

2. Einführung in die physikalischen Grundlagen der Arbeit

Zum besseren Verständnis unserer Untersuchungen werden nun die für diese Arbeit relevanten physikalischen Grundlagen zur Magnetresonanztomographie und -spektroskopie dargelegt (4, 37, 42)

2.1 Die Magnetresonanz

Atomkerne ungerader Kernladungszahl wie z. B. ^1H , ^{31}P , ^{13}C , besitzen einen Kernspin, der ungleich Null ist. Mit dem Kernspin ist ein magnetisches Moment μ verknüpft. Das magnetische Moment beschreibt die Richtung und Stärke des magnetischen Dipolfeldes, das dadurch entsteht, dass die Atomkerne rotieren. Die rotierende Ladungsverteilung induziert einen elektrischen Kreisstrom, der wiederum das magnetische Dipolfeld erzeugt. Die Beziehung zwischen Kernspin (I) und magnetischem Moment (μ) wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$\mu = \gamma I$$

Die Proportionalitätskonstante γ bezeichnet das giromagnetische Verhältnis und ist stoffspezifisch. Wasserstoff hat von allen stabilen Isotopen das größte giromagnetische Verhältnis.

Bringt man nun die Atomkerne in ein äußeres Magnetfeld B_0 , so richten sich die Spins entlang dieses Magnetfeldes in paralleler und antiparalleler Orientierung aus. Da die parallele Ausrichtung mit einem niedrigeren Energieniveau verbunden ist, befindet sich hier etwas mehr als die Hälfte der Spins, was zu einer so genannten Nettomagnetisierung entlang des B_0 -Feldes führt.

Die Atomkerne präzedieren nach der Ausrichtung im Magnetfeld B_0 um ihre Achse. Diese Präzessionsbewegung ist eine Bewegung ähnlich der eines Kreisels. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird als Larmorfrequenz ω bezeichnet. Diese Präzessionsfrequenz steigt proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 . Die Resonanzfrequenz $\nu = \omega / 2\pi$ beträgt für Wasserstoff bei einem B_0 von 1 Tesla (1T) 42,577 MHz.

Die Zusammenhänge dieser Eigenschaften werden durch die so genannte Larmorgleichung beschrieben:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Durch die zusätzliche Einstrahlung eines selektiven Hochfrequenzimpulses wird senkrecht zum B_0 -Feld ein magnetisches Hochfrequenzfeld B_1 mit der Kreisfrequenz ω_0 erzeugt. Die Frequenz dieses Impulses ist identisch mit der Präzessionsfrequenz der Atomkerne und entspricht deren Resonanzfrequenz. Es kommt zu einer Abnahme der Nettomagnetisierung in B_0 -Richtung, da sich einige der parallelen Protonen nun in die antiparallele Ausrichtung begeben. Dies bedeutet den Übergang des magnetischen Moments auf ein benachbartes, höheres Energieniveau. Es entsteht eine Änderung der longitudinalen Magnetisierung. Sie nimmt ab.

Die magnetische Resonanz bezeichnet also den Übergang auf ein benachbartes, höheres Energieniveau, induziert durch ein elektromagnetisches Hochfrequenzfeld, das mit dem magnetischen Moment in oben geschilderter Weise in Wechselwirkung tritt. Durch den Hochfrequenzimpuls kommt es zusätzlich zur Erzeugung einer Phasenkohärenz, d. h. dass alle Spins im gleichen „Takt“ präzedieren. Dies hat eine Transversalmagnetisierung zur Folge, die quer zum angelegten Magnetfeld B_0 verläuft, also im 90° -Winkel, weshalb der auslösende Hochfrequenzimpuls auch als 90° -Puls bezeichnet wird.

Schaltet man nun den Hochfrequenzimpuls ab, so kommt es zu einer Relaxation der Atomkerne, d. h. sie gehen in ihre Ausgangslage zurück. Hierbei wird das Magnetresonanzsignal abgegeben und von einem Empfänger aufgenommen. Die Intensität des Magnetresonanzsignals nimmt im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab. Dies wird als freier Induktionsabfall (free induction decay, FID) bezeichnet.

Die Zeitkonstante, welche die Rückkehr der Protonen in die Ausgangslage beschreibt, ist die so genannte Relaxationszeit. Es können zwei verschiedene Relaxationszeiten aufgezeichnet werden:

T_1 ist die longitudinale Relaxationszeit, auch Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt. Dies ist die Zeit, welche die Kerne benötigen, um aus der zuvor erzeugten longitudinalen Änderung der Nettomagnetisierung wieder in die Ausgangslage entlang des B_0 -Feldes zu gelangen. Die Spins begeben sich also wieder auf das niedrigere Energieniveau zurück.

T_2 ist die transversale Relaxationszeit oder auch Spin-Spin-Relaxationszeit. Dies ist die Zeit, welche die Kerne benötigen, um ihre durch den Hochfrequenzimpuls erzeugte Phasenkohärenz wieder zu verlieren.

2.2 Die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (1 H-MR-Spektroskopie)

Die Möglichkeit zur Erstellung eines Protonen-Magnetresonanzspektrums entsteht durch die so genannte chemische Verschiebung. Dadurch, dass Protonen sich in unterschiedlichen chemischen Bindungen befinden, gibt es geringgradige Unterschiede in deren Resonanzfrequenz. Diese Resonanzfrequenzunterschiede führen dazu, dass unterschiedliche Substanzen bei unterschiedlichen Frequenzbereichen für ihre Signalintensitäten detektierbar werden. Diese Frequenzbereiche sind jedoch abhängig von der angelegten Feldstärke, da sie sich proportional zu dieser verhalten. Um nun bei unterschiedlichen Feldstärken eine Vereinheitlichung der Abtragung der Signalpeaks auf der x-Achse zu erreichen, hat man die einzelnen Resonanzfrequenzen von einer Referenzfrequenz subtrahiert und dann durch selbige dividiert. Als Ergebnis erhält man eine dimensionslose Zahl, die je nach Molekül, in dem das Proton gebunden ist, verschieden groß aber eben auch unabhängig von der angelegten Feldstärke ist. Ihre Größe wird in ppm (parts per million) angegeben. Sie wird auf der x-Achse der bei der Spektroskopie entstehenden Kurve aufgetragen und bezeichnet die chemische Verschiebung. Durch die chemische Verschiebung kommt es dazu, dass Protonen in unterschiedlichen chemischen Bindungen an verschiedenen Stellen auf der ppm-Skala einen Peak erzeugen.

Doch nicht alle Protonen in chemischen Bindungen tragen zu detektierbaren Signalen bei. Protonen in sehr großen Molekülen oder in Zellmembranen haben eine so kurze Relaxationszeit, dass sie für den Empfänger nicht messbar sind und im Rauschen untergehen. In der ^1H -MR-Spektroskopie gut messbare Stoffe sind z. B. Laktat, N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin, Kreatinin u. a.

Um die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen zu ermitteln, ist es notwendig, das als FID aufgezeichnete Magnetresonanzsignal von der zeitabhängigen in eine frequenzabhängige Form zu überführen. Hierzu bedient man sich einer mathematischen Umwandlung, der so genannten Fouriertransformation. Die Anwendung der Fouriertransformation ermöglicht also die

Aufzeichnung des freien Induktionsabfalls in Form der bei der Spektroskopie entstehenden Kurve.

Die Qualität der Signale und die Auflösung beziehungsweise Abgrenzbarkeit einzelner Peaks ist abhängig von der Homogenität des Magnetfeldes. Durch die Einbringung eines Körpers in das Magnetfeld wird dieses jedoch inhomogen. Die erforderliche erneute Homogenisierung wird durch Shim-Spulen erreicht. Shim-Spulen sind in der Lage, das Magnetfeld in allen drei Raumrichtungen zu verändern.

Die Qualität der Magnetfeldhomogenisierung wird dadurch determiniert, dass zum einen ein möglichst hohes Integral unter der Kurve des FID erzielt wird. Zum anderen sollte die Halbwertslinienbreite des fouriertransformierten Wassersignals möglichst gering sein. Dies führt später zu einer guten Auflösung des Spektrums.

Die Fläche unter den einzelnen Peaks der entstehenden Kurve ist proportional zur Konzentration des entsprechenden Stoffes im untersuchten Gewebe. Auf diese Weise kann eine semiquantitative Aussage über die Häufigkeitsverteilung der Metaboliten im untersuchten Gewebe gemacht werden.

2.3 Aufbau des Magnetresonanztomographen (MRT)

Die Basis des MRT ist ein supraleitender Magnet. Ein Supraleiter ist ein Stromleiter, der bei sehr niedrigen Temperaturen seinen Eigenwiderstand verliert. Die beim MRT erforderliche Kühlung auf -269 °C wird durch flüssiges Helium bewirkt. Gibt man nun einen Strom in den Supraleiter, so fließt dieser ununterbrochen weiter und erzeugt ein starkes Magnetfeld. Bei Messungen am Menschen werden üblicherweise Magnetfeldstärken zwischen 0,5 und 2 Tesla angewandt.

Außer dem bereits oben beschriebenen Hochfrequenzsender und -empfänger sowie den Shim-Spulen enthält der MRT auch Gradientenspulen zur selektiven Anregung der Atomkerne bestimmter Körperregionen. Gradientenspulen sind Spulen, die das Magnetfeld in beziehungsweise absteigender Richtung verändern, und zwar in allen drei Raumrichtungen. Es handelt sich um drei magnetische Zusatzfelder B_x , B_y , B_z . Diese Zusatzfelder dienen zur

Volumenselektion, der so genannten Auswahl des „volume of interest“, kurz VOI. Die Auswahl des VOI ist für die Bildgebung, aber auch für die Spektroskopie wichtig, die in diesem ausgewählten Volumenbereich erfolgt. Die Festlegung des VOI erfolgt durch die Anwendung von Gradientenspulen.

2.4 Die volumenselektive Protonen-Magnetresonanztomographie

Die spektroskopischen Untersuchungen mittels MRT finden in einem ausgewählten Volumen, dem oben beschriebenen VOI statt. Es gibt verschiedene Methoden zur volumenselektiven Magnetresonanztomographie (1) wie z.B. PRESS (point resolved spectroscopy), FROGS (fast rotating gradient spectroscopy), ISIS (image selected in vivo spectroscopy), DRESS (depth resolved surface coil spectroscopy) oder STEAM (stimulated echo acquisition mode).

FROGS, ISIS und DRESS sind vornehmlich in der volumenselektiven ³¹P-Magnetresonanztomographie zum Einsatz kommende Verfahren und für die Protonen-Magnetresonanztomographie weniger geeignet.

Für die volumenselektive Protonen-Magnetresonanztomographie haben sich die PRESS- und STEAM-Sequenz durchgesetzt. Bei der STEAM-Sequenz ist die Signalausbeute schlechter als bei PRESS. Es können jedoch wesentlich kürzere Echozeiten erzielt werden, was bei der Untersuchung von Metaboliten mit sehr kurzen Relaxationszeiten (Glu, Gln, GABA etc.), wie sie für unsere Fragestellungen von Interesse waren, vorteilhaft ist.

Aus diesem Grund haben wir uns bei der durchgeführten Probanden- und Patientenuntersuchungen für die STEAM-Sequenz entschieden, die im Folgenden genauer erläutert werden soll.

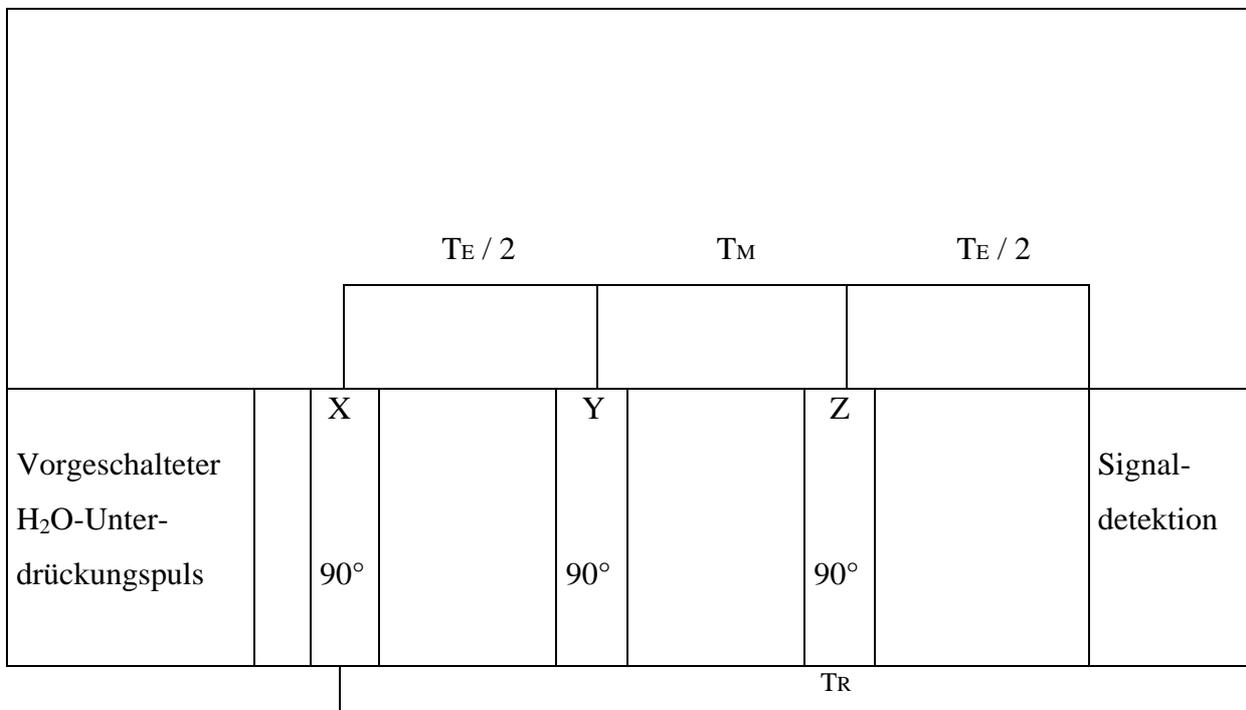
STEAM ist eine viel verwendete Methode zur volumenselektiven Protonen-Magnetresonanztomographie, die 1989 erstmalig von Frahm beschrieben wurde (18).

STEAM arbeitet mit der Formierung eines stimulierten Echos, das durch drei Hochfrequenzimpulse erzeugt wird. Die Zeit zwischen erstem und zweitem Puls wird $T_E / 2$

genannt, die Zeit zwischen zweitem und drittem Puls T_M . In einem Abstand von $T_E / 2$ nach dem dritten Puls beginnt die Aufzeichnung des Echos. Nach der Repetitionszeit T_R beginnt diese Aneinanderreihung von Pulsen wieder von vorne.

Damit ubiquitär vorhandenes Wasser durch seine Signalgebung die Signaldetektion der erwünschten Messgrößen nicht überschattet, muss diese Signalgebung vor dem Einsetzen der drei Hochfrequenzimpulse selektiv unterdrückt werden (17). Dies geschieht bei der STEAM-Sequenz durch Vorschaltung eines schmalbandigen frequenzselektiven Gausspulses.

Abb. 1: Die STEAM-Sequenz



X, Y, Z = Echoimpulse

Es handelt sich bei den drei Pulsen um 90°-Pulse. Bei einem Flip-Winkel von 90° entsteht das größte Echo. Würde man beispielsweise einen Flip-Winkel von 180° verwenden, so käme es zu einer Phasenkohärenz. Bei der STEAM-Sequenz wird jedoch zur Erzeugung eines ausreichend großen Signalechos eine möglichst weite Dephasierung der Spins benötigt.

Ein großer Vorteil der STEAM-Sequenz ist, dass sie das Arbeiten mit sehr kurzen Echozeiten, wie z.B. 10 oder 20 ms ermöglicht. Nachteilig ist, dass nur etwa die Hälfte der tatsächlichen Magnetisierung zum stimulierten Echo und damit zur Signaldetektion beiträgt (1, 18).

2.5 Die Auswertung eines Magnetresonanzspektrums

Zur Bestimmung der Integrale unter den Kurven gibt es viele Möglichkeiten. Die Auswertung kann manuell, vollautomatisch mit Hilfe eines Fitting-Programms aber auch in Kombination von manuellen und automatischen Auswertungsverfahren durchgeführt werden.

Bei der manuellen Auswertung wird zunächst eine Phasen- und Basislinienkorrektur durchgeführt. Anschließend passt der Untersucher rechnerunterstützt eine Lorentz-Linie an die spektroskopische Kurve an. Dabei wird die Lorentz-Linie möglichst genau an die einzelnen Peaks adaptiert. Peakanfang und -ende werden durch den Untersucher festgelegt, und das Integral wird unter der angepassten Kurve berechnet.

Diese Methode setzt zum einen eine ausgezeichnete Kenntnis der Lokalisation der Peaks voraus, zum anderen wird eine sehr gute Auflösung der Spektren benötigt. Die Peaks müssen mit dem Auge gut voneinander abgrenzbar sein.

Diese Art der Auswertung ist sehr zeitaufwendig und umständlich. Sie hat außerdem den Nachteil, dass sie vom subjektiven Einschätzungsvermögen des Untersuchers abhängig ist. Außerdem können manche Metaboliten gar nicht erfaßt werden, da sie manuell nicht voneinander abgrenzbar sind.

Alternativ kann die Auswertung automatisch durchgeführt werden. Es gibt automatische Auswertungsprogramme, die die Peaks finden und eine Fit-Kurve an das Spektrum anpassen. Vor der Anwendung eines solchen Programms müssen jedoch einige Vorbereitungen getroffen werden.

Zunächst braucht der die Daten auswertende Computer die Information, welche Resonanzfrequenz welcher Metabolit hat. Hierzu stellt man Lösungen der entsprechenden

Substanzen in definierten Konzentrationen her. Die einzelnen Reagenzgläser werden ähnlich wie ein Proband oder Patient im MRT untersucht, indem ein Spektrum in oben beschriebener Art und Weise erstellt wird. Der hierdurch entstehende Basisdatensatz liefert dem Auswertungscomputer die entsprechenden Informationen zum Anpassen der Kurven.

Die erhobenen Rohdaten des Gehirnspektrums, die nicht fouriertransformiert, nicht gefiltert oder anderweitig vorprozessiert sind, können nun an einem Rechner nachverarbeitet werden, der eine Kurve erstellt und die Integrale automatisch berechnet.

Die Vorteile dieser Methode sind die Unabhängigkeit der Auswertung vom Untersucher, die bequeme und zeitsparende Anwendung sowie die Möglichkeit der Bestimmung auch kleinerer Peaks.

Von Nachteil ist, dass es bei Fehlidentifikation einzelner Peaks durch den auswertenden Computer zu Fehlbestimmungen kommen kann. Diese fehlbestimmten Kurven fallen jedoch bei der Begutachtung der Kurven auf, und können so aus der Gesamtwertung ausgeschlossen werden.

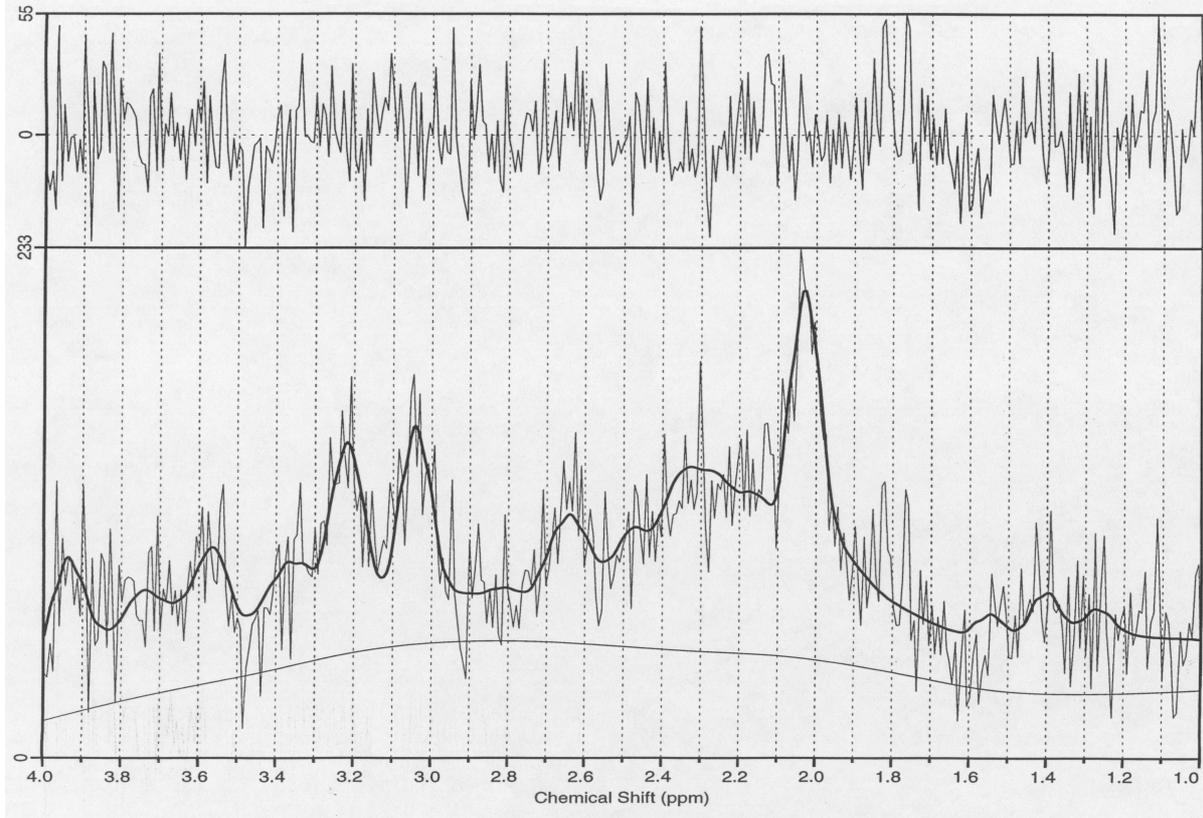
Aufgrund überwiegender Vorteile wurde in dieser Untersuchung die automatische Bestimmung der Peaks angewandt.

In Abb. 2 auf der nächsten Seite ist ein Beispiel eines automatisch determinierten Spektrums abgebildet, womit ich das Kapitel über die Darstellung der physikalischen Grundlagen der MRS beenden möchte.

Abb. 2: Protonenspektrum des menschlichen Gehirns aus dem Corpus striatum

LCModel (Version 5.1-7)

Data of Universitaetsklinikum Benjamin Franklin, Berlin



Conc.	% SD	/ Cr	Metab.	Diagnostics	
1.400	57 %	0.240	Ala	3 info's	RFALSI 4
1.414	119 %	0.242	Asp	3 info's	RFALSI 13
5.833	15 %	1.000	Cr	3 info's	TWOREG 8
0.727	552 %	0.125	GABA	1 error	TWOREG 9
0.000	999 %	0.000	Glc	1 info	FINOUT 9
7.272	35 %	1.247	Gln	MISCELLANEOUS FWHM = 0.076 ppm	
7.146	35 %	1.225	Glu		
2.692	24 %	0.461	Ins		
1.750	53 %	0.300	Lac		
6.113	11 %	1.048	NAA	OUTPUT S / N = 4	
3.045	32 %	0.522	Tau		
3.181	14 %	0.545	Cho		