

Die Detektionsgrenze der MR-Spektroskopie mittels intermolekularen Nullquantenkohärenzen in inhomogenen Magnetfeldern

David Z. Balla

Max Planck Institut für Biologische Kybernetik, Tübingen

Der vorliegende Abstract ist eine Zusammenfassung eines Teils der Doktorarbeit von D.Z. Balla, durchgeführt am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5, Universität Würzburg, unter der Betreuung von Prof. Dr. Cornelius Faber

1. Einführung

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ermöglicht die Messung relativer Veränderungen oder sogar die absolute Quantifizierung von bestimmten Metaboliten im lebenden Organismus. Voraussetzung für hochwertige MR-Spektren ist eine hervorragende Homogenität des Hauptmagnetfeldes (\mathbf{B}_0). Feldverzerrungen kann man mit externen Shim-Spulen bis zu einem bestimmten Grad kompensieren und damit die von ihnen verursachte spektrale Linienverbreiterung reduzieren. Dennoch sind anatomische Bereiche oder Probenregionen, die Strukturen mit stark unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften (Suszeptibilitätssprünge) beinhalten (wie z.B. Luft-Wasser-Übergänge, Knochen-Muskel-Grenzregionen oder Gewebe, die mit exogenem Kontrastmittel (z.B. Eisenoxidpartikeln) markiert sind) von einer MRS-Untersuchung in der Regel ausgeschlossen. Sogenannte „resolution enhancement“ Methoden, wie die MRS mittels intermolekularen Nullquantenkohärenzen (iZQC) [1] wurden dazu entwickelt, um MRS auch in sehr inhomogenen Magnetfeldern zu ermöglichen. Erfolgreiche Anwendungen der iZQC-MRS wurden bisher in der Gegenwart von linearen Magnetfeldgradienten entlang eines Probenröhrchens [1], in einem driftenden 25-T-Magneten [2], und *in vivo* in Kaltblütern [3] sowie in Warmblütern [4-7] demonstriert. Um die Anwendbarkeit der iZQC-MRS für andere Proben oder Organe (z.B. Epithel der Lunge, grüne Blätter, Gewebe mit exogenen Kontrastmitteln) zu analysieren, muss man erst ihr Verhalten unter kritischen Bedingungen und ihre Grenzen ermitteln. Frühere Analysen der Methode befassten sich nur mit der Theorie in der Gegenwart von makroskopischen Feldverzerrungen. Viel grundlegender für reale Proben sind aber die Effekte der mesoskopischen und mikroskopischen Inhomogenitäten, die im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal untersucht wurden [8].

2. Theoretische Grundlagen

Nullquantenkohärenzen entstehen in Ensembles von gekoppelten Spins. In einem Zweispinsystem, wo Spin I und Spin S durch die intermolekulare Dipol-Dipol-

Wechselwirkung gekoppelt sind, besteht die Möglichkeit intermolekulare Doppel-, Ein- und Nullquantenkohärenzen zu erzeugen. Die intermolekularen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen (D_{IS}) werden in der MRS-Theorie in Flüssigkeiten wegen ihrer schwachen Intensität ($D_{IS} \sim r_{IS}^{-3}$), die von der Distanz zwischen den Spins r_{IS} abhängt, und ihrer Annullierung bei radialer Symmetrie ($D_{IS} \sim 3\cos^2\theta_{IS} - 1$, mit θ_{IS} = Winkel zwischen Distanzvektor und \mathbf{B}_0), vernachlässigt. Die radiale Symmetrie der Larmor-Frequenz ($\omega(\mathbf{r})$) in einer Flüssigkeit besteht aber nur im Fall einer homogenen sphärischen Probe. Eine MR-Pulssequenz, die Feldgradienten verwendet, kann diese Symmetrie brechen und wegen der mit dem Quadrat der Distanz (r_{IS}^2) zunehmenden Anzahl der Kopplungen ist die Vernachlässigung ihres Gesamteinflusses auf die Entwicklung einzelner Spins nicht mehr gültig. Klassisch betrachtet, kann man in jedem Punkt \mathbf{r} einer Probe den Einfluss der intermolekularen Dipol-Dipol-Kopplungen als einen schwachen Beitrag der modulierten z-Magnetisierung ($M_z(\mathbf{r})$) zum lokalen Magnetfeld, das sog. „distant dipolar field“ (DDF), sehen:

$$\mathbf{B}_{DDF}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{1-3\cos^2\theta}{2|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|^3} [3M_z(\mathbf{r}')\hat{\mathbf{z}} - \mathbf{M}(\mathbf{r}')] d^3\mathbf{r}'. \quad (1)$$

Das DDF spielt die Schlüsselrolle in der Detektion vom iZQC-Signal. Um Rückschlüsse über die Eigenschaften und Entwicklung der Magnetisierung in einer iZQC-Pulssequenz zu ziehen, ist es von Vorteil, nach Vereinfachungen des obigen Ausdrucks zu suchen. Durch eine Fourier-Transformation entsteht aus dem dreidimensionalen räumlichen Integral eine lineare Funktion im k-Raum:

$$\mathbf{B}_{DDF}(\mathbf{k}) = \frac{\mu_0}{6} \left[3(\hat{\mathbf{k}} \cdot \hat{\mathbf{z}})^2 - 1 \right] [3M_z(\mathbf{k})\hat{\mathbf{z}} - \mathbf{M}(\mathbf{k})]. \quad (2)$$

Gleichung (2) ist allgemein gültig und ist die Basis für numerische Simulationen der iZQC-Signalentwicklung. Analytische Lösungen des gleichen Problems wurden bisher nur für den Spezialfall einer starken eindimensionalen Modulation der Magnetisierung, mit Richtungsvektor \mathbf{s} und Koordinate $s = \mathbf{r} \cdot \mathbf{s}$, gefunden [9-11]. In diesem Fall befinden sich die Fourier-Komponenten von $\mathbf{M}(\mathbf{r})$, die nicht Null sind, entlang der

Richtung definiert nach $\mathbf{k} \parallel \mathbf{s}$ im k -Raum. Somit gilt der gleiche Ausdruck im Realraum wie im k -Raum,

$$\mathbf{B}_{\text{DDF}}(\mathbf{s}) = \frac{\mu_0}{6} \left[3(\mathbf{s} \cdot \hat{\mathbf{z}})^2 - 1 \right] \left[3M_z(\mathbf{s})\hat{\mathbf{z}} - \mathbf{M}(\mathbf{s}) \right]. \quad (3)$$

Das DDF entsteht nach einer iZQC-Pulssequenz, gezeigt in ihrer einfachsten Form in Abbildung 1. Nach dem ersten 90° -Puls erzeugt der Korrelationsgradient (CG) im rotierenden Koordinatensystem eine eindimensionale Phasenmodulation der Transversalmagnetisierung. Der β -Puls klappt, abhängig von seinem Winkel, einen Teil der Magnetisierung zurück in die z -Richtung. Die Phasenmodulation der Transversalmagnetisierung und die Amplitudenmodulation der Longitudinalmagnetisierung sind komplementär. Das so entstandene DDF beeinflusst die lokale Präzessionsfrequenz der Spins, und die räumlichen Phasenunterschiede werden während t_2 teilweise ausgeglichen. Dies führt zu einer Rephasierung der Transversalmagnetisierung und ermöglicht die Detektion des sog. iZQC-Signal. Je stärker das DDF ist desto schneller baut sich das Signal auf.

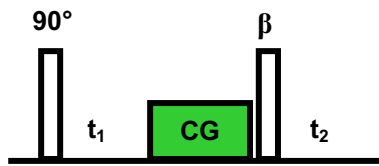


Abbildung 1: Pulssequenz für die Akquisition von iZQC-Spektren. RF-Pulse sind als leere Balken mit ihrem Winkel als Überschrift dargestellt. CG ist der sog. Korrelationsgradient, der die eindimensionale Modulation der Magnetisierung erzeugt. Entlang der Zeitkoordinate t_2 wird das NMR-Signal (FID) aufgezeichnet. Die Zeit t_1 wird während der mehrfachen Wiederholung der Sequenz schrittweise erhöht und erzeugt die zweite spektrale Dimension. Nach zweidimensionaler Fourier-Transformation der auf diese Weise registrierten FIDs wird das iZQC-Spektrum rekonstruiert.

Die Amplitude des iZQC-Signals hängt vom Produkt der Longitudinal- und Transversalmagnetisierung $M_z M^+$ ab. Auf Grund der Abhängigkeit der Gleichgewichtsmagnetisierung vom Hauptfeld ($M_0 \sim B_0$) folgt, dass hohe Magnetfelder das DDF und auch das iZQC-Signal erhöhen. Des Weiteren ist die Amplitude vom DDF und somit die Geschwindigkeit der Rephasierung maximal, wenn $\beta = 90^\circ$ wird. Für einen β -Puls von 90° werden homonukleare iZQCs kein Signal erzeugen, was im Fall von wasserhaltigen Proben, wie biologischen Geweben, zu einer intrinsischen Wasserunterdrückung führt. Abbildung 2 zeigt die Skizze eines iZQC-Spektrums mit den wichtigsten spektralen Strukturen am Beispiel eines 2-Spin-Systems. Ein $\beta = 90^\circ$ -Puls würde die Auslöschung der Axial-Peaks,

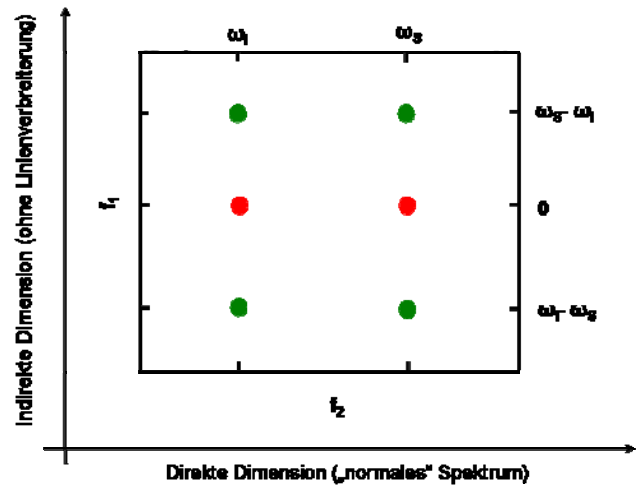


Abbildung 2: Skizze eines iZQC-Spektrums in einem 2-Spinsystem. Rot gezeichnet sind die Axial-Peaks, erzeugt von Kopplungen zwischen Spins der gleichen Spezies (homonuklear). Die grünen Peaks sind Cross-Peaks, erzeugt von heteronuklearen Kopplungen. Entlang der direkten Dimension (t_2) entstehen Peaks bei der Larmor-Frequenz der Spins. Entlang der indirekten Dimension (t_1) entstehen Peaks bei der Differenz der Larmor-Frequenzen und die Effekte der Magnetfeldinhomogenitäten sind minimiert.

aber gleichzeitig das schnellste Entstehen der Cross-Peaks, bewirken.

Für die meisten Anwendungen, vor allem in vivo, ist die iZQC-Sequenz mit einem selektiven $\beta = 90^\circ$ -Puls sehr vorteilhaft [12]. Folgende Vorteile sind zu erwarten:

- Maximale DDF-Amplitude \rightarrow schnellster Signalaufbau \rightarrow minimale Verluste wegen T_2 -Relaxation
- Spektren sind viel übersichtlicher, da nur eine Spinspezies das DDF und somit Cross-Peaks erzeugt
- Nur selektierte Spins werden DDF erzeugen \rightarrow alle andere Spins präzedieren in der Transversalebene weiter \rightarrow Cross-Peaks sind signifikant höher
- $\beta = 90^\circ \rightarrow$ Axial-Peaks werden unterdrückt \rightarrow wenn der β -Puls die Wasserresonanz selektiert, wird der in wasserhaltigen Proben dominante Wasser-Axial-Peak unterdrückt

3. Numerische Simulationen

Das iZQC-Signal ist nur für den Spezialfall einer eindimensionalen Modulation analytisch berechenbar [13]. In der Anwesenheit von starken Inhomogenitäten, wie z.B. in Nachbarschaft einer Luftblase im Wasserphantom, wird zu der Phasenmodulation durch den Korrelationsgradienten das Effekt eines dreidimensionalen Dipolfeldes (\mathbf{B}_{dip}) der Form

$$\mathbf{B}_{\text{dip}}^z(\mathbf{r}) = B_0 \Delta\chi R^3 \frac{(x^2 + y^2 - 2z^2)}{3|\mathbf{r}|^5} \quad (4)$$

addiert. Transversale Komponenten des Dipolfeldes mitteln sich im rotierenden Koordinatensystem in erster Ordnung heraus. In Gleichung (4), ist $\Delta\chi$ die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Inhomogenität und Medium, R ist der Radius und x, y, z sind die Koordinaten. Die Bloch-Gleichung für die Entwicklung der Magnetisierung in einem 2-Spinsystem einschließlich der Effekte der chemischen Verschiebung, des DDF und des lokalen Dipolfeldes (\mathbf{B}_{dip}) wird zu:

$$\frac{d\mathbf{M}(\mathbf{r})}{dt_2} = \gamma \mathbf{M}^I(\mathbf{r}) \left[\frac{\Delta\omega_I}{\gamma} \hat{\mathbf{z}} + \mathbf{B}_{\text{DDF}}(\mathbf{r}) + \mathbf{B}_{\text{dip}}^z(\mathbf{r}) \hat{\mathbf{z}} \right] + \gamma \mathbf{M}^S(\mathbf{r}) \left[\frac{\Delta\omega_S}{\gamma} \hat{\mathbf{z}} + \mathbf{B}_{\text{DDF}}(\mathbf{r}) + \mathbf{B}_{\text{dip}}^z(\mathbf{r}) \hat{\mathbf{z}} \right] \quad (5)$$

In diesem Fall ist die numerische Berechnung der Signalentwicklung mit der Anwendung von Gleichung (2) der effizienteste Weg um iZQC-Spektren zu simulieren. Die verwendete Simulationsmatrix ist in Abbildung 3 dargestellt und bildet einen ca. 1 mm³ Wasserwürfel mit einer zentralen sphärischen Inhomogenität (Luft oder Glas) nach [8].

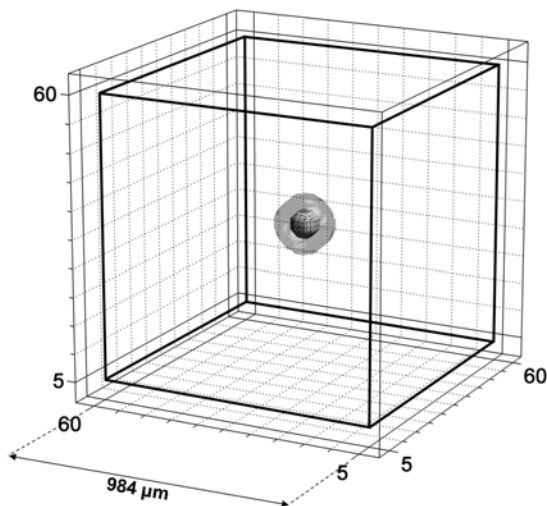


Abbildung 3: Dimensionen der simulierten Magnetisierungsmatrix. In der Mitte des Würfels befindet sich ein sphärischer Dipol mit dem Radius $R = 50 \mu\text{m}$ oder $R = 100 \mu\text{m}$. Die Ränder der $(1.125 \mu\text{m})^3$ Matrix sind mit Nullen gefüllt.

Die Entwicklung der Magnetisierung wurde für den hochkonzentrierten (110 mol/l) Spin I (Wasser), mit der chemischen Verschiebung $\Delta\omega_I = 0 \text{ Hz}$, und für den niedrig konzentrierten (0.1 mol/l) Spin S (Metabolit), mit $\Delta\omega_S = -250 \text{ Hz}$, in jedem Punkt der Matrix numerisch simuliert. Der β -Puls selektierte die I Spins, deren Larmor-Frequenz $\omega_0 = 750 \text{ MHz}$ war. Der

Korrelationsgradient erzeugte 8 volle Modulationsperioden entlang der z-Achse des Magnetisierungswürfels. Sechs Simulationen, mit jeweils einer Entwicklungsmatrix von 62 Gigabyte als Ergebnis, wurden durchgeführt: SIM1 ($R = 0$), SIM2 ($R = 50 \mu\text{m}$) und SIM3 ($R = 100 \mu\text{m}$) mit $B_{\text{dip}} = 0$ für die Validierung des Algorithmus (je 520 Prozessorstunden); SIM4 mit $\Delta\chi = 4.5 \text{ ppm}$ und $R = 50 \mu\text{m}$ (1800 Stunden); SIM5 mit $\Delta\chi = 0.56 \text{ ppm}$ und $R = 100 \mu\text{m}$ (600 Stunden); und SIM6 mit $\Delta\chi = 1.16 \text{ ppm}$ und $R = 100 \mu\text{m}$ (700 Stunden).

SIM4 berechnete das Spektrum für einen Wasserwürfel mit einem Glaskügelchen ($R = 50 \mu\text{m}$). In SIM5 war die Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ ein Achtel deren in SIM4, aber das Volumen der Kugel war das 2³-fache, wegen $R = 100 \mu\text{m}$. Nach Gleichung (4) ist also das Dipolfeld in SIM4 und SIM5 gleich stark. Wie erwartet, lieferten SIM4 und SIM5 sehr ähnliche iZQC-Spektren, wobei dies bei SIM5 wegen der reduzierten Feldmodulationsfrequenz in der Grenzregion Wasser-Inhomogenität, zeiteffizienter erfolgte. Als Folgerung kann man davon ausgehen, dass SIM6 in guter Näherung einen Wasserwürfel mit einer Luftblase mit $\Delta\chi = 9.3 \text{ ppm}$ und $R = 50 \mu\text{m}$ simuliert.

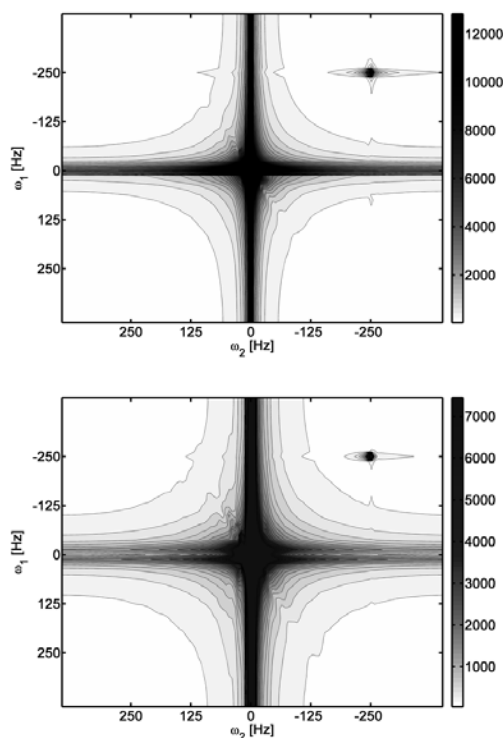


Abbildung 4: iZQC-Spektren simuliert mit SIM5 (oben) und SIM6 (unten).

4. Dipoleffekte in iZQC-Spektren

Abbildung 4 zeigt die iZQC-Spektren, die mit SIM5 und SIM6 erzeugt wurden. Der größte Unterschied zwischen den beiden Spektren ist in der Intensität des

Cross-Peaks festzustellen. Dies ist unerwartet, weil in der konventionellen MR-Spektroskopie der dominante Effekt der erhöhten Inhomogenitäten eher eine stärkere spektrale Linienverbreiterung ist. Für eine nähere Untersuchung des Dipoleffektes wurden die finalen Magnetisierungsmatrizen in konzentrische, nicht überlappende, $\sim 100 \mu\text{m}$ dicke Kugelschalen aufgeteilt und separat analysiert. Die innerste Kugelschale, die dem Dipol am nächsten liegt, liefert dabei ein unübersichtliches Spektrum, wo der Cross-Peak von Artefakten nur schwierig zu trennen ist. Die äußerste Schale weist nur einen minimalen Effekt auf. Die gemessenen Werte für Intensität und Breite des Cross-Peaks bestätigen, dass der Dipoleffekt in den Spektren von innen nach außen drastisch abnimmt, wobei sich die Linienbreite in Kontrast zur Peakintensität nur moderat ändert.

5. Ermittlung der Detektionsgrenze mit Simulationen und Experimenten

Die Detektionsgrenze der iZQC-MRS wurde ermittelt, indem Spektren von immer kleineren Magnetisierungswürfeln um die Inhomogenität rekonstruiert wurden. Das kleinste Volumenverhältnis ($\eta = V_{\text{Voxel}}/V_{\text{Inhomogenität}}$), das noch die Beobachtung des Cross-Peaks ermöglicht, wurde gesucht.

Experimente an einem Phantom bei 17.6 Tesla wurden zusätzlich durchgeführt, um die aus Simulationen ermittelte Detektionsgrenze für eine kugelförmige Glas-Inhomogenität zu überprüfen. Das Phantom war ein 5 mm NMR-Proberöhrchen gefüllt mit 1.5 % Agar-Gel und 0.1 mol/l N-Acetyl-Aspartat (NAA). Durch Erhitzen des Phantoms konnte man ein $R = 50 \mu\text{m}$ Glaskügelchen im Zentrum des Gels positionieren. Experimentelle Parameter wurden sorgfältig den bei Simulationen verwendeten Parametern angepasst. Eine volumenselektive Version der iZQC-Pulssequenz wurde verwendet [5] um das, von 1 mm^3 bis unter die Detektionsgrenze verkleinerte, Voxelvolumen um das Glaskügelchen zu selektieren. Abbildung 5 zeigt simulierte und gemessene iZQC-Spektren im Vergleich. Man kann eine sehr gute Übereinstimmung der Dipoleffekte zwischen den realen und simulierten Peaks feststellen. Bei reduziertem Volumenverhältnis ist in beiden Fällen eine eindeutige Abnahme der Cross-Peak-Intensität festzustellen. Dafür sprechen in den realen Spektren auch die Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) Werte. An der Detektionsgrenze (Abb. 5f) hat der Cross-Peak noch ein SNR von 34. Das zeigt, dass die Intensität des Cross-Peaks nicht wegen des reduzierten Magnetisierungsvolumens ab-

nimmt, sondern wegen der Zunahme des Dipoleffektes beim reduzierten Volumenverhältnis. Das minimale Volumenverhältnis (η_{limit}) war experimentell gemessen 252 ± 66 , für die Glas-Simulationen 215 ± 22 und für die Luft-Simulationen 392 ± 35 .

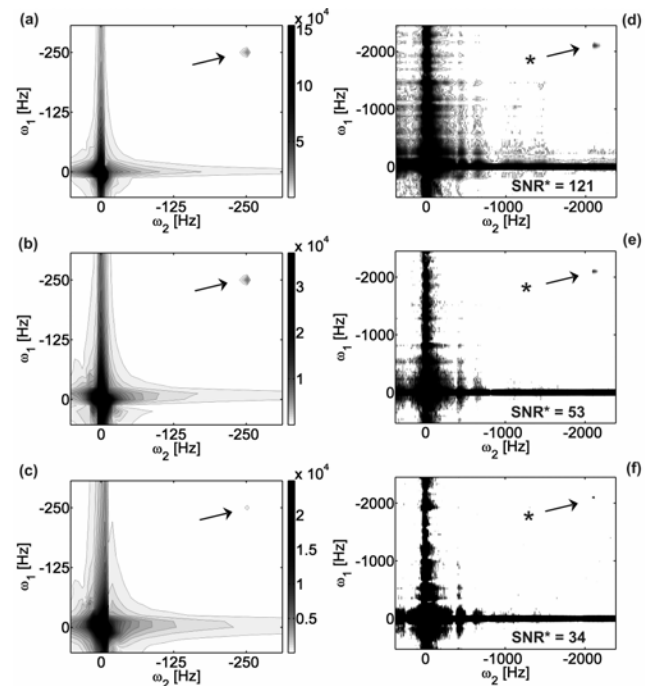


Abbildung 5: Die Ermittlung der Detektionsgrenze mit Simulationen und Experimenten. Das Voxel wird schrittweise verkleinert bis der Cross-Peak verschwindet. (a, d) $V = (1 \text{ mm})^3$; (b, e) $V = (750 \mu\text{m})^3$; (c, f) $V = (550 \mu\text{m})^3$.

6. Diskussion

Die Diskussion über das Potenzial und die Anwendungsbereiche der iZQC-MRS im lebenden Organismus dauert schon seit der Entwicklung der Methode in 1996 [1]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die ersten Simulationen und Experimente durchgeführt, die das Verhalten und die Detektionsgrenze der iZQC-MRS in der Gegenwart von starken lokalen Magnetfeldinhomogenitäten, wie sie in realen Proben vorkommen und die Effizienz der konventionellen MRS reduzieren, systematisch untersucht haben. Es lässt sich feststellen, dass Cross-Peaks in iZQC-Spektren bis zu einem Inhomogenitätsvolumen kleiner als 0.1 bis 1 % des Probenvolumens detektierbar sind und ohne signifikante Linienverbreiterung vorkommen. Dieses Ergebnis hat entscheidende Folgen für die Anwendungsbereiche der iZQC-MRS. Danach schließen sich Anwendungen im Lungenepithel und im grünen Blatt, wegen des viel zu hohen Inhomogenitätsvolumenanteils, aus. Andere Anwendungen, z.B. die MRS im, mit exogenen Kontrastmitteln markierten, Gewebe, haben durchaus gute Erfolgchancen. Beispielsweise wird das kritische Volumenverhältnis

auch bei agglomerierten Eisenpartikeln im jeweiligen Zielorgan nicht überschritten. Erste Phantomexperimente zeigen (Abbildung 6), dass iZQC-MRS im Vergleich zur konventionellen MRS viel homogenere Spektren liefert [6].

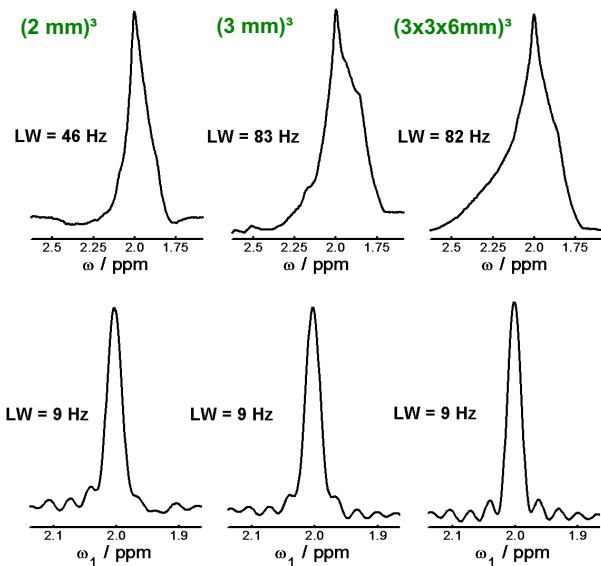


Abbildung 6: Spektrale Linienformen des Metabolitenpeaks mit konventioneller MRS (oben) und Spuren durch das Cross-Peak Maximum in iZQC-Spektren (unten) akquiriert in einem Agar-Gel Phantom mit 50 mmol/l NAA und mit 2 µl kolloidaler Lösung von Eisenoxidpartikeln (6 µm Durchmesser) [6]. Die Lösung wurde mit einer Hamilton-Spritze eingeführt und die meisten Partikel bildeten ein Cluster in der Mitte des Gels. Selektierte Voxel (Volumen in Grün über die Spektren angegeben) wurden auf dem Partikel-Cluster zentriert. Die Linienbreiten (LW) sind in Hertz angegeben.

Literatur

- [1] Vathyam, S., S. Lee, and W.S. Warren, *Homogeneous NMR spectra in inhomogeneous fields*. *Science*, 1996. 272(5258): p. 92-96.
 [2] Lin, Y.Y., et al., *High-resolution, > 1 GHz NMR in unstable magnetic fields*. *Physical Review Letters*, 2000. 85(17): p. 3732-3735.

- [3] Galiana, G., R.T. Branca, and W.S. Warren, *Ultrafast intermolecular zero quantum spectroscopy*. *Journal of the American Chemical Society*, 2005. 127(50): p. 17574-17575.
 [4] Faber, C., E. Pracht, and A. Haase, *Resolution enhancement in in vivo NMR spectroscopy: detection of intermolecular zero-quantum coherences*. *Journal of Magnetic Resonance*, 2003. 161(2): p. 265-274.
 [5] Balla, D.Z., G. Melkus, and C. Faber, *Spatially localized intermolecular zero-quantum coherence spectroscopy for in vivo applications*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2006. 56(4): p. 745-753.
 [6] Balla, D.Z. and C. Faber, *In vivo intermolecular zero-quantum coherence MR spectroscopy in the rat spinal cord at 17.6 T*. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine*, 2007. 20: p. 183-191.
 [7] Balla, D.Z. and C. Faber, *Localized Intermolecular Zero-Quantum Coherence Spectroscopy In Vivo*. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 2008. 32A(2): p. 117-133.
 [8] Balla, D.Z. and C. Faber, *Intermolecular zero-quantum coherence NMR spectroscopy in the presence of local dipole fields*. *Journal of Chemical Physics*, 2008. 128: p. 154522.
 [9] Deville, G., M. Bernier, and J.M. Delrieux, *NMR Multiple Echoes Observed in Solid He-3*. *Physical Review B: Condensed Matter*, 1979. 19(11): p. 5666-5688.
 [10] Bowtell, R., *Indirect Detection Via the Dipolar Demagnetizing Field*. *Journal of Magnetic Resonance*, 1992. 100(1): p. 1-17.
 [11] Warren, W.S., et al., *Correcting the classical dipolar demagnetizing field in solution NMR*. *Chemical Physics Letters*, 1995. 247(3): p. 207-214.
 [12] Balla, D. and C. Faber, *Solvent suppression in liquid state NMR with selective intermolecular zero-quantum coherences*. *Chemical Physics Letters*, 2004. 393(4-6): p. 464-469.
 [13] Marques, J.P., et al., *Intermolecular multiple quantum coherences at high magnetic field: The nonlinear regime*. *Journal of Chemical Physics*, 2005. 123(16): p. 164311.

Danksagung

Wir danken für die finanzielle Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Fa474/1 und Ha 1232/13).