

Kernspintomographie

Die Interdisziplinarität von Wissenschaft – von magnetischen Momenten über Moleküle zum Menschen (Nobel-Vortrag)**

Paul C. Lauterbur*

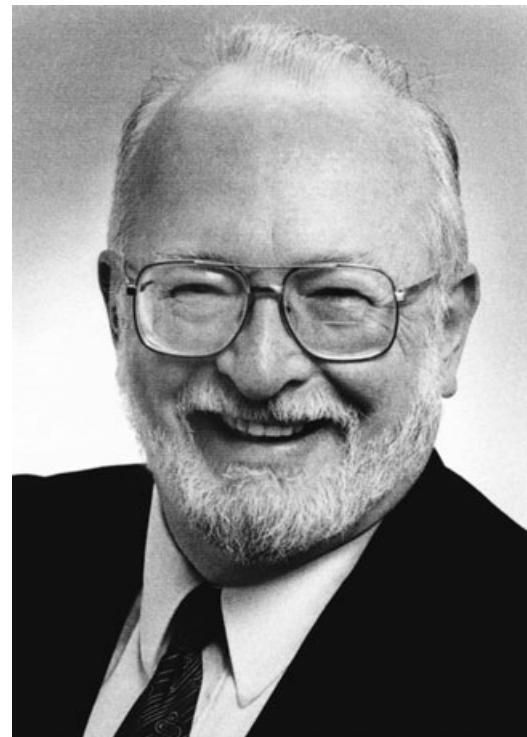
Stichwörter:

Bildgebende Verfahren · NMR-Spektroskopie · Nobel-Vortrag

Biographisches

Meine Vorfahren kamen wahrscheinlich in der Mitte des 19. Jahrhunderts aus Europa; die Lauterburs vermutlich aus Luxemburg und die Familien meiner Mutter mit Namen Wagner und Weingartner aus der Gegend von Baden-Baden. Sie ließen sich im nördlichen Ohio nieder, wo mein Großvater mütterlicherseits, Hans Christian Wagner, Margaret (Maggie) Weingartner heiratete. Als ich klein war, lebten sie in Tiffin, Ohio, wo sie auch meine Mutter Gertrude Frieda Wagner, ihren Zwillingsbruder Joseph und ihr jüngstes Kind, die spätere Nonne Mary Monica, großgezogen hatten. Mein anderer Großvater Paul Lauterbur lebte in der Nähe; er heiratete Margaret Hillan, die irischer Abstammung war. Später zogen sie weiter nach Süden, nach Sidney, Ohio, und bekamen mehrere Kinder, von denen mein Vater, Edward Joseph Lauterbur, das jüngste war. Er heiratete später Gertrude Wagner (die Familien waren anscheinend lange miteinander bekannt), und sie bekamen vier Kinder: Thomas, der kurz nach der Geburt starb, mich, meinen jüngeren Bruder Edward Joseph Lauterbur II (Joe) und meine Schwester Margaret.

Im Haus in Sidney wuchsen wir mit einigen Hunden und zeitweise auch mit Vögeln, Schildkröten, Molchen, Fischen, Schlangen und anderen Tieren auf. Unser Hof war voll interessanter Bäume, Büsche und Blumen, und in der Nähe gab es einen Park, unbebautes Gelände und Nachbarn, denen es nichts ausmachte, wenn wir über ihr Grundstück liefen. Meine Erinnerung daran ist die an eine Idylle. Mein Vater arbeitete in der Stadt als Ingenieur und Teilhaber der Peerless Bread Machinery Company, und meine Mutter hütete das Haus mit der Hilfe einer jungen Frau, die ihr häusliche Routinearbeiten abnahm und sich manchmal auch um uns Kinder kümmerte. Ich besuchte eine kirchliche Schule, die Holy Angels School, kann mich aber an nicht viel erinnern, außer dass die Nonnen mehr Wert auf Ordnung und Disziplin zu legen schienen als auf alles andere. Das machte es umso reizvoller, ihrer Kontrolle zu entgehen. Mehr Einfluss auf mich im Hinblick auf meine späteren Interessen hatte wohl meine Tante Anna Lauterbur, die, unmittelbar westlich der Grenze zwischen Ohio und Indiana, an der Burris Laboratory School des Ball State Teachers College (heute die Ball State University) in Muncie, Indiana, lehrte. Sie war fasziniert von Naturgeschichte, hatte stets ein Terrarium in ihrem Klassenzimmer an der Grundschule und schenkte mir ein Abonne-



Paul C. Lauterbur

ment des Magazins *Natural History*. Sie war ein sehr freundlicher Mensch und immer bereit, einem Kind zuzuhören; sie war meine Lieblingstante.

[*] Prof. Dr. P. C. Lauterbur
Department of Chemistry
University of Illinois
600 St. Mathews Ave., A 554 CLSL, Urbana, IL 61801 (USA)
E-mail: pcl@uiuc.edu

[**] Copyright© der Nobel-Stiftung 2003. Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck einer deutschen Fassung dieses Vortrags.

Da meine Eltern gerne ritten, kauften sie eine Farm ein wenig außerhalb der Stadt, und wir zogen dorthin, als ich gerade auf die öffentliche High School wechselte. Die Farm mit ihrem alten, aber modernisierten Haus, einer Scheune, einigen Nebengebäuden, Feldern, Wäldern und einem kleinen Bach war ein kleines Paradies für einen zehnjährigen Jungen, obwohl ich zahlreiche Pflichten hatte: die Pferde versorgen, den Rasen mähen, mich um den Garten kümmern und bei der Ernte helfen. Natürlich blieb immer noch Zeit zum Jagen und Fischen, Sammeln von Schlangen, Schildkröten und Raupen und zur Aufzucht letzterer zu Schmetterlingen oder Motten sowie für Erkundungen. Die Schule wurde jetzt ebenfalls interessanter. Ich begann nicht nur Schach zu spielen, sondern schlug sogleich die Schul-Champions, was diese sehr wenig schätzten, weil sie zu älteren Jahrgängen gehörten. Bald spielte ich gegen einen erwachsenen Spieler, einen der Lehrer. Der Unterricht war eine Mischung aus Vergnügen und Langeweile. Mein Biologie- und Chemielehrer war weitsichtig genug, einige meiner Klassenkameraden und mich, die wir Mitglieder des örtlichen Wissenschaftsclubs waren, von seinem Unterricht zu befreien. In dieser Zeit konnten wir daher im Schullabor gewöhnliche und auch wilde Experimente durchführen. Er hatte auch den Mut einzuschreiten, als die Schulleitung von einigen der gefährlichen erfuhr und wir der Schule hätten verwiesen werden können.

Vor kurzem traf ich ihn wieder, und sein Sohn erinnerte sich daran, dass er, als er von meinem Nobel-Preis hörte, sagte, er habe immer gewusst, dass ich etwas derartiges tun würde. Mit dem High-School-Abschluss in der Tasche ging ich an das Case Institute of Technology, eine Ingenieurschule, die jetzt Teil der Case Western Reserve University in Cleveland, Ohio, ist und etwa 300 Kilometer nordöstlich von Sidney liegt. Mein Vater hatte diese Schule empfohlen, denn er meinte, er wisse nicht, womit Wissenschaftler ihren Lebensunterhalt verdienten, Ingenieure dagegen fänden immer eine Anstellung. Ich hatte dort die Wahl zwischen mehreren Hauptfächern und entschied mich für Chemie.

Seit meiner frühesten Kindheit hatte ich „Chemiekästen“ mit einfachen Chemikalien und Gerätschaften (ich liebte besonders den stechenden Geruch brennenden Schwefels) und schon vor der High School mein eigenes Heimlabor gehabt. Der Lehrplan am Case Institute war sehr breit gefächert und umfasste außer Biologie alle Natur- und Ingenieurwissenschaften (einschließlich Bau- und Chemieingenieurwesen, Elektrotechnik und Mechanik) sowie verwandte Gebiete wie Prüfwesen und technisches Zeichnen. Schließlich gab es auch eine nahezu unendliche Zahl an Praktika aller Art, wofür ich später noch oft sehr dankbar war. Neben akademischer Faszination und Plackerei gab es auch die Freuden und Anstrengungen des Studentenlebens, junger Frauen und kultureller Angebote sowie neue Freunde und neues Essen. Ich folgte weiter meiner Gewohnheit, Dinge ein wenig anders zu tun als erwartet, und schrieb eine Abschlussarbeit über meinen Versuch, ein freies Organosilicium-Radikal zu synthetisieren, wobei der Betreuer aber ein auf Naturstoffe spezialisierter Organiker war.

Nach dem BSc-Abschluss in Chemie (für einen Ingenieurabschluss war ich nicht zugelassen, weil ich ein Praktikum über Grundoperationen durch einen Graduiertenkurs

über Quantenchemie ersetzt hatte) war ich Vorlesungen und Professoren leid und entschloss mich, zur Laborarbeit zurückzukehren. Ich wusste wenig über das Graduiertenstudium und die Elemente einer Wissenschaftlerkarriere und nahm ein Angebot der Dow Corning Corporation an, in den Labors ihres Mellon Institute zu arbeiten; der Schwerpunkt lag dort mehr auf der wissenschaftlichen als auf der technischen Seite. Es hieß, als Institutsangestellter könne ich gratis Vorlesungen für Graduierte an der University of Pittsburgh besuchen. Ich fand die Arbeit in unserer Gruppe am Institut sehr interessant. Synthese von Organosiliciumverbindungen, Theorien zur Elastizität von Gummi, Vakuumdestillationsverfahren, Untersuchung von Elastomeren, all das war neu für mich und über die Maßen stimulierend. Besonders fasziniert war ich von dem Rätsel, wie kleine Partikel Gummi stärker machen könnten.^[1] Ich überwand sogar meinen Abscheu vor allem Akademischen und belegte einige Kurse.

Es war schon lange bekannt, dass „Ruß“ die Eigenschaften von Naturkautschuk und synthetisch hergestelltem organischem Gummi drastisch verbesserte. Das gleiche galt für Siliconelastomere, wenn statt Kohlenstoff kleine Silicium-oxidpartikel zugesetzt wurden. Es war aber unklar, ob der Grund in der Oberflächenchemie zu suchen war oder einfach in physikalischen Eigenschaften. Ich untersuchte einen Teilaspekt, indem ich das Siliciumoxid durch Phthalocyanin-Farbstoffe ersetzte. Die Ergebnisse waren hervorragend, und die Effektivität nahm wie vorhergesagt ab, wenn die Partikelgröße, durch Umkristallisieren aus flüssiger Fluorwasserstoffsäure, vergrößert wurde. Diesen Effekt konnte ich trotz intensiver Beschäftigung mit der Theorie der Elastomere leider nie erklären, hatte dafür aber leuchtend blaue Gummi und ebensolche Haut.

In dieser Zeit fing ich auch an, von Besuchern und Vortragenden etwas über kernmagnetische Resonanz (NMR) zu lernen und ein bisschen über diese neuartige Spektroskopieform zu lesen. Schon in dieser frühen Phase schien sie in idealer Weise geeignet, die Struktur von und die Elektronenverteilung in Molekülen sowie vielfältige physikalische Eigenschaften von Materialien zu untersuchen. Als Teil meines Graduiertenstudiums an der Pittsburgh University hielt ich neben einem „Literaturseminar“ über interstellare Moleküle auch eines über einen Artikel, der sich mit den NMR-Eigenschaften von Gummi beschäftigte. Bevor ich allerdings eine geplante Kooperation zur ¹H-NMR-Spektroskopie von Siliconen beginnen konnte, wurde meine Zurückstellung aufgehoben, und ich wurde zum Heer eingezogen. Ich sollte dort wegen meines BSc-Abschlusses und zweier Jahre Berufserfahrung dem „Scientific-and-Professional-Personnel (SPP)-Programm zugeordnet werden.

Zuerst wurde ich allerdings irrtümlich einem Panzerbataillon in Fort Knox, Kentucky, zugewiesen. Nachdem dieser Fehler eiligst korrigiert worden war, erhielt ich acht Wochen lang eine Minimalausbildung und wurde dann wie vorgesehen zum SPP-Programm am Army Chemical Center in Edgewood, Maryland, abgeordnet. Dort wurde ich den medizinischen Labors zugeteilt und lernte, ein Elektronenmikroskop zur Messung der Eigenschaften kleiner Aerosolpartikel zu bedienen, die chemische Kampfstoffe tief in die Lunge

transportieren sollten. Ich schlug auch vor, eine Lichtstreuapparatur zur Quantifizierung der Dampfadsorption auf den Aerosolteilchen zu konstruieren, und begann mit deren Bau. Eine andere meiner Aufgaben war das Fangen und Wiegen von Versuchstieren für die Erprobung chemischer Waffen. Daher wurde ich beispielsweise gut im Fangen von Gänsen auf freiem Feld; meine Farmerfahrungen waren dabei sehr nützlich.

Gerade zur rechten Zeit erfuhr ich von einem anderen eingezogenen Rekruten in meiner Kaserne, der einen PhD der Columbia University hatte, dass seine Einheit ein NMR-Gerät gekauft hatte, aber nicht wusste, wie man damit umgeht. Ich sagte, darüber wisse ich alles, und schaffte es, dorthin versetzt zu werden, um beim Aufbau zu helfen. Ich erreichte auch, dass Marlan Shepard, einer meiner Freunde aus dem Wissenschaftsclub an der High School, der ebenfalls gerade eingezogen worden war, in mein Labor beordert wurde. Dort arbeitete unter anderem Norbert Muller, ein promovierter Physikochemiker aus Harvard, der später viele Jahre Professor an der Purdue University war. Wir gingen unsere Aufgabe voller Enthusiasmus an, und ich schrieb schließlich vier Veröffentlichungen^[3-6] über diese Arbeiten, die zu einer recht ungewöhnlichen Gelegenheit für einen jungen Soldaten geworden waren. Vielleicht noch wichtiger für meine Zukunft war, dass ich von Nobby Muller wenigstens aus zweiter Hand etwas Harvard-Ausbildung bekam, besonders was die Einstellung zur wissenschaftlichen Arbeit anging.

Als ich ausgemustert wurde, musste ich mich entscheiden, wohin ich gehen wollte. Ich zog sogar ein reguläres Vollzeit-Graduiertenstudium in Erwägung, aber der Reiz des Mellon Institute als vertraute, stimulierende Arbeitsumgebung siegte, besonders als meine Gruppe einwilligte, für mich ein eigenes NMR-Gerät anzuschaffen. Nach meiner Rückkehr ans Institut arrangierte ich den Kauf des Geräts, prüfte es im Labor und im Werk des Herstellers mit einer Organosilicium-Standardverbindung (Polydimethylsiloxan) und machte die Erstinstallation nach der Lieferung ungeduldig selbst. Die ersten richtigen Experimente waren dann aber nach einer Neujustierung des Geräts ¹³C-NMR-Experimente, da ich mir ausgerechnet hatte, dass diese ebenfalls möglich sein müssten, wenn ²⁹Si-Resonanzen gemessen werden konnten, – schließlich gibt es viel mehr stabile Kohlenstoff- als stabile Siliciumverbindungen.

Zunächst verschaffte ich mir einen Überblick über die ¹³C-NMR-Spektren von Kohlenstoffverbindungen,^[4] was zu zahlreichen Publikationen über eine Vielzahl organischer Verbindungsklassen führte.^[5,6,8,10] Diese Arbeit beanspruchte mehrere Jahre lang den größten Teil meiner Zeit und wurde dann auch zur Basis meiner Dissertation. Der Wunsch, diese endlich abzuschließen, wurde zum Teil durch ein geplantes universitäres Stellenangebot stimuliert, das dann aber nie kam, weil das Institut von meinem fehlenden Abschluss erfuhr. Ich war inzwischen wegen einiger Einschränkungen, die mir am Mellon Institute auferlegt worden waren, etwas unzufrieden geworden. Mit dem Titel in der Tasche schaute ich mir deshalb mehrere Stellen an und entschied mich schließlich für eine Hochschule, weil ich frei darin sein wollte, jeden Unsinn, der mir in den Sinn kam, auszuprobieren. Ein

unerwartetes Plus dieser Stelle an der State University of New York in Stony Brook war der Rang eines Associate Professor. Daher gelangte ich, ohne vorher Postdoktorand gewesen zu sein, direkt auf diese Ebene und erhielt kurz danach fast automatisch eine Professur. Ich baute wieder ein NMR-Labor auf und lernte durch meine Mithilfe beim Aufbau des Instituts und der Institution auch die Verpflichtungen und Probleme universitären Lebens kennen und vor allem mit Studenten zusammenzuarbeiten. Inzwischen hatte ich meine Abneigung gegen Professoren abgelegt, da ich nun selbst einer war.

Während des akademischen Jahres 1969/1970 nahm ich mein erstes Freisemester und ging nach Palo Alto, Kalifornien, in die Gruppe von John Baldeschwieler am Chemistry Department von Stanford. Neben den wissenschaftlichen Möglichkeiten und Erfolgen gab es auch persönliche Aktivitäten. Ich hatte 1962 Rose Mary Caputo geheiratet und obwohl ihr Gesundheitszustand nicht gut war, besuchten wir manchmal San Francisco, und wir hatten zwei Kinder, Dan und Sharon (die sich später in Sharyn umbenannte), denen der nahezu ewige Sommer dort gefiel. Ein Student in Stony Brook, der ein neues Projekt begann – die Berechnung der ¹³C-NMR-Spektren denaturierter Proteine aus den Daten von Aminosäurespektren –, und zwei Doktoranden, José Ramirez und Skip Hutton, die ihre Forschungen, vor allem über Isotopeneffekte in NMR-Spektren,^[11] fortsetzten, waren der Grund, dass ich fast jeden Monat einmal nach Stony Brook flog, um den Kontakt zu halten.

In Stanford befasste ich mich mit einigen anderen Aspekten der NMR-Technik. Ich ging zu den nahen Forschungslabors von Syntex und begann mit der ³H-NMR-Spektroskopie Tritium-markierter Pharmazeutika. Zu diesem Zeitpunkt gab es nur eine Veröffentlichung von George Tiers über die ³H-NMR-Spektroskopie organischer Verbindungen. Daher behinderte unsere Entdeckung, dass einer der „Standards“, die Syntex uns zur Verfügung gestellt hatte, offenbar nicht an der angegebenen Stelle markiert war, die Veröffentlichung unserer Ergebnisse in der begrenzten Zeit, die zur Verfügung stand. Doch immerhin folgte daraus später der Aufbau eines Labors, zusammen mit einem Chemikerkollegen aus Stony Brook, in dem wir weitere Forschungen auf diesem Gebiet durchführten. Ich begann auch eine Kooperation mit Varian Associates und nahm in deren Servicelabors ¹³C-NMR-Spektren des Proteins Lysozym mit natürlicher Isotopenverteilung auf. Wir nutzten dazu das neue, supraleitende Versuchsspektrometer und schrieben die erste Veröffentlichung zu diesem Thema. Parallel dazu lernte ich am Stanford Medical Center, jeden der vier Methioninreste des Proteins Ribonuclease A für NMR-Zwecke mit ¹³C zu markieren. Und ich arbeitete, vermutlich nur um richtig ausgelastet zu sein, mit meinem Gastgeber John Baldeschwieler und einem früheren Gast in seiner Gruppe, Barry Shapiro, mit dem ich seit der Zeit am Mellon Institute befreundet war, an der Kommerzialisierung eines ¹³C-Isotopenanreicherungsverfahrens, das an den Los Alamos National Laboratories entwickelt worden war. Wir gründeten sogar eine Firma, „Kivatec“, um die unterirdischen Destillationsmethoden von Los Alamos nutzen zu können.

Ganz offensichtlich begann ich also, biomedizinische NMR-Anwendungen als mögliches neues Einsatzgebiet für meine Fähigkeiten und mein Wissen in Betracht zu ziehen.

Das lag teilweise an den Aktivitäten von Oleg Jardetzky, einem neuen Fakultätsmitglied in Stanford. Der Anlass für meine intensive Auseinandersetzung mit biomedizinischen NMR-Anwendungen kam allerdings aus einer ganz unerwarteten Ecke.

Nach meiner Rückkehr nach Stony Brook (es war eine lange, vergnügliche Autofahrt von Kalifornien mit meiner Familie) und dem Wiedereinzug in mein Institut (an dem die Auseinandersetzungen fort dauerten, die schon bei meinem Weggang im Gang waren) trat ein unerwartetes Ereignis ein. Der Ursprung dafür lag einige Jahre zurück: Damals wollte ein Service-Ingenieur von Varian, dem führenden NMR-Hersteller, von mir wissen, was ich von seiner Idee halte, eine eigene Firma zu gründen, um spezielle NMR-Ausrüstung und NMR-Bedarfsmittel herzustellen oder zu vertreiben. Sein Geschäftsplan sah vernünftig aus, und ich ermutigte ihn, seine Idee umzusetzen. Die Firma gedieh eine Zeit lang gut, und ich war im Board of Directors (Aufsichtsrat).

Im Mai 1971 verglichen dann einige andere Aufsichtsratsmitglieder Unterlagen mit denen der Firmenbank und stießen auf sehr dubiose Geschäftspraktiken. Die Firma war in Wirklichkeit bankrott. Auf einer hastig einberufenen Aufsichtsratssitzung wurden angemessene Maßnahmen erörtert. Der als Gast anwesende Bankchef drohte, die Firma am gleichen Tag zu schließen, wenn nicht jemand, dem er traut, überredet werden konnte, als Präsident, Aufsichtsratsvorsitzender und Chief Executive Officer zu fungieren. Ich war der einzige Akademiker im Aufsichtsrat, das Semester war gerade vorbei, und die anderen glaubten, ich hätte im Sommer nichts zu tun. Daher wurde ich gebeten, diese Aufgabe zu übernehmen, und ich willigte ein. Ich flog nun am Anfang einer jeden Woche zum Firmensitz in New Kensington, Pennsylvania, in der Nähe von Pittsburgh, und am Wochenende zurück nach Stony Brook zu meiner Familie und den Studenten.

Die Geschehnisse in der Firma würden genug Stoff für einen Roman liefern, für uns ist hier aber nur das Eintreffen eines Postdoktoranden wichtig, der Ratten mit Tumoren mitbrachte, um die ^1H -Relaxationszeiten von Tumorgewebe mit denen von normalen Geweben und Organen zu vergleichen. Ich verfolgte die Experimente, in denen große und konsistente Unterschiede zwischen den jeweiligen Proben aus allen Körperregionen der getöteten Tiere auftraten. Die Durchführung der Experimente schien einwandfrei zu sein. Einige Leute spekulierten darüber, dass ähnliche Messungen die Untersuchung der Zellstrukturen in Geweben durch Pathologen ergänzen oder ersetzen könnte. Ich hatte aber eine Abneigung gegen die invasive Natur der Tierversuche, die Daten waren zu komplex und die Gründe für die gemessenen Unterschiede zu obskur, als dass man medizinische Entscheidungen darauf hätte stützen können. Als ich an jenem Abend über das Problem nachdachte, wurde mir klar, dass es einen Weg geben könnte, den genauen Ursprung von NMR-Signalen in komplexen Objekten festzustellen. Damit entstünde ein Bild der Verteilung der Atomkerne in zwei oder sogar drei Dimensionen. Was sich daraus entwickelte, ist andernorts ausführlicher wiedergegeben.

Kurz danach kehrte ich zum Wintersemester an die Universität zurück, und ein Kollege nahm meine Firmenver-

pflichtungen wahr. Zu Beginn des neuen akademischen Jahres war ich sehr beschäftigt und fand nur bei Seminaren ein paar ruhige Momente, um Überlegungen zu einem mathematischen Ansatz für eine solche Bildgebung anzustellen. Im Verlauf des Semesters kamen dann praktische Aspekte dazu. In der Zwischenzeit fing ich an, jeden Morgen auf meinem Weg zur Arbeit die neue Medizinbibliothek der Universität zu besuchen. Ich las dann einige Minuten in Zeitschriften und Büchern über medizinische Entwicklungen, Probleme und Fragen, für die ein neues bildgebendes Verfahren hilfreich sein könnte. Als ich immer sicherer wurde, dass diese Techniken sowohl praktikabel als auch nützlich sein könnten, richtete ich den größten Teil meiner Forschungsarbeit nach und nach in dieser Richtung aus und verbrachte schließlich fast 30 Jahre mit der Entwicklung der Techniken und Anwendungen der NMR-Bildgebung. Die Chemie selbst wurde dabei vorrangig etwas, das ich den Studenten beibringen musste.

Eine Ausnahme, die sich später als signifikant erweisen sollte, war mein allgemeines Interesse an der Evolution und dem Ursprung des Lebens, die ich in Gastvorträgen an meiner Universität und in ausgewählten Lehrübungen für studentische Praktika thematisierte. Während dieser Zeit wurden meine Kinder natürlich groß, meine Ehe aber zerbrach. Ich gewann allmählich Anerkennung für die Arbeiten zur Bildgebung, und meine vorherigen wissenschaftlichen Leistungen wurden dadurch langsam in den Hintergrund gedrängt. Parallel dazu wurden meine Bemühungen zur Ausweitung der Bildgebungstechnik, die von Ärzten jetzt MRI genannt wurde, langsam ernsthaft durch administrative und politische Probleme in Stony Brook behindert. Meine Ehe wurde geschieden, und ich ging eine neue Beziehung mit Joan Dawson ein, einer amerikanischen Physiologin, die am University College in London arbeitete. Ihr Arbeitsgebiet war die Biophysik und Physiologie von Muskeln, und sie nutzte meist NMR-Verfahren. Wenn wir zusammen bleiben wollten, brauchte entweder sie eine neue Stellung in Stony Brook oder wir beide gemeinsam anderswo eine Anstellung. Nachdem wir mehrere Möglichkeiten erörtert hatten, nahmen wir nach unserer Hochzeit 1984 die Angebote der University of Illinois an.

Wir zogen 1985 mit einem neugeborenen Baby und großen Hoffnungen für unser Berufsleben nach Urbana um, wurden aber sogleich enttäuscht. Unser Plan, unsere Zeit zwischen den Standorten Urbana und Chicago aufzuteilen, wurde durch technische und politische Probleme in Chicago vereitelt. Außerdem war mein vorgesehenes Instrument in Urbana, ein neues Ganzkörper-MRI-Gerät des dortigen Krankenhauses, wegen eines Rechtsstreits nicht verfügbar. Dieses Problem wurde nie gelöst. Das Krankenhaus verkaufte das Gerät schließlich, ich erhielt aber ein kleineres, das groß genug für die Aufnahme von Tieren war, von der Universität und begann mit neuen Experimenten. Mein Labor erhielt den Namen Biomedical Magnetic Resonance Laboratory und befand sich zunächst in einem angemieteten Gebäude in der Nähe des Campus. Als der Vermieter, ein Krankenhaus, sich entschloss, das Gebäude abzureißen, um eigene Vorhaben voranzubringen, wurde für mein Labor ein kleines neues Gebäude gebaut.

Kurz vor der Jahrtausendwende wurde dieses Gebäude einschließlich meines Büros, meiner Labors, meiner Mitarbeiter und meiner ganzen Ausrüstung, der 1985 aus Universitätsmitteln gekauften wie der mit Drittmitteln finanzierten, einem anderen universitären Bestimmungszweck zugeführt. Meine Frau und ich erwogen, uns nach neuen Anstellungen umzusehen. Wir hatten aber viel Zeit und Geld in den Bau unseres Hauses investiert, und unsere Tochter besuchte eine sehr gute High School; also blieben wir. Da meine Stelle teilweise dem Department of Chemistry zugeordnet war, zog ich dahin um, denn ich hatte bereits begonnen, über eine Annäherung an die Ursprünge der Biologie aus chemischer Sicht nachzudenken, und wollte nun auf diesem Gebiet forschen. Als der lange erwartete Nobel-Preis für das MRI-Verfahren verliehen wurde, hatte ich dieses Forschungsgebiet bereits verlassen (und unsere Tochter ging aufs College). Heute verfolge ich nicht nur aktiv meine neuen Forschungsinteressen, sondern erlerne auch das Zeitmanagement, das man als Nobelpreisträger braucht.

Fachliches

Der Titel dieses Vortrags zollt keinem „hybriden“ Forschungsgebiet Tribut, das gerade „in“ ist. Vielmehr soll er in einen Vortrag anlässlich der Verleihung des Nobel-Preises für Physiologie oder Medizin an einen Chemiker und einen Physiker einführen. Nur wenige andere Ereignisse können die Überlappung beider Disziplinen an ihren Grenzen und ihre manchmal sogar gegenseitige Durchdringung besser verdeutlichen. Denn das sind sie: Disziplinen und Hilfen zur Unterweisung und effizienten Verwaltung, nicht naturgegebene Kategorien mit starren Grenzen, die gegen Eindringversuche verteidigt werden müssten.

Die geschichtliche Entwicklung ist klar: Die Chemie wurde aus mystischer Alchemie, Metallurgie, Physik, Mineralogie, Medizin und Kochkunst zusammengeschustert, wobei Inkompatibilitäten im Zuge der Entwicklung einer mehr oder weniger vereinheitlichten Disziplin ausgemerzt wurden. Zur Physik wiederum trugen Astronomie, Mechanik, Mathematik, Chemie und andere Naturwissenschaften bei. Kürzlich wurden wir Zeuge der Beschreibung eines großen Teils der Biologie durch die Chemie unter Mithilfe der Physik.

Die kernmagnetische Resonanz nahm ihren Anfang in der Physik, am Zusammenfluss von Teilchenphysik, Physik kondensierter Materie, Spektroskopie und Elektromagnetik. Die Entdeckung von Wegen zur Messung der subtilen Eigenschaften von Atomkernen in Festkörpern, Flüssigkeiten und schließlich Gasen brachte Felix Bloch und Edward Purcell 1952 den Nobel-Preis für Physik ein. Die Erkenntnisse wurden fast sofort zur Untersuchung von Molekülbewegungen und -strukturen eingesetzt. Es heißt, dass die Entdecker sogar ihre eigenen Körper als Probe nutzten. Als frühe Vorstufe bildgebender Magnetresonanzverfahren wie MRI (Magnetic Resonance Imaging) maß Jay Singer die Blutzirkulation in einem menschlichen Arm. Die eigentlichen medizinischen Messungen begannen, als der schwedische Arzt Erik Odeblad Verfahren zur Untersuchung sehr kleiner Mengen menschlicher Sekrete für medizinische Zwecke

ersann und entsprechende Geräte konstruierte. Biologische Experimente folgten in anderen Labors, wobei tierische Gewebe (einschließlich des Herzens) und ganze kleine Tiere untersucht wurden.

1971 entdeckte Raymond Damadian, dass manches Gewebe aus bösartigen Zellen, erhalten aus Tumoren, die man Ratten implantiert hatte, längere NMR-Relaxationszeiten hatte als zahlreiche normale Gewebe. Diese Beobachtung weckte das Interesse einiger Forscher, und Hollis untersuchte in der Hoffnung auf eine Bestätigung und Ausdehnung ein verwandtes System, die Morris-Hepatome in Ratten, die für ihn an der John Hopkins University leicht verfügbar waren. Eines Tages brachte ein Postdoktorand in seinem Labor, Leon Saryan, einige der Tiere zu der kleinen Firma im Westen von Pennsylvania, die auch die Messungen für Damadian durchgeführt hatte. Die Ratten wurden getötet und seziert und die Gewebeproben NMR-spektroskopisch untersucht. Ich war aus zuvor erläuterten Gründen ebenfalls dort und verfolgte den gesamten Vorgang. Als Chemiker hatte ich normalerweise mit Tierexperimenten nichts zu tun und fand sie ziemlich unappetitlich. All diese NMR-Experimente litten unter Inhomogenitäten der Proben, des statischen Magnetfelds und des Radiofrequenz-Magnetfelds. Dennoch schienen die Unterschiede zwischen den NMR-Signalen der Gewebe, sowohl der normalen wie auch der krankhaft veränderten, bei den Untersuchungen, bei denen ich zugegen war, recht invariant zu sein. Ich dachte, dass die Signale wirklich reproduzierbar und nützlich sein könnten, besonders wenn die Signalintensitäten, Relaxationszeiten etc. mit hinreichender räumlicher Auflösung von außen am lebenden Organismus gemessen werden könnten.

An diesem Abend ging mir beim Essen auf, dass es einen allgemeinen Weg geben könnte, NMR-Signale in einem nichteinheitlichen Magnetfeld zu identifizieren, weil die Frequenzen der Signale vom lokalen Magnetfeld abhängen. Ich wusste allerdings, dass ein statisches Feld nicht an jedem Punkt in drei Dimensionen die gleiche Stärke haben konnte, aber auch, dass seine komplexe Form als Reihenentwicklung mithilfe eines Satzes an Funktionen dargestellt werden kann, wie sie bei den Korrektur- oder Anpassfeldern (shim fields) zur Eliminierung unerwünschter Abweichungen von der magnetischen Homogenität eingesetzt werden, und zwar Term für Term mit linearen, quadratischen etc. Gradienten. Konnte dies die Antwort sein? Ein kurzes Nachdenken ließ mich daran zweifeln. Ich erinnerte mich, dass Einzentren-Entwicklungen molekularer Wellenfunktionen in der Quantenchemie eingesetzt worden waren, aber nur langsam und mäßig gut zu brauchbaren Lösungen konvergierten. Mir kam ein anderer Gedanke: War es möglich, einen großen Satz einfacher linearer Gradienten einzusetzen, die nacheinander in allen drei Dimensionen eine Vielzahl an Orientierungen einnahmen? Dafür gab es meines Wissens keinerlei Beispiele. Es war Anfang September 1971, und die Röntgen-Computertomographie war noch nicht sonderlich bekannt. Auch mit ähnlichen Konzepten, die Bracewell in der Radioastronomie, Herman und Gordon in der Elektronenmikroskopie und andere auf weiteren Gebieten testeten, war ich noch nicht in Berührung gekommen. Ferner konnte ich keine mathematischen Lösungen für solche Probleme, wusste aber aus der

Quantenchemie von den Möglichkeiten iterativer Methoden, wenn Gleichungen nicht analytisch gelöst werden können. Bei diesen Iterationen werden Näherungslösungen mit bekannten Eigenschaften verglichen und systematisch immer weiter verfeinert.

Um diese Idee zu prüfen, schrieb ich Ziffern wie 1 und 0 in Felder mit einer Kantenlänge von 4×4 oder sogar 8×8 Ziffern und addierte sie horizontal und vertikal. Damit erhielt ich die eindimensionalen Daten, die durch lineare magnetische Feldgradienten, die orthogonal zu diesen Richtungen sind, erzeugt würden; die Daten zu den Winkeln 45 und 135° ließen sich analog erhalten. Diese „Daten“ könnten dann über den Bildraum als Serie von Bändern „zurückprojiziert“ und an den Kreuzungspunkten aufsummiert werden. Das Versuchsbild mit den aufsummierten Intensitäten könnte anschließend in jede der Ursprungsrichtungen projiziert und mit den „Ausgangsdaten“ verglichen werden. Durch additive oder multiplikative Terme könnten die Daten schließlich an die Ausgangsdaten angenähert werden. Durch eine Wiederholung würde dann vielleicht das neue Versuchsbild eine noch bessere Approximation des künstlichen Originals werden. Ich fragte Mathematiker vor Ort, ob eine derartige Methode bekannt sei oder funktionieren könne. Niemand kannte ein Beispiel; einige hielten die Methode für offensichtlich praktikabel, für andere war klar, dass die Iterationen nicht konvergieren würden. Ich versuchte es daher einfach selbst mit Bleistift und Papier und fand, dass die Berechnungen, jedenfalls bei solch einfachen mathematischen „Phantomen“ (Versuchsstoffen), sogar sehr schnell konvergierten. Ein Informatiker, den ich konsultiert hatte, stieß später in einer Zeitschrift auf eine gerade erschienene Veröffentlichung, in der exakt mein Algorithmus beschrieben wurde. Dies belegte einerseits die Gültigkeit der Methode und nahm mir andererseits meinen Prioritätsanspruch. Später erfuhr ich von zahlreichen Publikationen über diese „Rekonstruktion aus Projektionen“; viele Leute hatten dieses Problem, meist unabhängig voneinander, bereits auf ganz unterschiedlichen Gebieten bearbeitet. Mein Interesse aber galt bildgebenden Magnetresonanzverfahren, und das blieb einzigartig.

Es bedarf großer Radiofrequenzspulen, um einen menschlichen Körper zu umschließen, und bei diesen großen Volumina sollten mit Widerstandsmagneten nur niedrige Magnetfeldstärken sinnvoll zu erreichen sein. Ich fragte mich, ob das Signal-Rausch-Verhältnis der NMR-Spektren unter diesen Umständen hinreichend gut sein würde. Das Standardwerk *Nuclear Magnetism* von Abragam enthielt Gleichungen, die eine positive Antwort nahe legten. Ungefähr zur gleichen Zeit ergab mein Studium der Literatur über Magnete, dass Widerstandsmagnete mit Feldstärken von etwa 0.1 T (1000 G) und Durchmessern von etwa 1 m gebaut und mit ausreichender Feldhomogenität ökonomisch betrieben werden konnten, um die Experimente zu ermöglichen, die ich im Sinn hatte.

Bevor ich mit meiner Forschung anfangen konnte, galt es aber noch ein anderes Problem zu lösen. Ein Patentanwalt der Firma hatte mir geraten, keine Experimente an der Universität zu machen, weil das meine Position als Patent-einreicher schwächen würde. Wir hatten zusammen die Unterlagen für einen Patentantrag bearbeitet, im Gegenzug

hatte ich ihm als Honorar einen Anteil an den möglichen Einnahmen zugesagt. Leider entwickelte sich zwischen uns im Zusammenhang mit der Firma eine geschäftliche Auseinandersetzung, und er weigerte sich, vereinbarungsgemäß fortzufahren. Deshalb informierte ich die Universität von meinen Patentplänen, und diese reichte die Unterlagen an die Agentur weiter, die sie üblicherweise mit der Prüfung von Patentunterlagen und dem Vorbereiten von Patentanträgen beauftragte.

In der Zwischenzeit begann ich mit den Experimenten. Ich bereitete die Testobjekte vor, indem ich Schmelzpunktsrörchen mit einem Durchmesser von 1 mm im Innern von NMR-Glasrörchen (5 mm Durchmesser) befestigte und mit gewöhnlichem Wasser (H_2O) füllte; die NMR-Rörchen füllte ich mit schwerem Wasser (D_2O). Dieses sollte dafür sorgen, dass die magnetische Suszeptibilität über den ganzen Probenquerschnitt ähnlich groß war und so die Signale aus den Kapillaren weniger verzerrt würden als mit Luft im Zwischenraum. Zunächst nahm ich drei Kapillaren pro Rörchen, doch die Signale waren zu komplex für eine einfache Interpretation; deshalb versuchte ich es mit zweien. Ich versuchte auch, die linearen Gradienten im Magnetfeld einzusetzen, die über die Shim-Kontrollen eines kleinen analytischen NMR-Spektrometers im chemischen Institut gesteuert wurden, wobei die Probenrörchen (5 mm) mit gewöhnlichem Wasser gefüllt waren. Wie erwartet waren ihre Projektionen Halbellipsen oder, bei exakter Einstellung der Gradientenstärke, Halbkreise.

Um das mathematische Vorgehen an echten Daten zu überprüfen, befestigte ich eine Papierscheibe, die alle 45° eine Markierung trug, an einem Rörchen, in dem sich zwei Kapillaren befanden, und stellte bei der Aufzeichnung des NMR-Signals mit einem Drucker Winkel von 0 , 45 , 90 und 135° relativ zur Richtung des Gradienten ein. Ich digitalisierte die Kurven dann durch Ausmessen der Ordinatenwerte in Intervallen und übertrug die Werte auf ein Blatt Papier. Dabei entsprachen die Intervalle bei jedem Winkel den Projektionen eines quadratischen Gitternetzes. Anschließend wurden die Werte manuell auf Lochkarten übertragen, die mit dem Lochkartenleser am Steuercomputer für die Institutsinstrumente gelesen werden konnten. Ursprünglich sollte mit diesem Computer nur das Röntgendiffraktometer zur Strukturbestimmung an Einkristallen betrieben werden. Der Speicherplatz (Ferritkerne) war so begrenzt, dass alle Berechnungen mit ganzen Zahlen durchgeführt werden mussten. Zwischenergebnisse mussten in einen Satz Karten gestanzt werden, damit sie im nächsten Schritt wieder eingelesen werden konnten, und jedes Unterprogramm befand sich auf einem separaten Stapel Lochkarten. Das Endergebnis wurde dann mit einer Schreibmaschine als 20×20 -Matrix gedruckt und das „Bild“ durch manuelles Einzeichnen der Konturlinien erstellt.

Das hört sich im Rückblick mühselig an, war damals aber spannend, weil das ganze Verfahren und die Resultate neuartig waren. Die Begeisterung nahm noch zu, als ich erkannte, dass die „Bilder“ eine völlig neue Art der Darstellung waren, weil sich die grundlegenden Prinzipien gänzlich von denen anderer bildgebender Verfahren unterschieden. Um dies herauszustreichen, prägte ich dafür den Begriff

„Zeugmatographie“ (zeugma, griech.: Verbindung, Joch). Ich ließ mir von einem Altphilologen die Konsistenz mit den sprachlichen Wurzeln bestätigen und vergewisserte mich bei einem griechisch sprechenden Zeitgenossen, dass sich die Bedeutung von „Zeugma“ in späteren Jahrhunderten nicht geändert hatte.

So abgesichert verwendete ich den Ausdruck in einem Manuskript, das ich für die Zeitschrift *Nature* schrieb, die es aber nicht annahm. Meinem Empfinden nach war das ein Fehler, nicht weil ich all die späteren medizinischen Anwendungen vorhersah, sondern wegen der physikalischen Einzigartigkeit des Konzepts. Ich versuchte auch, ein anderes praktisches Beispiel zu ersinnen, aber erst mehr als ein Vierteljahrhundert später wurde über die differenzielle Verschiebung der Spektren zweier eng benachbarter Atome in einem inhomogenen elektrischen Feld berichtet, allerdings ohne dass den Autoren die Analogie auffiel. Nach meinem Einspruch bei *Nature* reichte ich eine geänderte Fassung des Manuskripts ein, in der ich Bezug auf Krebs und andere offensichtlich wichtige Themen nahm. Diese Fassung wurde akzeptiert^[14] (fast 30 Jahre später feierte *Nature* öffentlich den Abdruck des Manuskripts). Kurz zuvor hatte ich meine Ergebnisse in einem Kurzbeitrag auf einer Versammlung der American Physical Society präsentiert, die damals jeden Vortrag eines Mitglieds annahm. Ich hatte nur eine Handvoll Zuhörer, darunter einen Doktoranden, der berichtete, sein Professor habe das Gleiche gemacht. Ich fand aber nie irgendeinen Hinweis darauf, dass das zutraf. In späteren Jahren erzählten mir noch einige Male Leute, sie hätten die gleichen Ideen gehabt, sie aber nicht bis zu Experimenten und Veröffentlichungen weiter verfolgt.

Diese Arbeiten und die späteren Verfeinerungen wurden dann zum Thema der meisten Vorträge, die ich auf Tagungen und bei Seminaren hielt. Bevor ich öffentlich Details schilderte, hatte sich die von der Universität beauftragte Agentur gegen einen Patentantrag ausgesprochen, weil sie der Meinung war, dass die zu erwartenden Einnahmen die Kosten des Antragsverfahrens nicht decken würden. Ich bat dann die Universität um Erlaubnis, den Antrag unabhängig vorantreiben zu dürfen, erhielt darauf aber nie eine Antwort. Meine finanzielle Situation erlaubte es mir nicht, die Stelle zu kündigen und der Universität zu trotzen, und die Schonfrist für einen US-Patentantrag nach einer Veröffentlichung war fast abgelaufen. Ich gab die Idee daraufhin auf und ermutigte stattdessen andere, die neue Technik weiter zu entwickeln, indem ich alle Interessenten in mein Labor einlud, um unsere Bemühungen zu erleben und von uns zu lernen. Es kamen viele – aus den USA und vielen anderen Ländern, sowohl aus der Industrie, wie aus Universitäten und staatlichen Forschungseinrichtungen. Ich fing an, allen Bibliographien der Arbeiten zur Verfügung zu stellen, und half, Treffen zum Thema zu organisieren, bei denen wir unsere Verfahren und Ergebnisse verglichen. Unter den Teilnehmern waren Professor Raymond Andrew und die Mitglieder seiner Arbeitsgruppe an der Nottingham University, die Doktoren Mansfield und Moore sowie weitere dort, ferner Repräsentanten von Herstellern medizinischer Instrumente, Ärzte und Medizinphysiker. Wie erhofft wuchs das Interesse, da nun mehr Gruppen beteiligt waren.

Wir setzten unsere Forschungen fort, an denen bald auch Doktoranden, Postdoktoranden und Studenten beteiligt waren. Und meine Hoffnung erfüllte sich, dass sich auch andere Arbeitsgruppen mit dem Thema befassen und darüber veröffentlichten würden; besonders sind hier einige frühe Bilder von Waldo Hinshaw aus der Andrew-Arbeitsgruppe in Nottingham hervorzuheben. Mit zunehmender Anwendungsbreite und -tiefe erkannten immer mehr kleine wie große Firmen die Möglichkeiten der Technik und binnnen weniger als zehn Jahren kamen kommerzielle Instrumente auf den Markt, die groß genug zur Aufnahme eines Menschen waren und echte klinische Forschung ermöglichten. Der Wettbewerb zwischen Ärzten, das Interesse der Industrie und die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten und Techniken führten dann zum explosiven Wachstum der letzten zwanzig Jahre, das unter anderem die jetzt erfolgte Anerkennung durch die Königlich Schwedische Akademie der Wissenschaften zur Folge hatte. Meine Gruppe und ich steuerten in dieser Zeit weitere Arbeiten bei, von denen einige signifikant waren; die emotional befriedigendsten Momente waren aber solche, in denen ein Wildfremder mich ansprach mit „you saved my daughter's life“ oder „your machine saved me from an unnecessary operation“. Trotz der andauernden Begeisterung auf diesem Gebiet begann mein Abstecher von der Chemie zur medizinischen Bildgebung am Ende des Jahrtausends, nach fast 30 Jahren, seinen Reiz zu verlieren, und ich richtete meine Aufmerksamkeit wieder auf ein chemisches Forschungsgebiet. Dies geschah justamnt, als die Vergangenheit mich in Form des Nobel-Preises einholte. Alle Umwege sollten so produktiv sein!

Die folgenden Literaturverweise [1–63] sind eine Auswahl aus insgesamt 319 Veröffentlichungen.

Eingegangen am 22. Oktober 2004
Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

-
- [1] „Filler Phenomena in Silicone Rubber“: E. L. Warrick, P. C. Lauterbur, *Ind. Eng. Chem.* **1955**, 47, 485–491.
 - [2] „Nuclear Magnetic Resonance Field Shifts of Si29 in Various Materials“: G. R. Holzman, P. C. Lauterbur, J. H. Anderson, W. Koth, *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 172–173.
 - [3] „Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Phosphorus Compounds“: N. Muller, P. C. Lauterbur, J. Goldenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3557–3561.
 - [4] „C¹³ Nuclear Magnetic Resonance Spectra“: P. C. Lauterbur, *J. Chem. Phys.* **1957**, 26, 217–218.
 - [5] „Some Applications of C¹³ Nuclear Magnetic Resonance Spectra to Organic Chemistry“: P. C. Lauterbur, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 70, 841–857.
 - [6] „Anisotropy of the C¹³ Chemical Shift in Calcite“: P. C. Lauterbur, *Phys. Rev. Lett.* **1958**, 343.
 - [7] „Sn¹¹⁹ Nuclear Magnetic Resonance Spectra“: J. J. Burke, P. C. Lauterbur, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 326–331.
 - [8] „Magnetic Shielding and the Electronic Structures of Aromatic Molecules“: P. C. Lauterbur, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 274–279.
 - [9] „Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Elements Other than Hydrogen and Fluorine“: P. C. Lauterbur in *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Vol. 2 (Hrsg.: F. C. Nachod, W. D. Phillips), Academic Press, New York, **1962**, Kap. 7, S. 465–533.

- [10] „¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. VI. Azines and Methyl Azines“: P. C. Lauterbur, *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 360–363.
- [11] „Solvent Isotope Effects on Chemical Shifts of Ions in Aqueous Solutions“: A. Loewenstein, J. Shporer, P. C. Lauterbur, J. E. Ramirez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 214–215.
- [12] „Pseudorotation in Trigonal-Bipyramidal Molecules“: P. C. Lauterbur, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6722–6726.
- [13] „¹³C NMR Spectroscopy of Biopolymers“: P. C. Lauterbur, E. J. Runde, B. L. Blitzer in *Magnetic Resonances in Biological Research* (Hrsg. C. Franconi), Gordon and Breach, London, **1971**, S. 355–364.
- [14] „Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance“: P. C. Lauterbur, *Nature* **1973**, *242*, 190–191.
- [15] „Zeugmatographic High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Images of Chemical Inhomogeneity within Microscopic Objects“: P. C. Lauterbur, D. M. Kramer, W. V. House, Jr., C.-N. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6866–6868.
- [16] „In Vivo Zeugmatographic Imaging of Tumors“: P. C. Lauterbur, C.-M. Lai, J. A. Frank, C. S. Dulcey, Jr., *Physics in Canada* **32**, Special July Issue: Digest of the Fourth International Conference on Medical Physics, Abstract 33.11, **1976**.
- [17] „NMR Studies of the Protein–Solvent Interface“: P. C. Lauterbur, B. V. Kaufman, M. K. Crawford in *Biomolecular Structure and Function* (Hrsg. P. F. Agris), Academic Press, New York, **1978**, S. 329–351.
- [18] „Augmentation of Tissue Water Proton Spin–Lattice Relaxation Rates by In Vivo Addition of Paramagnetic Ions“: P. C. Lauterbur, M. H. Mendonca Dias, A. M. Rudin in *Frontiers of Biological Energetics* (Hrsg. P. O. Dutton, J. Leigh, A. Scarpa), Academic Press, New York, **1978**, S. 752–759.
- [19] „The Sensitivity of the Zeugmatographic Experiment Involving Human Samples“: D. I. Hout, P. C. Lauterbur, *J. Magn. Reson. A* **1979**, *34*, 425–433.
- [20] „On Two Approaches to 3D Reconstruction in NMR Zeugmatography“: R. B. Marr, C.-N. Chen, P. C. Lauterbur in *Mathematical Aspects of Computed Tomography, Vol. 8* (Hrsg.: G. T. Herman, F. Natterer), Springer, Berlin, **1981**, S. 225–240.
- [21] „The Use of Paramagnetic Contrast Agents in NMR Imaging. II. In Vivo Studies“: M. H. Mendonca Dias, P. C. Lauterbur, E. J. Brown, Jr., *Abstracts First Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Boston, **1982**, S. 105–106.
- [22] „Aspects of Cardiac Diagnosis Using Synchronized NMR Imaging“: E. Heidelberger, S. B. Petersen, P. C. Lauterbur, *Eur. J. Radiol.* **1983**, *3*, 281–285.
- [23] „NMR Technology for Medical Studies“: T. F. Budinger, P. C. Lauterbur, *Science* **1984**, *226*, 288–298.
- [24] „Ferromagnetic Particles as Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging“: M. H. Mendonca Dias, M. L. Bernardo, Jr., R. N. Muller, V. Acuff, P. C. Lauterbur, *Abstracts Fourth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, London, **1985**, S. 887.
- [25] „Cancer Detection by Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatographic Imaging“: P. C. Lauterbur, *Accomplishments in Cancer Research*, 1985 Prize Year, General Motors Cancer Research Foundation, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, **1986**; auch in *Cancer* **1986**, *57*, S. 1899–1904.
- [26] „Microscopic NMR Imaging“: P. C. Lauterbur, L. Kyle Hedges, *Abstracts XXIII Congress Ampere on Magnetic Resonance*, Rom, **1986**, S. 24–27.
- [27] „SLIM: Spectral Localization By Imaging“: X. Hu, D. N. Levin, P. C. Lauterbur, T. Spraggins, *Magn. Reson. Med.* **1988**, *8*, 314–322.
- [28] „Three Dimensional Electron Spin Resonance Imaging“: R. K. Woods, G. Bacic, P. C. Lauterbur, H. M. Swartz, *J. Magn. Reson. A* **1989**, *84*, 247–254.
- [29] „Relaxivity and Stabilities of Metal Complexes of Starburst Dendrimers: A New Class of MRI Contrast Agents“: E. Wiener, P. C. Lauterbur, *Works-in-Progress Abstracts, Ninth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, New York, **1990**, S. 1106.
- [30] „NEUROVISION: A Software Tool for Functional MRI Neuroimaging Analysis“: C. S. Potter, M. Banich, N. Cohen, A. Kramer, P. C. Lauterbur, H. D. Morris, *Abstracts SMRM/SMRI Functional MRI of the Brain Workshop*, Arlington, **1993**, S. 243.
- [31] „ChickScope: An Interactive MRI Classroom Curriculum Innovation for K-12“: B. C. Bruce, B. O. Carragher, B. M. Damon, M. J. Dawson, J. A. Eurell, C. D. Gregory, P. C. Lauterbur, M. M. Marjanovic, B. Mason-Fossum, H. D. Morris, C. S. Potter, U. Thakkar, *Comput. Edu. J.* **1997**, *29*, S. 73–87.
- [32] „Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective“: Z.-P. Liang, P. C. Lauterbur, IEEE, Piscataway, **1999**.
- [33] „The Structure of Chemical Matter and the Germs of Life“: *Second Astrobiology Symposium*, NASA Ames Research Laboratory, **2002**, Poster.
- [34] „The Chemical Origins of Biologies: Bootstrapping toward Life“: P. C. Lauterbur, noch unveröffentlicht.
- [35] „On The Signs of CH and HH Coupling Constants“: P. C. Lauterbur, R. J. Kurland, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3405.
- [36] „Stable Isotope Distributions by NMR Zeugmatography“: P. C. Lauterbur, *Proceedings of the First International Conference on Stable Isotopes in Chem., Biol. and Med., U.S.A.E.C. CONF-730525*, **1973**, S. 255–260.
- [37] „Magnetic Resonance Zeugmatography“: P. C. Lauterbur, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *46*, 149–157.
- [38] „Reconstruction from Selectively Excited Signals in Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatography“: P. C. Lauterbur, W. V. House, Jr., D. M. Kramer, C.-N. Chen, F. W. Porretto, C. S. Dulcey, Jr. in *Image Processing for 2-D and 3-D Reconstruction from Projections: Theory and Practice in Medicine and the Physical Sciences*, Opt. Soc. Am., **1975**, S. MA10-1-2.
- [39] „Water Proton Spin–Lattice Relaxation Times in Normal and Edematous Dog Lungs“: P. C. Lauterbur, J. A. Frank, M. J. Jacobson, *Physics in Canada* **32**, Special July Issue: Digest of the Fourth International Conference on Medical Physics, Abstract 33.9, **1976**.
- [40] „Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatography for Medical Imaging“: C.-M. Lai, W. V. House, Jr., P. C. Lauterbur, *Proceedings of IEEE Electro/78 Conference, Session 30, Technology for Non-Invasive Monitoring of Physiological Phenomena*, **1978**, Beitrag 2.
- [41] „³¹P Spectroscopic Zeugmatography of Phosphorus Metabolites“: P. Bendel, C.-M. Lai, P. C. Lauterbur, *J. Magn. Reson. A* **1980**, *38*, 343–356.
- [42] „Zeugmatography by Reconstruction from Projections“: P. C. Lauterbur, C.-M. Lai, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **1980**, *27*, 1227–1231.
- [43] „True Three Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatographic Images of a Human Brain“: D. M. Kramer, J. S. Schneider, A. M. Rudin, P. C. Lauterbur, *Neuroradiology* **1981**, *21*, 239–244.
- [44] „Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatographic Imaging of the Heart: Application to the Study of Ventricular Septal Defect“: M. A. Heneghan, T. M. Biancaniello, E. Heidelberger, S. B. Petersen, M. J. Marsh, P. C. Lauterbur, *Radiology* **1982**, *143*, 183–186.
- [45] „Three-dimensional Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatographic Imaging of Surgical Specimens“: M. H. Mendonca Dias, W. J. Mann, J. Chumas, M. L. Bernardo, Jr., P. C. Lauterbur, *Biosci. Rep.* **1982**, *2*, 713–717.
- [46] „3D Synchronized Proton NMR Imaging of the Beating Heart“: E. Heidelberger, S. B. Petersen, P. C. Lauterbur, *Abstracts First*

- Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Boston, **1982**, S. 72–73.
- [47] „Gas Phase ^{19}F NMR Zeugmatography: A New Approach to Lung Ventilation Imaging“: E. Heidelberger, P. C. Lauterbur, *Abstracts First Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Boston, **1982**, S. 70–71.
- [48] „The Use of Paramagnetic Contrast Agents in NMR Imaging. I. Preliminary in vitro Studies“: M. H. Mendonca Dias, P. C. Lauterbur, A. M. Rudin, *Abstracts First Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Boston, **1982**, S. 103–104.
- [49] „Rapid Medium-Resolution 3-D NMR Zeugmatographic Imaging of the Head“: M. L. Bernardo, P. C. Lauterbur, *Eur. J. Radiol.* **1983**, 3, 257–263.
- [50] „True 3-D Imaging of Limbs by NMR Zeugmatography with Off-Resonance Irradiation“: R. N. Muller, M. J. Marsh, M. L. Bernardo, P. C. Lauterbur, *Eur. J. Radiol.* **1983**, 3, 286–290.
- [51] „Theory and Simulation of NMR Spectroscopic Imaging and Field Plotting by Projection Reconstruction Involving an Intrinsic Frequency Dimension“: P. C. Lauterbur, D. N. Levin, R. B. Marr, *J. Magn. Reson. A* **1984**, 59, 536–541.
- [52] „Experimental Example of NMR Spectroscopic Imaging by Projection Reconstruction Involving an Intrinsic Frequency Dimension“: M. L. Bernardo, Jr., P. C. Lauterbur, L. K. Hedges, *J. Magn. Reson. A* **1985**, 61, 168–174.
- [53] „Microscopic NMR Imaging of the Magnetic Fields Around Magnetite Particles“: P. C. Lauterbur, M. L. Bernardo, Jr., M. H. Mendonca Dias, L. K. Hedges, *Works-in-Progress Abstract, Fifth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Montreal, **1986**, S. 229–230.
- [54] „Image Reconstruction“: R. K. Woods, W. B. Hyslop, R. B. Marr, P. C. Lauterbur in *EPR Imaging and In Vivo EPR* (Hrsg.: G. R. Eaton, S. S. Eaton, K. Ohno), CRC, Boca Raton, **1991**, S. 91–117.
- [55] „Simultaneous 3D-Localized, ^{31}P Spectroscopy of Brain and Muscle in the Intact Head of the Living Rat Using the SLIM Technique“: E. S. Fletcher, C. D. Gregory, H. Lee, W. T. Greenough, P. C. Lauterbur, M. J. Dawson, *Works-in-Progress Abstracts, Ninth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, New York, **1990**, S. 1332.
- [56] „Effects of Restricted Diffusion on Microscopic NMR Imaging“: W. B. Hyslop, P. C. Lauterbur, *J. Magn. Reson. A* **1991**, 94, 501–510.
- [57] „Constrained Reconstruction Methods in MR Imaging“: Z.-P. Liang, F. E. Boada, R. T. Constable, E. M. Haacke, P. C. Lauterbur, M. R. Smith, *Magn. Reson. Med.* **1992**, 4, 67–185.
- [58] „RF Microcoils with Micron-scale Feature Sizes for NMR Microscopy“: T. L. Peck, R. L. Magin, L. LaValle, I. Adesida, P. C. Lauterbur, *Abstracts 12th Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, New York, **1993**, S. 296.
- [59] „Dendrimer-Based Metal Chelates: A New Class of MRI Contrast Agents“: E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1994**, 31, 1–8.
- [60] „Is There a Role for Interactive Brain Mapping Over the World Wide Web?“: P. C. Lauterbur, C. S. Potter, C. D. Gregory, H. D. Morris, *Abstracts International Symposium on Brain Mapping*, Oiso, **1996**, S. 42.
- [61] „Apparent Water Diffusion Measurements in Electrically Stimulated Neural Tissue“: V. Gulani, G. A. Iwamoto, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1999**, 41, S. 241–246.
- [62] „Lactate Quantitation in a Gerbil Brain Stroke Model by GSLIM of Multiple-Quantum-Filtered Signals“: J. A. Kmiecik, C. D. Gregory, Z.-P. Liang, P. C. Lauterbur, M. J. Dawson, *Magn. Reson. Imaging* **1999**, 9, 539–543.
- [63] „Apparent Diffusion Tensor Measurements in Myelin Deficient Rat Spinal Cords“: V. Gulani, A. G. Webb, I. D. Duncan, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **2001**, 45, 191–195.