(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 017 882 B4** 2006.11.09

(12) **Patentschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2004 017 882.8**
(22) Anmeldetag: **13.04.2004**
(43) Offenlegungstag: **03.11.2005**
(45) Veröffentlichungstag der Patenterteilung: **09.11.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***G01R 33/483*** (2006.01)
G01N 24/08 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten(§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
Universität Bremen, 28359 Bremen, DE

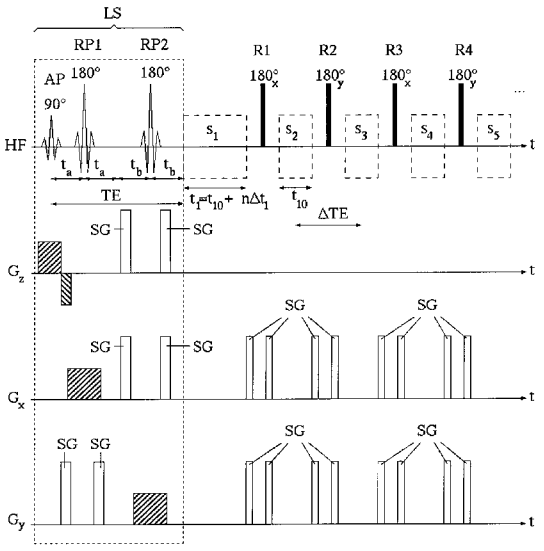
(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(72) Erfinder:
Dreher, Wolfgang, 28359 Bremen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 196 26 255 C2
DE 100 15 265 C2
DE 195 30 624 A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren der NMR-Spektroskopie und Vorrichtung zur Durchführung desselben**

(57) Hauptanspruch: Verfahren der NMR-Spektroskopie, umfassend die folgenden Schritte:
a) es wird die folgende Schrittabfolge mindestens einmal durchgeführt:
– ein HF-Anregungspuls (AP) mit einem Flipwinkel α wird auf ein Untersuchungsobjekt eingestrahlt,
– nach einer Zeit T vom HF-Anregungspuls wird ein NMR-Signal (S1) während einer Auslesezeit t_1 ausgelesen, und
– eine Sequenz aus N_2 Refokussierungspulsen (R1, R2, R3, R4) mit einem Flipwinkel γ wird auf das Untersuchungsobjekt eingestrahlt und die resultierenden N_2 Spinechos (S2, S3, S4, S5) werden in Abwesenheit von Auslesegradienten jeweils während einer Auslesezeit t_{10} ausgelesen,
b) der Schritt a) wird mindestens einmal mit einer Variation der Auslesezeit t_1 je Wiederholung wiederholt.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren der NMR (Nuclear Magnetic Resonance)-Spektroskopie. Damit kann eine nicht-invasive Charakterisierung von Meßproben erfolgen, insbesondere – in der sogenannten lokalisierten, das heißt räumlich auf ein dreidimensionales Meßvolumen eingeschränkten in-vivo-NMR-Spektroskopie – die nicht-invasive Untersuchung des Stoffwechsels von intakten Organismen (Tieren oder Menschen).

Stand der Technik

[0002] Von zentraler Bedeutung ist dabei, NMR-Spektroskopieverfahren bereitzustellen, die ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SRV) ermöglichen. NMR-Spektroskopieverfahren mit inhärent hohem SRV gestatten Messungen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, da das SRV in erster Näherung dem gemessenen Probenvolumen und der Wurzel der Gesamtmeßzeit proportional ist. Unter den NMR-Spektroskopieverfahren, die die lokalisierte Messung von NMR-Signalen in einem Volumenelement (Voxel) gestatten, gilt das sogenannte PRESS (Point Resolved Spectroscopy)-Verfahren (P.A. Bottomley, Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo, Ann. N. Y. Acad. Sci. 508, 333–348 (1987), R. E. Gordon und R. J. Ordidge, Volume selection for high resolution NMR studies, Proc. SMRM 3rd Annual Meeting, 1984, Seiten 272 bis 273, P.A. Bottomley, Selective volume method for performing localized NMR spectroscopy, US Patent 4480228 (1984), R. Ordidge, R. Gordon, Methods and apparatus for obtaining localised NMR spectra, US Patent 4531094 (1984)) als Standardverfahren mit hohem SRV. Weitere wichtige Verfahren sind das sogenannte STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode)-Verfahren, auch VEST oder VOSY genannt (J. Granot, Selective Volume Excitation Using Stimulated Echoes (VEST). Applications to Spatially Localized Spectroscopy and Imaging, J. Magn. Reson. 70, 488–492 (1986). R. Kimmich and D. Hoepfel, Volume-Selective Multipulse Spin-Echo Spectroscopy, J. Magn. Reson. 72, 379–384 (1987). J. Frahm and K.-D. Merboldt and W. Hänicke, Localized Proton Spectroscopy Using Stimulated Echoes, J. Magn. Reson. 72, 502–508 (1987)) und das ISIS (Image Selected Spectroscopy)-Verfahren (R.J. Ordidge, Method and apparatus for obtaining localised NMR spectra, US Patent 4714883. R.J. Ordidge and A. Conelly and J. A. B. Lohmann, Image-Selected in Vivo Spectroscopy (ISIS). A New Technique for Spatially Selective NMR Spectroscopy, J. Magn. Reson. 66, 283–294 (1986)). Das STEAM-Verfahren beruht auf der Detektion eines stimulierten Spinecho-Signals und ergibt daher gegenüber dem PRESS-Verfahren nur ein um 50 Prozent geringes SRV. Das ISIS-Verfahren weist ein zum PRESS-Verfahren (mit kurzer Echozeit TE) vergleichbares, unter Umständen sogar geringfügig höheres SRV auf. Die Lokalisation beruht jedoch auf der Kombination von acht Einzelmessungen, so dass sich eine besondere Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten ergibt. Hinsichtlich der in ^{1}H-in-vivo-NMR-Spektroskopie ist somit das PRESS-Verfahren das wichtigste Referenzverfahren, wenn neue NMR-Spektroskopieverfahren mit höherem SRV betrachtet werden.

[0003] Das mittels des PRESS-Verfahrens erreichbare SRV wird jedoch unter anderem durch zwei Faktoren beschränkt, die im übrigen auch für das STEAM-Verfahren und das ISIS-Verfahren gelten:

1. Das NMR-Signal zerfällt nach der Anregung mit einer effektiven Abfallkonstante T_2^*, die oft wesentlich kürzer als die physikalisch gegebene (und meßtechnisch nicht reduzierbare) Relaxationszeit T_2 ist, da statische Magnetfeldinhomogenitäten einen NMR-Signalzerfall verursachen. Die Dauer der Signaldetektion wird daher meist auf ein Zeitintervall beschränkt, das typischerweise nur um einen Faktor 1,25 bis 4 länger als T_2^* ist. Für viele ^{1}H-Metabolitensignal bei einer Magnetfeldstärke von 4,7 T aber $T_2/T_2^* \approx 10–20$. Der Faktor steigt noch mit wachsendem B_0, das bei sogenannten Hochfeldsystemen vorliegt, die aufgrund der Möglichkeiten, eine höhere räumliche und spektrale Auflösung zu erzielen, zur Zeit weltweit verstärkt installiert werden.
2. Alle Meßpunkte werden mit der gleichen Häufigkeit detektiert bzw. akkumuliert. In der sogenannten k-Raum-Darstellung entspricht dies der gleichmäßigen Wichtung aller Punkte entlang k_ω. Zur Optimierung des SRV wird lediglich das im Zeitbereich gemessene NMR-Signal vor der Fourier-Transformation (FT) mit einer sogenannten Apodisationsfunktion multipliziert (z.B. mit einer abklingenden Exponentialfunktion), was im Frequenzbereich einer Faltung mit einer Punktverbreitungsfunktion entspricht. Beispielsweise bei den Standardverfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie, wie PRESS- oder STEAM-Verfahren, ist eine k-Raum-gewichtete Akkumulationstechnik nicht möglich, da dort das NMR-Signal als FID (Free Induction Decay)-Signal bzw. Spinecho beobachtet und somit alle Daten entlang k_ω gemessen werden.

[0004] Die DE 100 15 265 C2 offenbart ein spektroskopisches Bildgebungsverfahren für ein Magnetresonanzgerät, beinhaltend folgende Verfahrensschritte: a) Senden eines Anrege-Hochfrequenzpulses mit einem Flipwinkel von etwa 90°, c) Ausführen folgender Verfahrensschritte:

– Senden eines Rephasier-Hochfrequenzpulses mit einem Flipwinkel von 180°,

– Schalten eines Phasenkodiergradienten,
– Schalten eines Auslesegradienten und Akquirieren eines Magnetresonanzsignals,
d) wenigstens dreimaliges Ausführen folgender Verfahrensschritte:
– Senden eines Rephasier-Hochfrequenzpulses mit einem Flipwinkel von 180°, der gegenüber einem zeitlich unmittelbar vorausgehenden Rephasier-Hochfrequenzpuls einen 90°-Phasenversatz aufweist,
– Schalten des Auslesegradienten und Akquirieren eines Magnetresonanzsignals.

[0005] Mit dem bekannten Verfahren lassen sich jedoch nicht ausreichend hohe SRV erzielen.

[0006] Aus der DE 195 30 624 A1 ergibt sich ein Verfahren zur Kernspinresonanz-Spektroskopie mit folgenden Schritten:
– Spin-Echo-Anregung oder stimulierte Echoanregung mit mehreren Refokussierungshochfrequenzpulsen in einem Objekt,
– Kodierung von so bewirkten Spin-Echos durch Pepsi-Lesegradienten in zumindest einer Raumrichtung zur Erzeugung von Gradientenechos,
– Rekonstruktion von Gradientenechos eines jeden kodierten Spin-Echos zum spektroskopischen Bild.

[0007] Mit dem bekannten spektroskopischen Bildgebungsverfahren läßt sich ebenfalls ein für bestimmte Anwendungen nur unzureichend hohes SRV erzielen.

Aufgabenstellung

[0008] Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der NMR-Spektroskopie bereitzustellen, mit dem höhere SRV als bisher möglich sind.

[0009] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein Verfahren der NMR-Spektroskopie, umfassend die folgenden Schritte: a) es wird die folgende Schrittabfolge mindestens einmal durchgeführt: ein HF-Anregungspuls mit einem Flipwinkel α wird auf ein Untersuchungsobjekt eingestrahlt, nach einer Zeit T vom HF-Anregungspuls wird ein NMR-Signal während einer Auslesezeit t_1 ausgelesen, und eine Sequenz aus N_2 Refokussierungspulsen mit einem Flipwinkel γ wird auf das Untersuchungsobjekt eingestrahlt und die resultierenden N_2 Spinechos werden in Abwesenheit von Auslesegradienten jeweils während einer Auslesezeit t_{10} ausgelesen, b) der Schritt a) wird mindestens einmal mit einer Variation der Auslesezeit t_1 je Wiederholung wiederholt.

[0010] Insbesondere kann vorgesehen sein, daß es ein Verfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie ist.

[0011] In einer besonderen Ausführungsform wird zusätzlich zum HF-Anregungspuls mit einem Flipwinkel α mindestens ein Refokussierungspuls mit einem Flipwinkel β auf ein Untersuchungsobjekt eingestrahlt.

[0012] Insbesondere kann dabei vorgesehen sein, daß der HF-Anregungspuls und die Refokussierungspulse als Bestandteile einer PRESS-Sequenz eingestrahlt werden. Die PRESS-Sequenz dient dabei als Lokalisierungssequenz zur Durchführung von lokalisierter Spektroskopie.

[0013] Alternativ kann vorgesehen sein, daß der HF-Anregungspuls und die Refokussierungspulse Bestandteile einer STEAM-Sequenz eingestrahlt werden.

[0014] Wiederum alternativ kann vorgesehen sein, daß der HF-Anregungspuls und die Refokussierungspulse als Bestandteile einer ISIS-Sequenz eingestrahlt werden. Die STEAM- und die ISIS-Sequenzen dienen dabei ebenfalls zur Lokalisierung.

[0015] Außerdem ist denkbar, daß die Anzahl der Durchführungen der Schrittabfolge in Schritt a) konstant ist. Dann erfolgt keine zusätzliche k-Raum-gewichtete Akkumulation. Das Verfahren beinhaltet dann aber immer noch eine inhärente k-Raum-gewichtete Akkumulation, da durch die Inkrementierung der Auslesezeit t_1 bereits eine Wichtung im k-Raum erfolgt.

[0016] Alternativ kann bzw. können in Schritt b) besagte Wiederholung(en) des Schrittes a) auch mit einer Variation der Anzahl der Durchführungen der Schrittabfolge je Wiederholung erfolgt bzw. erfolgen.

[0017] Günstigerweise wird die Zeit T gleich der Echozeit TE gewählt. Die Echozeit stellt dabei die Gesamtzeit vom HF-Anregungsimpuls bis zum Maximum des Spinechos S1 dar.

[0018] Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird bei erstmaliger Durchführung des Schrittes a) die Auslesezeit $t_1 = t_{10}$ gewählt und bei jeder Wiederholung des Schrittes a) die Auslesezeit t_1 um ein Inkrement Δt variiert.

[0019] Insbesondere kann dabei vorgesehen sein, daß das Inkrement Δt konstant ist. Vorteilhafterweise wird $\Delta t \leq t_{10}$ gewählt werden, damit für die aus den Spinechos S2, S3 usw. zusammengesetzten Signale eine kontinuierliche Abtastung in k_ω erfolgen kann. Es ist aber grundsätzlich auch denkbar, dass $\Delta t > t_{10}$ ist.

[0020] Weiterhin kann vorgesehen sein, daß die N_2 Refokussierungspulse zeitlich äquidistant sind.

[0021] Außerdem kann vorgesehen sein, daß die NMR-Signale einzeln verarbeitet werden.

[0022] Schließlich wird in einer besonderen Ausführungsform nur ein Teil der NMR-Signale ausgewertet. Dadurch wird, abhängig von T_2 und T_2', eine zusätzliche Erhöhung des SRV möglich. Dabei ist auch die ungleiche Behandlung gerader und ungerader Spinechos wegen der Spiegelung im k-Raum zu beachten.

[0023] Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß durch die Erzeugung von Multi-Echo-Sequenzen in Kombination mit einer k-Raum-gewichteten Akkumulation eine deutliche Erhöhung des SRV ermöglicht wird.

[0024] Im Vergleich zu Standard-Experimenten, in denen das NMR-Signal unter einem exponentiellen Abfall mit der Abfallkonstante T_2^* beobachtet wird, ermöglicht der Einsatz einer Sequenz von N_2 Refokussierungspulsen eine SRV-Steigerung, da – auch wenn die einzelnen Spinechos mit einer Abfallkonstante T_2^* abfallen – die Maxima der jeweiligen Spinechos einer Einhüllenden folgen, die nur mit der Relaxationskonstante T_2 abfällt. Diese SRV-Steigerung ergibt sich jedoch nur, wenn $T_2 >> T_2^*$ ist. Letzteres ist jedoch in in-vivo meist der Fall.

[0025] Zudem wird durch die Erhöhung der Auslesezeit t_1 ein unterschiedlich großer Bereich entlang k_ω abgetastet. Die N_2 Spinechos umfassen dagegen gleichlange Bereiche entlang k_ω, deren Länge durch die Auslesezeit t_{10} und deren Position durch die Länge von t_1 gegeben ist.

[0026] Zusätzlich ergibt sich die Möglichkeit, die Teilexperimente unterschiedlich oft zu wiederholen, so dass eine zusätzliche k-Raum-gewichtete Akkumulation entlang k_ω erfolgen kann und somit eine weitere Steigerung des SRV möglich ist.

[0027] Die Verarbeitung der NMR-Signale kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Insbesondere können alle $N_2 + 1$ NMR-Signale, die sich jeweils durch Kombination von N_1 Teilexperimente ergeben und die zudem unterschiedlich oft durchgeführt werden können, einzeln verarbeitet werden. Die Ergebnisse, durch Apodisation und Fourier-Transformation berechnete NMR-Spektren oder durch Anfitten von Modellfunktionen im Zeit- oder Frequenzbereich bestimmte Parameter, können dann kombiniert, im einfachsten Fall addiert werden. Zur Maximierung des SRV kann zudem nur ein Teil der $N_2 + 1$ NMR-Signale ausgewertet werden.

[0028] Grundsätzlich ist das erfindungsgemäße NMR-Spektroskopieverfahren auch für nicht lokalisierte NMR-spektroskopische Messungen sinnvoll einsetzbar, sofern die Bedingung $T_2^* << T_2$ erfüllt ist. Besonders vorteilhaft ist es für alle Bereiche der lokalisierten NMR-Spektroskopie, insbesondere die in-vivo NMR-Spektroskopie.

Ausführungsbeispiel

[0029] Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus den Ansprüchen und aus der nachstehenden Beschreibung, in der zwei Ausführungsbeispiele anhand der schematischen Zeichnungen im einzelnen erläutert sind. Dabei zeigt:

[0030] Fig. 1 ein zeitliches Schema eines Teilexperiments einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0031] Fig. 2 Ergebnisse von Simulationsrechnungen des SRV in beliebigen Einheiten in Abhängigkeit von der Abklingkonstante T_2 für ein Verfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie mit einer Standard-PRESS-Sequenz und für eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens für eine durch Magnetfeld B_0-Inhomogenitäten verursachte Linienverbreitung von 8 Hz;

[0032] Fig. 3 Ergebnisse von Simulationsrechnungen des SRV in beliebigen Einheiten in Abhängigkeit von der Relaxationszeit T_2 für ein Verfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie mit einer Standard-PRESS-Sequenz und für eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens für eine durch Magnetfeld B_0-Inhomogenitäten verursachte Linienverbreitung von 18 Hz;

[0033] Fig. 4 das Ergebnis einer Phantommessung mittels der besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens an einem sphärischen mit 75mM Myo-Inosit und 25mM NAA gefülltem Phantom;

[0034] Fig. 5 das Ergebnis einer Phantommessung mittels des Verfahrens der lokalisierten Spektroskopie mit der Standard-PRESS-Sequenz an einem sphärischen mit 75mM Myo-Inosit und 25mM NAA gefülltem Phantom zum Vergleich;

[0035] Fig. 6 Ergebnisse von Simulationsrechnungen des SRV_t in beliebigen Einheiten in Abhängigkeit von der Relaxationszeit T_2 für ein Verfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie mit einer Standard-PRESS-Sequenz und für eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens für eine durch Magnetfeld B_0-Inhomogenitäten verursachte Linienverbreiterung LB von 18Hz ohne Optimierung der Sequenzparameter und ohne gewichtete Mittlung;

[0036] Fig. 7 entsprechende Ergebnisse von Simulationsrechnungen mit Optimierung der Sequenzparameter und ohne gewichtete Mittlung;

[0037] Fig. 8 entsprechende Ergebnisse ohne Optimierung der Sequenzparameter und mit gewichteter Mittlung; und

[0038] Fig. 9 entsprechende Ergebnisse mit Optimierung der Sequenzparameter und mit gewichteter Mittlung.

[0039] Fig. 1 zeigt ein Teilexperiment von N_1 Teilexperimenten, aus denen eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht. Im dargestellten Ausführungsbeispiel handelt es sich um ein Verfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie, da jedes Teilexperiment mit einer Lokalisationssequenz (LS) in Form einer PRESS-Sequenz beginnt. Die PRESS-Sequenz umfasst einen HF-Anregungspuls AP mit einem Flipwinkel $\alpha = 90$ Grad, an den sich nach einer Zeit t_a ein Refokussierungspuls RP1 mit einem Flipwinkel β von 180 Grad und nach einer Zeit $t_a + t_b$ ein Refokussierungspuls RP2 mit einem Flipwinkel β von 180 Grad anschließt. Alle drei Pulse AP, RP1 und RP2 werden durch entsprechende Schichtselektionsgradienten G_z, G_x und G_y schichtselektiv eingestrahlt. Die beiden Refokussierungspulse RP1 und RP2 sind jeweils durch entsprechende Spoilergradienten bzw. Crusher SG umgeben. Besagte Spoilergradienten sichern, dass die gewünschten Kohärenzen ausgewählt und die nicht erwünschten Kohärenzen unterdrückt werden.

[0040] Nach einer Echozeit $TE = 2 \times t_a + 2 \times t_b$ wird dann die transversale Magnetisierung während einer Auslesezeit $t_1 = t_{10} + n\Delta t (0 \leq n \leq N_1 - 1)$ in Abwesenheit externer Magnetfeldgradienten detektiert. Als NMR-Signal S_1 wird – wie häufig – lediglich die abfallende Hälfte des auftretenden Spinecho-Signals akquiriert (sogenanntes Pseudo-FID (Free Induction Decay)).

[0041] Im vorliegenden Ausführungsbeispiel wird die Auslesezeit t_1 von Teilexperiment zu Teilexperiment um ein konstantes Inkrement Δt variiert, das heißt jedes Teilexperiment mit einer anderen Auslesezeit t_1 durchgeführt. Es erfolgt keine zusätzliche k-Raum-gewichtete Akkumulation. Wie oben ausgeführt, enthält das Verfahren aber zumindest eine inhärente k-Raum-gewichtete Akkumulation.

[0042] Danach werden auf das Untersuchungsobjekt N_2 Refokussierungspulse, von denen nur die ersten vier gezeigt und mit R1 bis R4 gekennzeichnet sind, mit einem Flipwinkel γ von 180 Grad mit begleitenden Spoilergradienten SG zeitlich äquidistant, das heißt mit einem Abstand ΔTE eingestrahlt. Daraus resultieren jeweilige Spinechos, von denen lediglich S_2 bis S_5 gezeigt sind, die jeweils während einer Auslesezeit t_{10} ausgelesen werden.

[0043] In den Fig. 2 und Fig. 3 sind die Ergebnisse von Simulationsrechnungen dargestellt. Es werden die berechneten erreichbaren SRV (auf konstante Gesamtmeßzeit bezogenes SRV) bei konstanter Gesamtmeßzeit, SRV, eines ungekoppelten Spins für eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens mit Multi-Echo-Sequenz (PRESSME genannt) mit einem bekannten Verfahren der lokalisierten Spektroskopie, das eine Standard-PRESS-Sequenz (PRESS genannt) umfasst, verglichen. Hierfür ist das SRV_t in beliebigen Einheiten in Abhängigkeit von T_2 für eine von B_0-Inhomogenitäten verursachte Linienverbreitung bei

einem T2'-Wert, der einer Linienverbreiterung von 8 Hz (Fig. 2) und 18 Hz (Fig. 3) entspricht, dargestellt. Für die effektive Abfallkonstante T_2^* gilt dabei: $1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2'$ mit Linienverbreiterung $LB = 1/(\pi \cdot T_2')$. Die Simulationsrechnungen wurden für T_2-Werte zwischen 100ms und 500ms durchgeführt und das auf eine konstante Gesamtmeßzeit bezogene SRV (= SRV_t) über T_2 aufgetragen. Aus den jeweiligen Werten von T_2' und T_2 ergibt sich dann der zugehörige Wert von T_2^*. Für beide Verfahren wurde die Akquisitionsdauer in k_ω zur Maximierung des SRV nach einer bekannten Formel (für PRESS: $t_1 = 1{,}26 \cdot T_2^*$; für PRESSME: maximaler Wert für $t_1 = 1{,}26 \cdot T_2^*$) optimiert. Die Möglichkeit der zusätzlichen k-Raum-gewichteten Akkumulation ist hierbei noch gar nicht berücksichtigt. Das heißt, dass jedes Teilexperiment mit einer bestimmten Auslesezeit t_1 nur einmal berücksichtigt wurde. Dabei wurden typische Werte für T_2 und T_2^* angenommen. Für Signale J-gekoppelter Spins kann der SRV-Gewinn jedoch reduziert sein, wenn die J-Modulation innerhalb des Echozugs nicht durch einen hinreichend kurzen Abstand der 180°-Refokussierungspulse unterdrückt bzw. zumindest deutlich reduziert wird.

[0044] Die wichtigsten Verfahrensparameter waren:

PRESSME

Echozeit TE = 22ms, Wiederholzeit (zwischen den Teilexperimenten bzw. zwischen Akkumulationen) TR = 3s, ΔTE = 5ms, Auslesezeit t_{10} = 3,2ms, Δt = 1,6ms, $t_1 = t_{10} + \Delta t = 3{,}2\text{ms} + n \times \Delta t$ mit n = 0, 1, 2 ... $N_2 - 1$ und $\Delta t = t_{10}/2$, N_1 = 64, N_2 = 64, Bandbreite SW = 20kHz.

PRESS

TE = 22ms, TR = 3s, $t_1 = 1{,}26 \cdot T_2^*$, 4.096 komplexe Punkte (nur 2.048 wurden verarbeitet), die Zahl der Akkumulationen NA = 64, SW = 20kHz.

[0045] Bei den Simulationsrechnungen wurde ein Einfluß der Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 vernachlässigt, das heißt angenommen, dass die Wiederholzeit TR >> T_1 ist.

[0046] Wie die Fig. 2 und Fig. 3 zeigen, kann durch PRESSME für Metabolite mit längerer T_2 (das heißt $T_2^* << T_2$) ein höheres SRV erzielt werden. Dieser Vorteil nimmt mit abnehmender T2', das heißt bei höherem B_0 zu.

[0047] Die Fig. 4 und Fig. 5 zeigen die Ergebnisse von Phantommessungen mittels PRESSME und mittels PRESS. Die Phantommessungen wurden mit einem 4,7 T-Tomographen durchgeführt, der mit selbst abgeschirmten Gradienten (170mT/m 450µs) ausgestattet ist. Eine sattelartige HF-Spule (Innendurchmesser 98mm) wurde zur homogenen HF-Anregung verwendet. Dieselbe Spule wurde zum Empfangen von Signalen bei den Messungen an einem kugelförmigen Phantom (Innendurchmesser 40mm) verwendet, das eine Lösung aus 75mM Myo-Inosit und 25mM N-Acetylaspartat (NAA) enthielt. Eine 18mm-Oberflächenspule wurde bei in-vivo-Studien an gesundem Rattengehirn verwendet. Zur Verbesserung der Unterdrückung von Wasser wurde die PRESS-Sequenz in der Weise modifiziert, dass sie aus einem 1-2τ-5.4-τ-5.4-2τ-1-Puls (τ = 1,25ms, 80°) gefolgt von drei schichtselektiven 180°-Pulsen, bestand. Die Voxelgröße betrug 8^3 bzw. 433 (Phantom/in-vivo). TE, TR, N_1, t_{10} und Δt waren dieselben Parameter wie oben; maximaler Wert von t_1= 96ms (bei PRESSME), t_1 = 102,4ms (PRESS). Neben dem Spinecho (FID-Signal) wurden N_2 = 64 Spinechos durch 140µs-Rechteck-HF-Pulse mit einem xyxy-Phasenzyklus ausgelesen. Es wurde eine kontinuierliche Datenerfassung/Auslesung mit einer Bandbreite von 20kHz mit Unterdrückung des Empfängers während der HF-Pulse durchgeführt. ΔTE und t_{10} waren dieselben Parameter wie oben. Nach Neuordnung der Daten wurden die Spinechos (FID-Signale) und die N_2 Spinechos separat verarbeitet, wobei die Verarbeitung aus Apodisation (6Hz-Linienverbreiterung), mit Null auffüllen bis 16K, FFT (Fast Fourier Transformation) und automatischer Phasenkorrektur bestand. Danach wurden Spektren von 4 Spinechogruppen, die dem verwendeten vierstufigen Phasenzyklus entsprachen, akkumuliert. Schließlich wurden die FFT-Spektren der FID und der vier Spinechogruppen akkumuliert. Das erzielte SRV_t wurde mit FFT-Spektren verglichen, die durch PRESS akquiriert und mit ähnlichen Parametern wie bei der besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens bearbeitet wurden. Bereits ohne Nutzung der zusätzlichen k-Raumgewichteten Akkumulation und mit lediglich einfacher Datenverarbeitung ergab sich für ungekoppelte Signale (z.B. das Methylsignal von NAA) (siehe Fig. 4 und Fig. 5) ein höheres SRV_t als mit PRESS-Messungen.

[0048] In der nachfolgenden Tabelle sind Ergebnisse der Testmessung aufgelistet. Gemessen wurde der Maximalwert des NAA-Methylsignals und die Standardabweichung des Rauschens, woraus sich ein Maß für das SRV ergibt. Es wurden für die je zwei Messungen verschiedene Vorverarbeitungsschritte eingesetzt, um eine

Maximierung der SRV zu ermöglichen. Die Möglichkeit zusätzlicher k-Raum-gewichteter Akkumulation wurde noch nicht benutzt.

Methode / Verarbeitung	Maximum	SD(Rauschen)	SRV ≈ Max./SD
PRESS (Nr. 1139), exp:0	985	3.30	298
PRESS (Nr. 1139), exp:1	629	2.51	251
PRESS (Nr. 1139), exp:2	527	2.02	240
PRESS (Nr. 1140), exp:0	983	3.49	282
PRESS (Nr. 1140), exp:1	702	2.56	274
PRESS (Nr. 1140), exp:2	536	2.05	261
PRESSME (Nr. 5), LB0	962	2.55	377
PRESSME (Nr. 5), LB3	628	1.73	363
PRESSME (Nr. 5), LB6	502	1.35	372
PRESSME (Nr. 6), LB0	963	2.57	375
PRESSME (Nr. 6), LB3	675	1.68	402
PRESSME (Nr. 6), LB6	505	1.28	430

[0049] Im Rahmen der Simulationsrechnungen, deren Ergebnisse in den Fig. 6 bis Fig. 9 dargestellt sind, wurden folgende Arten von Messungen simuliert:

Messungen mit und ohne Optimierung einiger Sequenzparameter

[0050] Für die Standard-PRESS-Sequenz bedeutet dies, dass eine feste Auslesezeit t_1 (Abtastbereich in k_ω) des NMR-Signals S1 ohne Optimierung von 96ms und mit Optimierung $1{,}26 \cdot T_2^*$ (Optimum für das SRV, wenn das Zeitsignal mit ~ $\exp(-t/T_2^*)$ abklingt) verwendet wurde. Dabei gilt: $1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2'$. Die gleichen Werte wurden auch als maximale Werte für t_1 für PRESSME verwendet. Bei PRESSME erfolgte aber zudem eine Optimierung der Anzahl N_2 der Spinechos (zwischen 4 und 128) oder es wurden (als Default-Wert) 64 Spinechos ($N_2 = 64$) verwendet. Die Verwendung einer optimalen Anzahl N_2 von Spinechos ergibt eine weitere Verbesserung des SRV für PRESSME.

Mit oder ohne gewichtete Mittlung

[0051] Mit Mittlung ist eine k-Raum-gewichtete Akkumulation gemeint. Diese war selbstverständlich nur für PRESSME möglich. Für PRESSME wurde entweder eine konstante Zahl der Akkumulationen je k_ω-Schritt verwendet oder eine Gewichtung eingeführt, wobei versucht wurde, die Akkumulationszahlen einer mit ≈ $\exp(-t/T_2^*)$ abklingenden Exponentialfunktion anzunähern.

[0052] Ansonsten wurden die gleichen Parameter wie oben verwendet:

PRESS: TE = 22ms, TR >> T_1.
PRESSME: TE = 22ms, TR >> T_1, ΔTE = 5ms, t_{10} = 3,2ms, SW = 20kHz, das heißt Abtastintervall: 50µs, Default-Werte: $N_1 = 64$, $N_2 = 64$, $t_1 = 3{,}2\text{ms} + n \cdot 1{,}6\text{ms}$ mit $n = 0, 1, 2, \ldots, N_2 - 1$, SW = 20kHz.

[0053] Für jede simulierte Messung wurde das zu erwartende SRV_t berechnet, das sich ohne bzw. mit Apodisation der Messdaten ergibt. Als Apodisationsfunktion, mit der die Messdaten vor der Fourier-Transformation multipliziert werden, wurde eine exponentiell abfallende Funktion (≈ $\exp(-t/T_2^*)$) verwendet, was zumindest im Fall von Standard-PRESS hinsichtlich des SRV_t ein Optimum darstellt.

[0054] Wie die Fig. 6 bis Fig. 9 zeigen, kann durch das erfindungsgemäße Verfahren ein höheres SRV_t erreicht werden, wobei sich der Vorteil durch die Möglichkeit der k-Raum-gewichteten Akkumulation verstärkt.

[0055] Die in der vorliegenden Beschreibung, in den Zeichnungen sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebigen Kombinationen für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Bezugszeichenliste

AP	HF-Anregungspuls
G_x, G_y, G_z	Schichtselektionsgradient
LS	Lokalisationssequenz
R1, R2, R3, R4	Refokussierungspulse
RP1, RP2	Refokussierungspulse
S2, S3, S4, S5	Spinechos
SG	Spoilergradient
t_1	Auslesezeit des NMR-Signals S1
t_{10}	Auslesezeit pro Spinecho
T_2	Relaxationszeit
T_2^*	effektive Abfallkonstante
TE	Echozeit
Δt	Inkrement

Patentansprüche

1. Verfahren der NMR-Spektroskopie, umfassend die folgenden Schritte:
a) es wird die folgende Schrittabfolge mindestens einmal durchgeführt:
– ein HF-Anregungspuls (AP) mit einem Flipwinkel α wird auf ein Untersuchungsobjekt eingestrahlt,
– nach einer Zeit T vom HF-Anregungspuls wird ein NMR-Signal (S1) während einer Auslesezeit t_1 ausgelesen, und
– eine Sequenz aus N_2 Refokussierungspulsen (R1, R2, R3, R4) mit einem Flipwinkel γ wird auf das Untersuchungsobjekt eingestrahlt und die resultierenden N_2 Spinechos (S2, S3, S4, S5) werden in Abwesenheit von Auslesegradienten jeweils während einer Auslesezeit t_{10} ausgelesen,
b) der Schritt a) wird mindestens einmal mit einer Variation der Auslesezeit t_1 je Wiederholung wiederholt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Verfahren der lokalisierten NMR-Spektroskopie ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zum HF-Anregungspuls (AP) mit einem Flipwinkel α mindestens ein Refokussierungspuls (RP1, RP2) mit einem Flipwinkel β auf ein Untersuchungsobjekt eingestrahlt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der HF-Anregungspuls (AP) und die Refokussierungspulse (RP1, RP2) als Bestandteile einer PRESS-Sequenz eingestrahlt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der HF-Anregungspuls (AP) und die Refokussierungspulse als Bestandteile einer STEAM-Sequenz eingestrahlt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der HF-Anregungspuls (AP) und die Refokussierungspulse als Bestandteile einer ISIS-Sequenz eingestrahlt werden.

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Durchführungen der Schrittabfolge in Schritt a) konstant ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt b) besagte Wiederholung(en) des Schrittes a) auch mit einer Variation der Anzahl der Durchführungen der Schrittabfolge je Wiederholung erfolgt bzw. erfolgen.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zeit T gleich der Echozeit TE gewählt wird.

10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bei erstmaliger Durchführung des Schrittes a) die Auslesezeit $t_1 = t_{10}$ gewählt wird und bei jeder Wiederholung des Schrittes a) die Auslesezeit t_1 um ein Inkrement Δt variiert wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Inkrement Δt konstant ist.

12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die N_2 Refokussierungspulse (R1, R2, R3, R4) zeitlich äquidistant sind.

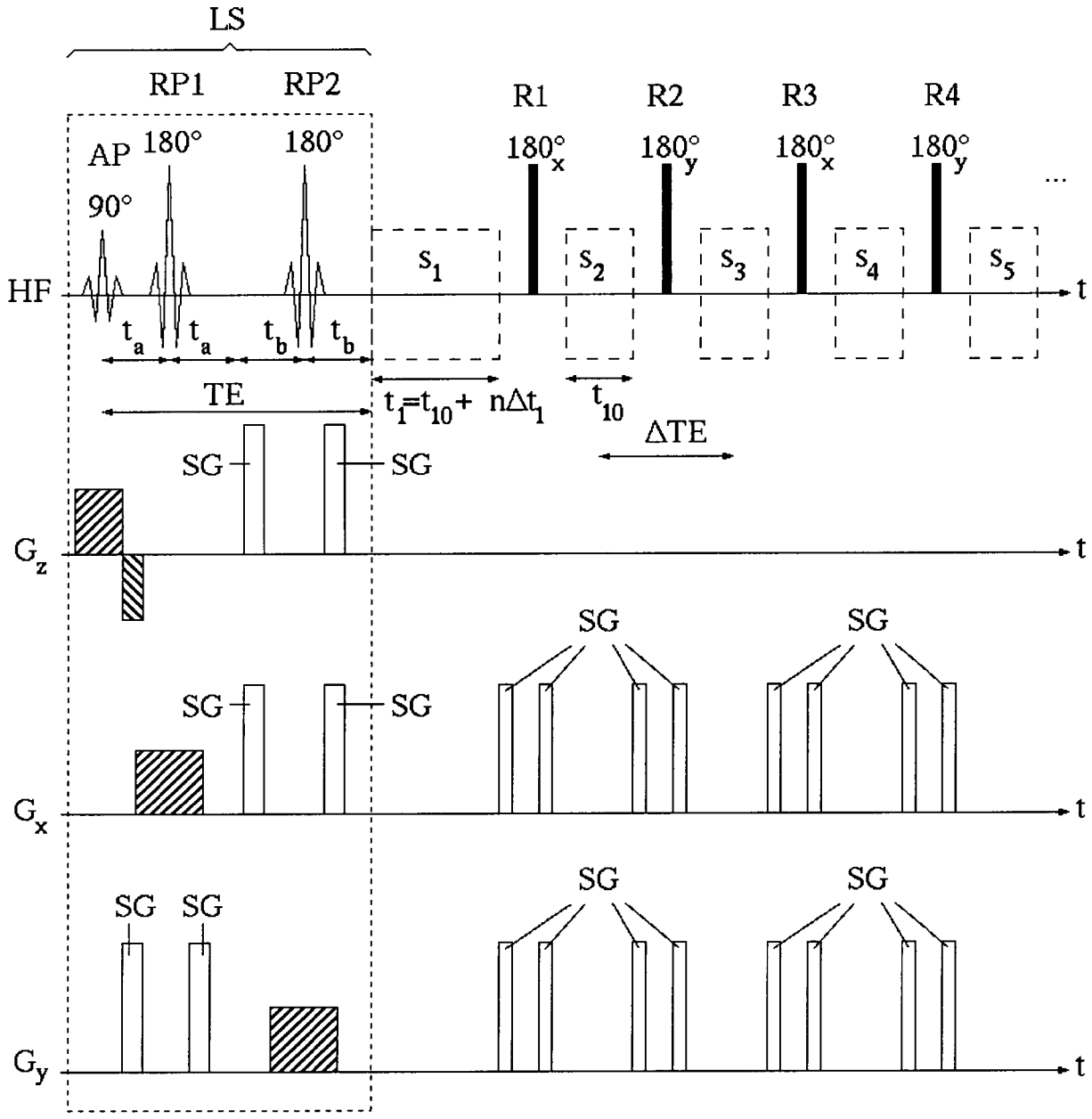
13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die NMR-Signale einzeln verarbeitet werden.

14. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß nur ein Teil der NMR-Signale ausgewertet wird.

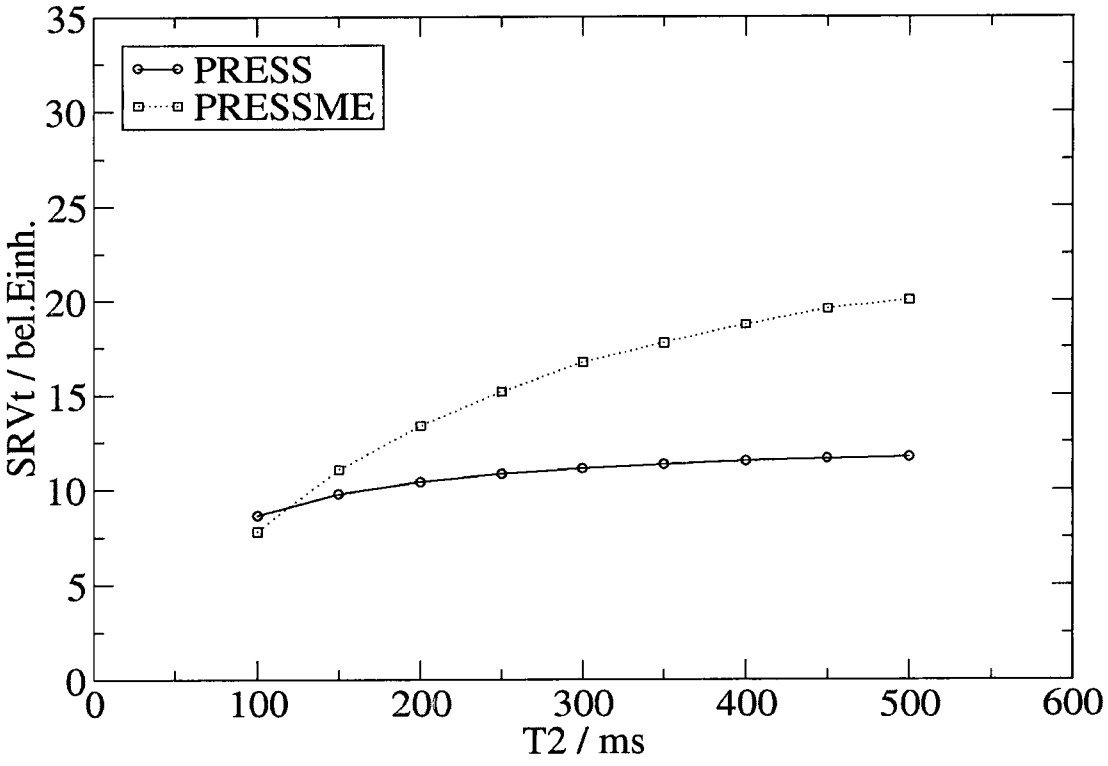
15. Vorrichtung mit Mitteln zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der vorangehenden Ansprüche.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

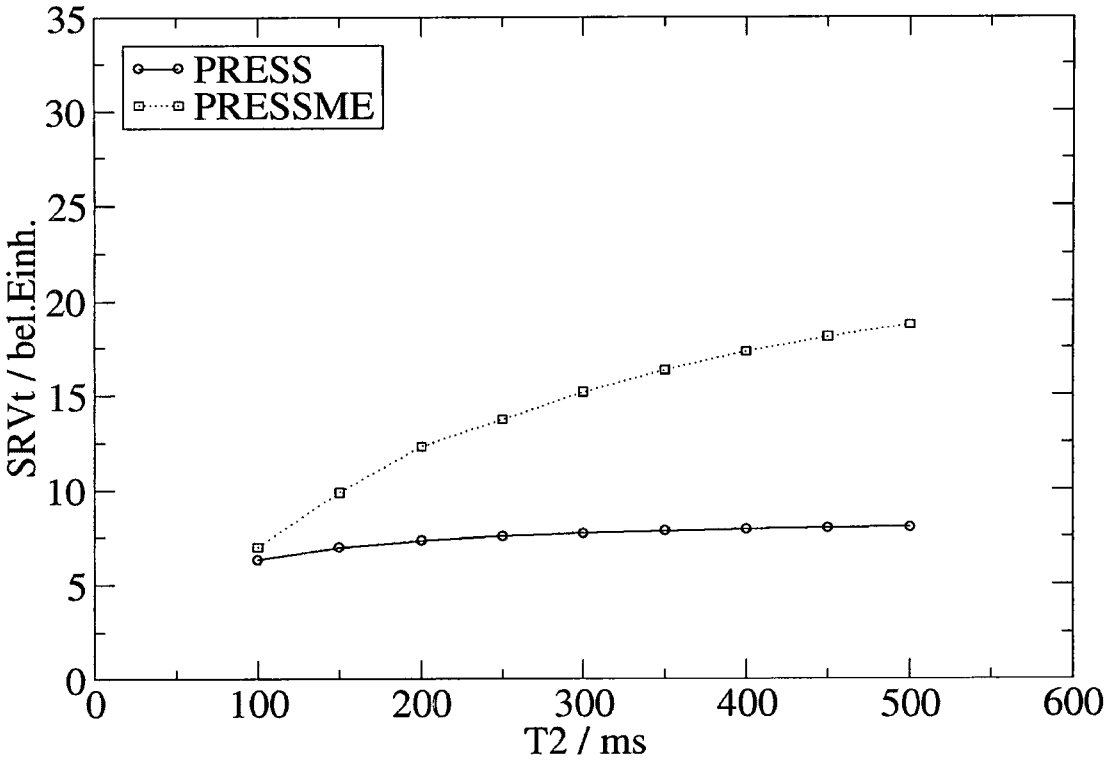
Anhängende Zeichnungen



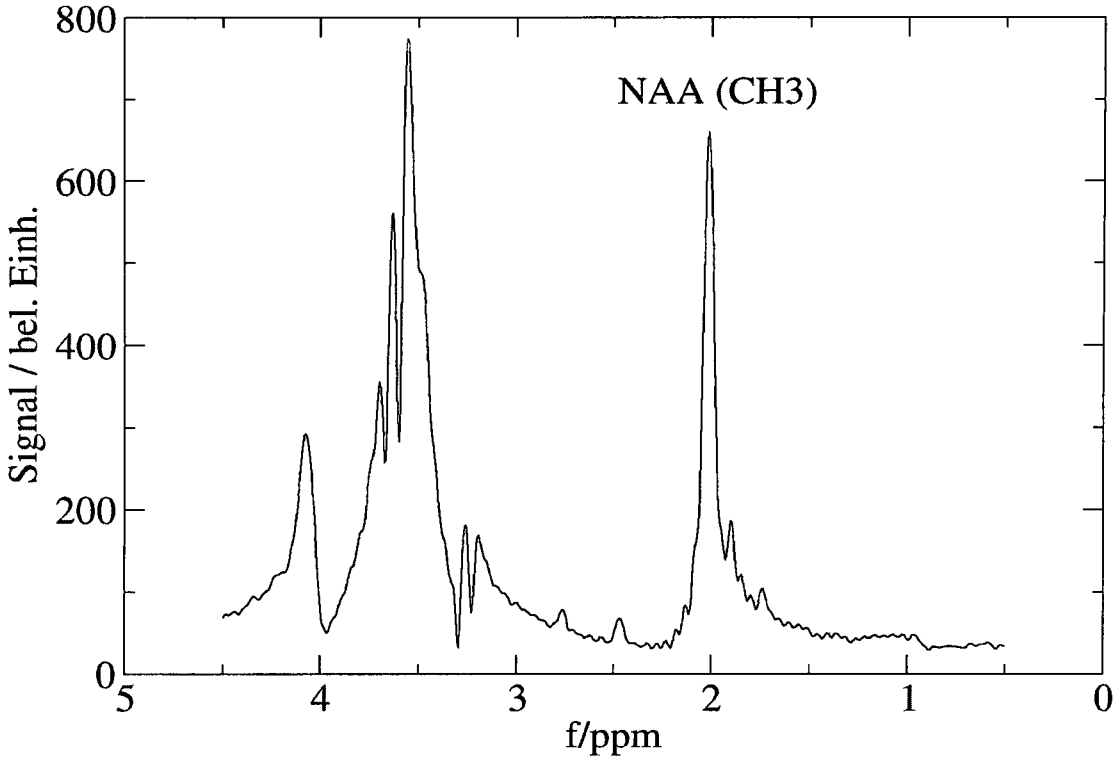
Figur 1


PRESS
PRESSME
SRVt / bel.Einh.
T2 / ms
0
5
10
15
20
25
30
35
0
100
200
300
400
500
600

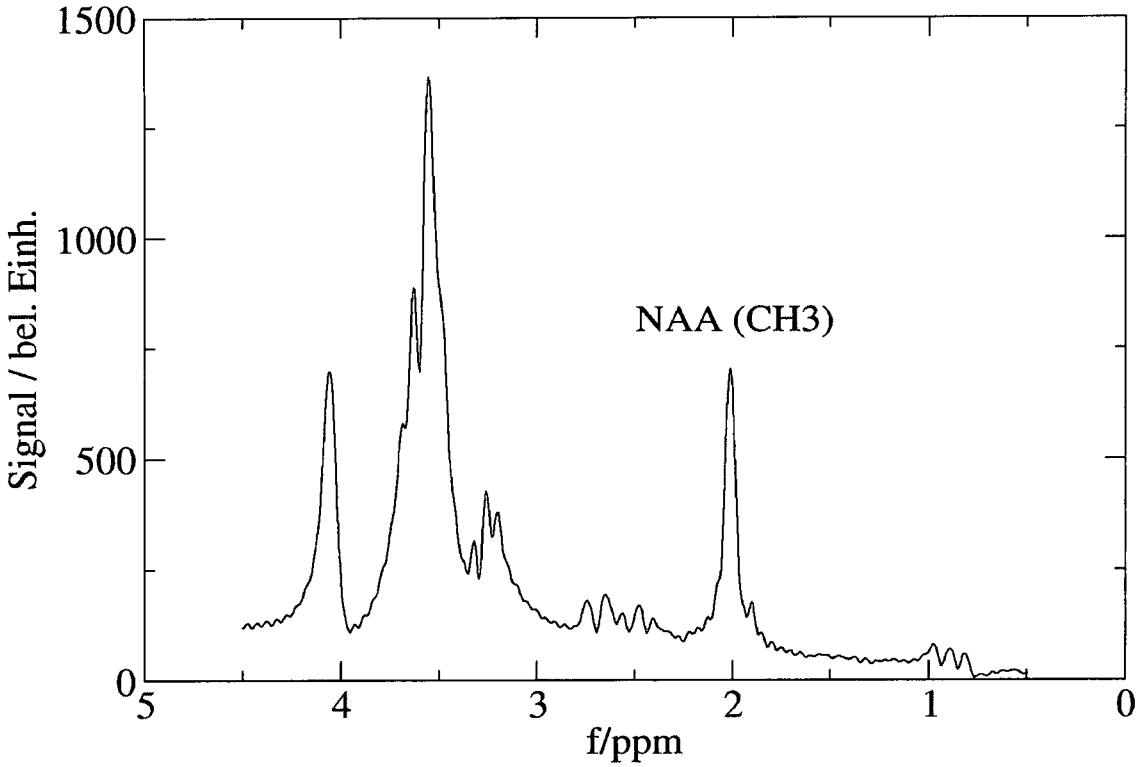
Figur 2


PRESS
PRESSME
SRVt / bel.Einh.
T2 / ms
0
5
10
15
20
25
30
35
0
100
200
300
400
500
600

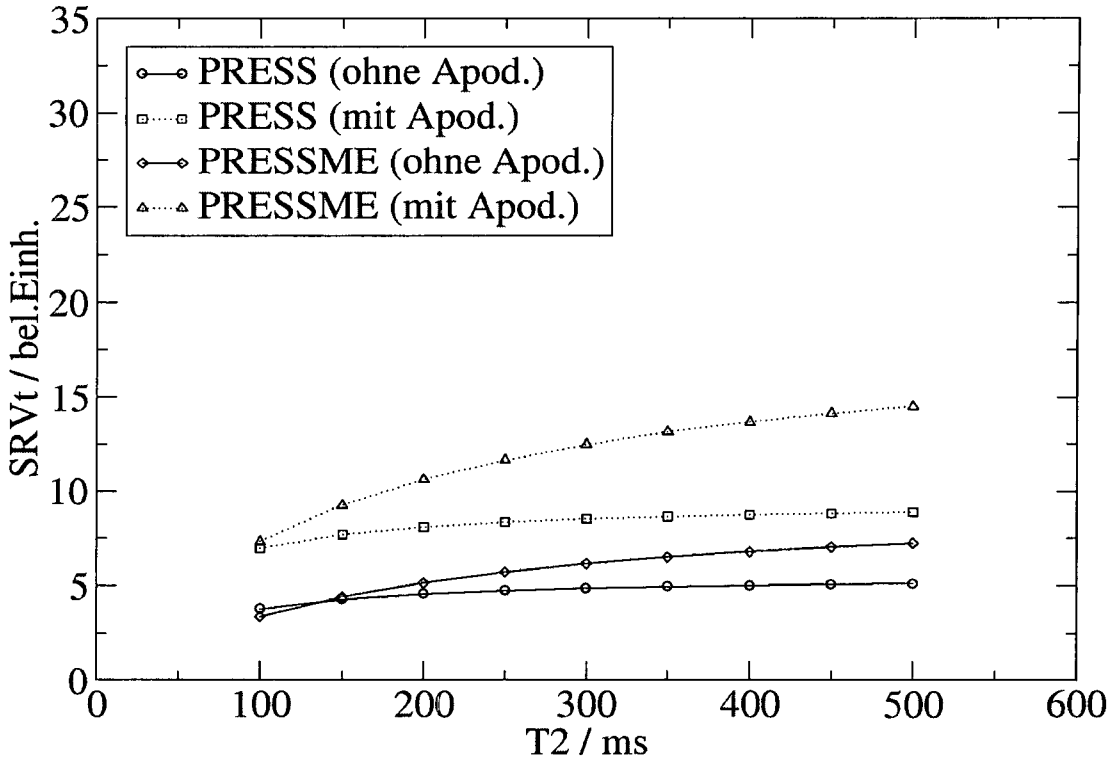
Figur 3



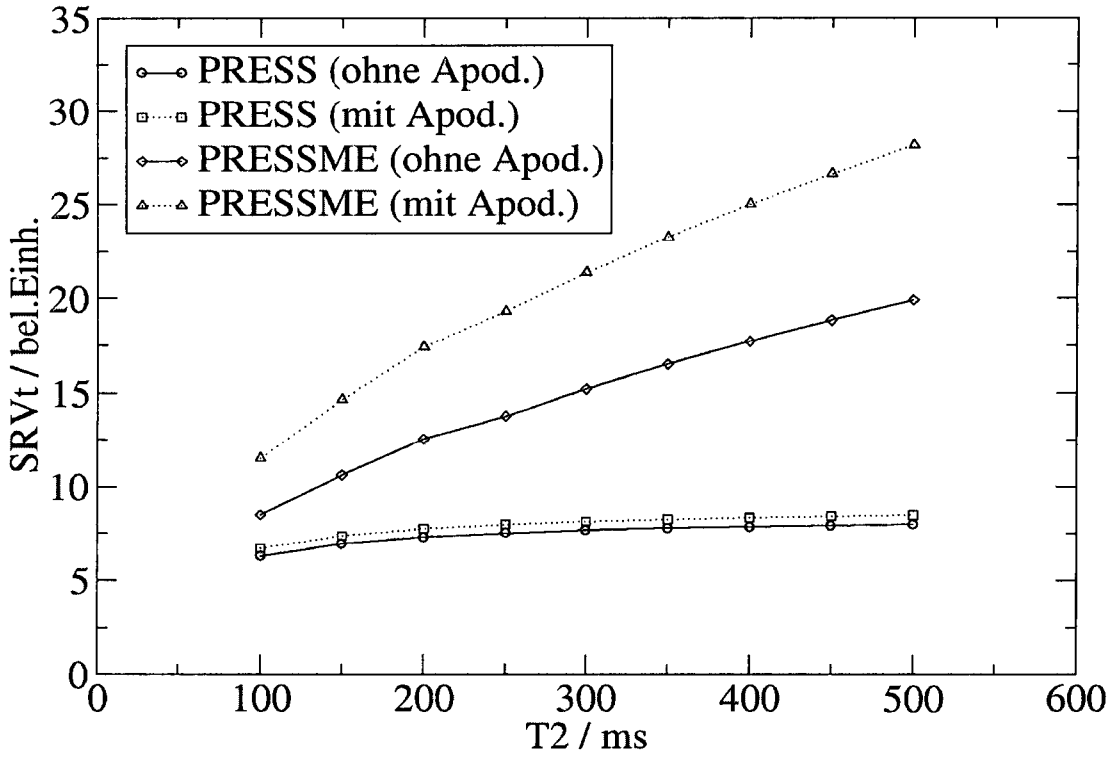
Figur 4



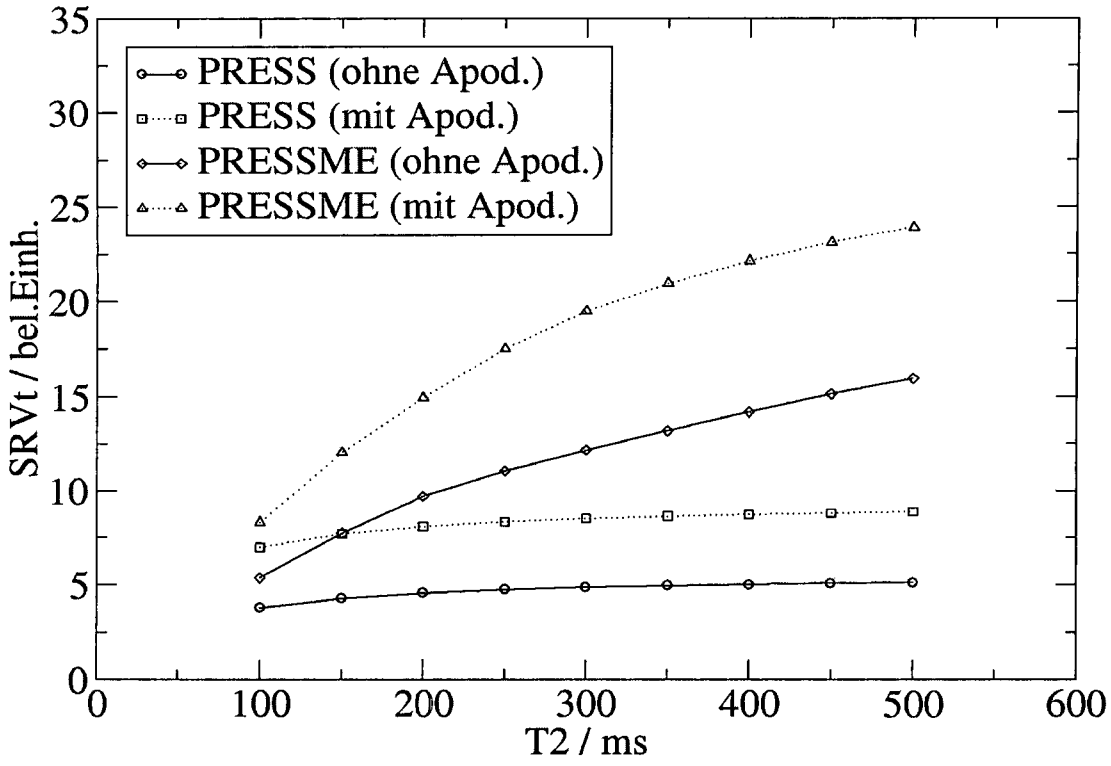
Figur 5


PRESS (ohne Apod.)
PRESS (mit Apod.)
PRESSME (ohne Apod.)
PRESSME (mit Apod.)
SRVt / bel.Einh.
T2 / ms
0
5
10
15
20
25
30
35
0
100
200
300
400
500
600

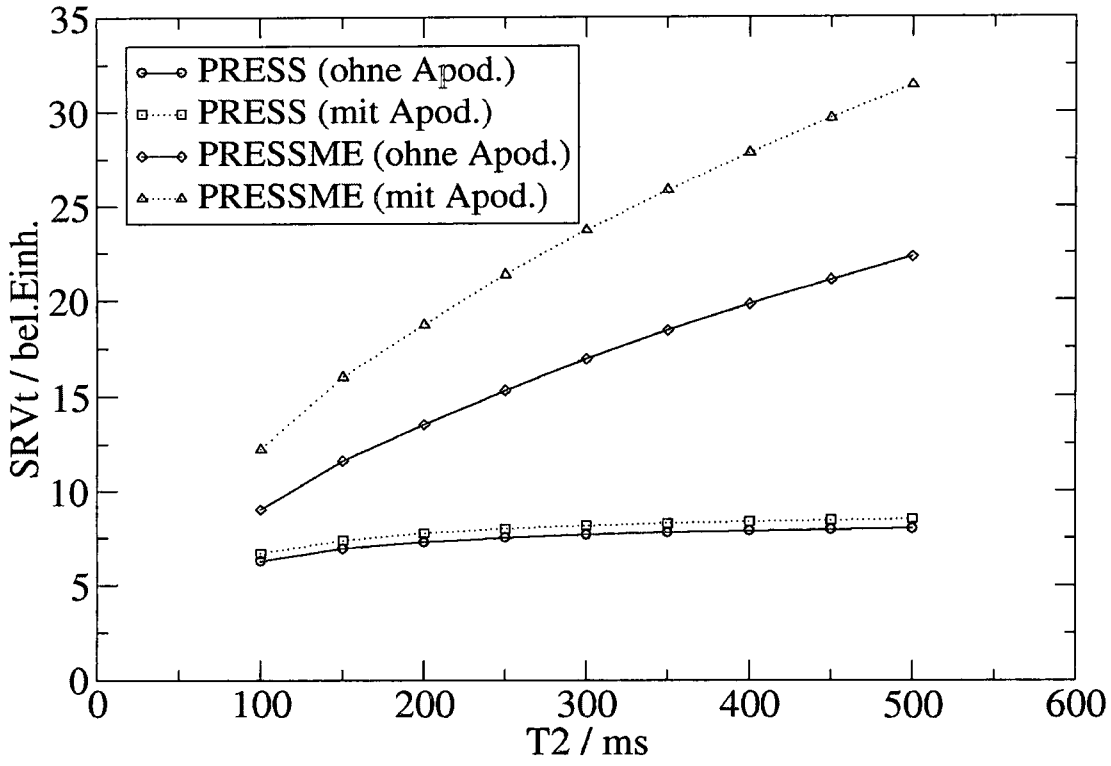
Figur 6


PRESS (ohne Apod.)
PRESS (mit Apod.)
PRESSME (ohne Apod.)
PRESSME (mit Apod.)
SRVt / bel.Einh.
T2 / ms
0
5
10
15
20
25
30
35
0
100
200
300
400
500
600

Figur 7


PRESS (ohne Apod.)
PRESS (mit Apod.)
PRESSME (ohne Apod.)
PRESSME (mit Apod.)
SRVt / bel.Einh.
T2 / ms
0
5
10
15
20
25
30
35
0
100
200
300
400
500
600

Figur 8


PRESS (ohne Apod.)
PRESS (mit Apod.)
PRESSME (ohne Apod.)
PRESSME (mit Apod.)
SRVt / bel.Einh.
T2 / ms
0
5
10
15
20
25
30
35
0
100
200
300
400
500
600

Figur 9