals with optimized multiple-quantum filter sequence for high field MRS.
(e-Poster und Kurzvortrag, ESMRMB 2013, Toulouse)
5. M. Holbach, J. Lambert und D. Suter. Selective excitation of metabolite signals for ^1H MRS.
(e-Poster, ISMRM 2012, Melbourne)
6. M. Holbach, J. Lambert, P. Lampen und D. Suter. Selective excitation of metabolite signals for ^1H MRS.
(Poster, EUROMAR 2011, Frankfurt)

DANKSAGUNG

Diese Arbeit konnte nur durch die Unterstützung verschiedener Personen entstehen, bei denen ich mich hiermit bedanken möchte. Das Thema der Arbeit war für mich deshalb sehr interessant, weil es die Optimierung einer konkreten, wichtigen medizinischen Anwendung als Motivation hat und ich bin froh, dass ich durch Anwendung physikalischer Methoden hierzu einen Beitrag leisten konnte.

Ich bedanke mich

- bei Hr. Prof. Dr. Suter für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses interessanten, herausfordernden Themas und für die herausragende wissenschaftliche Beratung und Unterstützung sowie für die Ermöglichung der Bearbeitung eines Themas, das es vorher nicht am Lehrstuhl gab und für mich aus dem Boden gestampft wurde.
- bei Hr. Dr. Lambert für die wissenschaftliche Unterstützung und hilfreiche Diskussionen und die Teilhabe an seinem fundierten Fachwissen zum Thema.
- bei Hr. Prof. Dr. Ladd und dem Team des Erwin L. Hahn Instituts für Magnetresonanz für die Möglichkeit der Kooperation und Nutzung des 7T-Gerätes. Insbesondere bedanke ich mich bei Sören Johst für die Unterstützung bei der Sequenzprogrammierung.
- beim Evangelischen Studienwerk Villigst für die Ermöglichung dieser Promotion durch die ideelle und finanzielle Förderung durch ein Promotionsstipendium.
- bei meinem Bürokollegen, Daniel Edelhoff, und allen anderen Mitarbeitern von E3 für die nette Arbeitsatmosphäre und allen Kaffeetrinkern für die Besuche in unserem Büro.
- bei meinem Freund, Matthias Mendorf, für die tolle, nicht selbstverständliche Unterstützung und Geduld während der gesamten Zeit dieser Arbeit.
- bei meiner Familie, die mir mein Studium ermöglicht hat und insbesondere bei meinem Vater, der mir das Interesse für naturwissenschaftliche Zusammenhänge mit auf den Weg gegeben hat.