

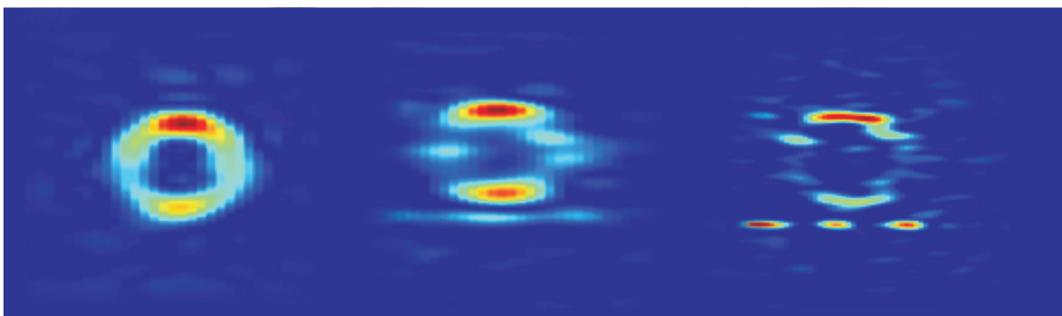


# NMR und MRI von hyperpolarisiertem Xenon-129 in biorelevanten Flüssigkeiten

- Diplomarbeit -

dem Institut für Physik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

**Nadia Amor**



Mainz, Dezember 2007



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen und Konstanten</b>	<b>v</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1 Magnetische Kernspinresonanz (NMR)	5
2.1.1 Spin-Wechselwirkungen	6
2.1.2 Klassische Beschreibung: Polarisierung und Relaxation	11
2.1.3 Signal des FID und FT-NMR	15
2.2 Bildgebung: Magnetic Resonance Imaging (MRI)	21
2.2.1 Einführung des k-Raum-Formalismus	21
2.2.2 Orts- und Phasenkodierung	22
2.2.3 Bildgebungs-Sequenzen	26
2.2.4 Projektion, 3D-MR-Bilder und Slice Selection	28
2.2.5 Artefakte in der MR-Bildgebung	31
2.3 Hyperpolarisierte Gase	35
2.3.1 Optisches Pumpen	36
2.3.2 Spin-Austausch	39
2.3.3 Relaxationsmechanismen	41
2.4 Eigenschaften von $^{129}\text{Xe}$	45
2.4.1 Allgemeine Eigenschaften von Xenon	45
2.4.2 Löslichkeit von Xenon	46
2.4.3 Chemische Verschiebung von $^{129}\text{Xe}$	47
<b>3 Experimenteller Aufbau</b>	<b>51</b>
3.1 Das Spektrometersystem	51
3.1.1 Implementierung des neuen Gradientensystems	53
3.1.2 Test und Kalibration der neuen RF-Spulen	54

3.1.3	Überprüfung des Setups . . . . .	56
3.2	Der Polarisator . . . . .	57
3.2.1	Gaszufuhr . . . . .	58
3.2.2	Lasersystem und optisches Spektrometer . . . . .	59
3.2.3	Optisches Pumpvolumen . . . . .	61
3.2.4	Betriebsmodi des Polarisators: <i>batch</i> und <i>continuous mode</i> . . . . .	63
3.3	Der Xenonizer . . . . .	64
3.3.1	Das Membran-Modul . . . . .	64
3.3.2	Aufbau und Optimierung des Xenonizersystems . . . . .	66
<b>4</b>	<b>NMR von HP <math>^{129}\text{Xe}</math> in biorelevanten Flüssigkeiten</b>	<b>73</b>
4.1	Chemische Verschiebung des gelösten HP $^{129}\text{Xe}$ . . . . .	75
4.2	Vergleich der Xenon-Löslichkeiten . . . . .	78
4.3	Bestimmung der $T_1$ -Zeiten des gelösten HP $^{129}\text{Xe}$ . . . . .	79
<b>5</b>	<b>MRI von HP <math>^{129}\text{Xe}</math> in biorelevanten Flüssigkeiten</b>	<b>85</b>
5.1	Referenz- $^1\text{H}$ -Bilder . . . . .	86
5.2	Einstellung des chemisch selektiven RF-Pulses . . . . .	86
5.3	MR-Bilder von gelöstem HP $^{129}\text{Xe}$ . . . . .	88
<b>6</b>	<b>Experimente an Lungenphantomen</b>	<b>93</b>
6.1	NMR-Spektroskopie am Lungenphantom . . . . .	94
6.2	MR-Imaging am Lungenphantom . . . . .	98
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>103</b>
<b>A</b>	<b>Übersicht über Trägersubstanzen des HP <math>^{129}\text{Xe}</math></b>	<b>109</b>
<b>B</b>	<b>MatLab Programme</b>	<b>115</b>
B.1	Programme zur Eichung der Gradientenstärke . . . . .	115
B.2	Programme zur $T_1$ -Messung und -Berechnung . . . . .	122
B.3	Programm zur Flusskompensation . . . . .	125
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>127</b>

# Abkürzungen und Konstanten

## Abkürzungen und Symbole

3-sn-PC	(3-sn-Phosphatidyl)-cholin
ADC	Analog-Digital-Wandler (engl.: Analogue-to-Digital Converter)
DMSO	Dimethylsulfoxid
FID	Freier Induktionszerfall (engl.: Free Induction Decay)
FLASH	Fast Low Angle SHot (Pulssequenz)
FMA	Fluormethyladamanthan
fMRI	funktionelles Magnetic Resonance Imaging
FOV	Field Of View
FT	Fourier-Transformation
HWB	Halbwertsbreite
Hb	Hämoglobin
HP	hyperpolarisiert
MRA	Magnet-Resonanz-Angiographie
MRI / MRT	Magnetic Resonance Imaging / Magnet-Resonanz-Tomographie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (dt.: kernmagnetische Resonanz)
NS	Anzahl der Scans (engl.: Number of Scans)

OP	Optisches Pumpen
ppm	Promille (engl.: parts per million)
PU	Polyurethan
PFC	Perfluorkarbonat
PFDCO	Perfluordichlorooctan
PFOB	Perfluorooctylbromat
PFTBA	Perfluortributylamin
PP	Polypropylene
RBC	Rote Blutkörperchen (engl.: Red Blood Cells)
RF	Radiofrequenz
RI	Resonance Instruments Inc., Billerica, USA
SA	Spin Austausch
SE	Spin Echo
SEOP	optisches Spin-Austauschpumpen (engl.: Spin Exchange Optical Pumping)
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl.: Signal-to-Noise Ratio)
SZ	Spin Zerstörung
$T_1, T_2$	longitudinale bzw. transversale Relaxationszeit
$t_R$	Repetitionenzeit
vdW	van der Waals
w/v	Gewicht-zu-Volumen Verhältnis (engl.: weight/volume)

## Konstanten

amagat	Teilchendichte eines realen Gases bei Standardbedingungen ( $p_0 = 1013 \text{ mbar}$ und $T = 273 \text{ K}$ )
e	Elementarladung, $1,602176487(40) \cdot 10^{-19} \text{ C}$ [NIST 07]
$\gamma(^1H)$	magnetogyrisches Verhältnis für $^1\text{H}$ , $26,7519 \cdot 10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ [NIST 07]
$\gamma(^{129}\text{Xe})$	magnetogyrisches Verhältnis für $^{129}\text{Xe}$ , $-7,452103 \cdot 10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ [WE 07]
h	Planck'sches Wirkungsquantum, $6,62606896(33) \cdot 10^{-34} \text{ J s}$ [NIST 07]
$\hbar = h/2\pi$	reduziertes Planck'sches Wirkungsquantum, $1,054571628(53) \cdot 10^{-34} \text{ J s}$ [NIST 07]
k	Boltzmann-Konstante, $1,3806504(24) \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ [NIST 07]
$m_e$	Ruhemasse des Elektrons, $9,10938 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$ [NIST 07]
$m_p$	Ruhemasse des Protons, $1,673 \cdot 10^{-27} \text{ kg} = 1836 \cdot m_e$ [NIST 07]
$\mu_K$	Kernmagneton, $5,05078324(13) \cdot 10^{-27} \text{ J T}^{-1}$ [NIST 07]
$\mu_0$	magnetische Feldkonstante, $4\pi \cdot 10^{-7} \text{ V s A}^{-1} \text{ m}^{-1} = 12,566370614 \dots \cdot 10^{-7} \text{ N A}^{-2}$ [NIST 07]
$N_a$	Avogadrozahl, $6,02214179(30) \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ [NIST 07]
R	Gaskonstante, $8,314472(15) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ [NIST 07]



# Kapitel 1

## Einleitung

Die kernmagnetische Resonanz (engl.: Nuclear Magnetic Resonance, NMR) ist ein physikalisches Phänomen, dessen wissenschaftliche Erforschung 1933 mit der Entdeckung des *Kernspins* durch Otto Stern (Nobelpreis 1943) und erste Experimente von Isidor I. Rabi (Nobelpreis für Physik 1944) begann [Frisch 33, Breit 31]. Ihr Grundprinzip ist die radiofrequente Anregung der in einem äußeren Magnetfeld orientierten und mit einer charakteristischen Resonanzfrequenz präzedierenden kernmagnetischen Momente. Bereits 1945 gelang Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig voneinander die erste erfolgreiche Detektion von NMR-Signalen, wofür sie 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurden [Bloch 46, Purcell 46]. Die anschließende Entwicklung bis zur modernen NMR-Spektroskopie war ein rasanter Prozess: So zeigten James T. Arnold und Fu. Chun Yu bereits 1951, dass die Resonanzfrequenz eines Kerns charakteristisch für seine chemische Umgebung ist und entdeckten damit die *chemische Verschiebung* [Arnold 51, Proctor 50]. 1966 führte Richard Ernst die Fourier-NMR ein, wofür er 1991 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt wurde [Ernst 92]. Heute finden sich vielfältige Anwendungen in chemischen Struktur- und Dynamik-Analysen, in der Materialwissenschaft aber auch in der Geophysik oder der Prozess- und Qualitätskontrolle mit Niederfeld-NMR.

Den bekanntesten Zweig der Magnetresonanz stellt die *Kernspin-* oder *Magnetresonanz-Tomographie (MRT)* (engl.: *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*) dar. Das wegweisende und 2003 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin prämierte Grundprinzip wurde von Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield in den 1970er Jahren vorgestellt [Lauterbur 73, Mansfield 73]: Durch Verwendung eines Magnetfeldgradienten wird eine Ortskodierung der

magnetfeldabhängigen Kernspinresonanz-Frequenzen erreicht. Bis zur Verfügbarkeit kommerzieller Tomographen 1983 verging dennoch mehr als ein Jahrzehnt weiterer technischer Entwicklungen. Heute sind dank einer Vielzahl von Messsequenzen unterschiedlichste Untersuchungen der Gewebe des Körpers sowie angiographische Diagnosen im Rahmen der *Magnetresonanz Angiographie (MRA)* möglich. Insbesondere die sogenannte *funktionelle Kernspintomographie (fMRI)*, wie z.B. die MR-Bildgebung der Hirnfunktionen, ist eine herausragende Anwendung in der modernen Medizinforschung.

Ein Problem der klassischen  $^1\text{H}$ -MRI ist der schwache Kontrast aufgrund der geringen thermischen *Kernspinpolarisation* sowie der geringen Schwankungen der Protonendichte in den verschiedenen Geweben (siehe Kapitel 2). Fettreiche Strukturen wie die weiße Gehirnmasse können nur schlecht, wasserfreie Gasräume wie die Lunge mit  $^1\text{H}$ -basierter MR-Bildgebung gar nicht dargestellt werden. *Hyperpolarisierte (HP)* Gase wie  $^{129}\text{Xe}$  und  $^3\text{He}$  ermöglichen eine erhebliche Verbesserung der Sensitivität und des Kontrastes in NMR- und MRI-Anwendungen. Mit Hilfe optischer Methoden, welche auf die Arbeiten von Alfred Kastler und Marie-Anne Bouchiat in den 1950er Jahren zurückgehen [Kastler 50, Bouchiat 60], kann die Polarisation der Kerne dieser Edelgase um bis zu fünf Größenordnungen gegenüber der thermischen Gleichgewichtsverteilung erhöht werden, womit ein entsprechender Gewinn an Sensitivität einhergeht. Da  $^3\text{He}$  wie  $^{129}\text{Xe}$  nicht natürlich im menschlichen Körper vorhanden sind, können hintergrundfreie Messungen erreicht werden. In dieser Arbeit ist der Fokus ausschließlich auf  $^{129}\text{Xe}$  gerichtet, weshalb in die folgenden Diskussionen  $^3\text{He}$  nicht einbezogen wird. Gegenüber herkömmlichen intravaskulären Kontrastmitteln wie Gd-DTPA (engl.: Gadolinium-diethylenetriamine Pentaacetic Acid) oder superparamagnetischen Eisenpartikeln weist Xenon den großen Vorteil auf, Körpermembranen wie die Blut-Hirn-Schranke oder die Blut-Gas-Schranke der Lunge ohne negative Effekte passieren zu können [Brasch 83, Sorensen 97, Caravan 99]. Erste Versuche mit inhaliertem HP  $^{129}\text{Xe}$ -Gas wurden bereits in den 1990er Jahren durchgeführt [Albert 94, Mugler III 97]. Abbildung (1.1) zeigt MR-Bilder nach Applikation von HP  $^{129}\text{Xe}$ -Gas in Rattenlungen [Swanson 97].

Diese Messungen erweisen sich allerdings als schwierig aufgrund der Zerstörung der Hyperpolarisation durch Luftsauerstoff, zu geringe  $^{129}\text{Xe}$ -Konzentrationen in lungenfernen Geweben und die Notwendigkeit großer Mengen hy-

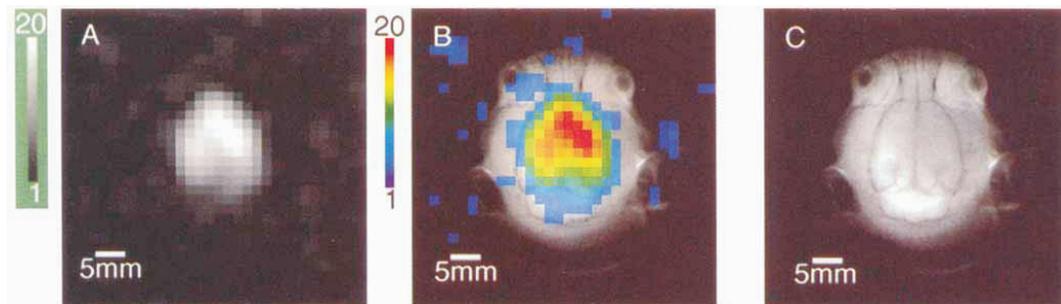


Abbildung 1.1: Horizontale (A)  $^{129}\text{Xe}$ - und (C)  $^1\text{H}$ -MR-Bilder eines Rattenhirns. (B)  $^1\text{H}$ -Bild mit überlagerter Falschfarbendarstellung des  $^{129}\text{Xe}$ -Bildes. In beiden Bildern ist das Field Of View ( $50 \times 50$ ) mm groß und die Schichtdicke beträgt 10 mm [Swanson 97].

perpolarisierten  $^{129}\text{Xe}$ . Trotz des größeren Eingriffs sind daher auch Experimente mittels Injektion biokompatibler  $^{129}\text{Xe}$ -Träger sehr vielversprechend [Goodson 97, Möller 99]. In Abbildung (1.2) ist eines der ersten MR-Bilder eines Rattenhirns nach Injektion von zuvor in einer Lipidemulsion gelösten HP  $^{129}\text{Xe}$  zu sehen [Duhamel 01]. Als Lösungsmittel stehen bisher verschiedenste Substanzen zu Verfügung (siehe Tabelle Anhang A).

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es daher, systematisch mögliche Trä-

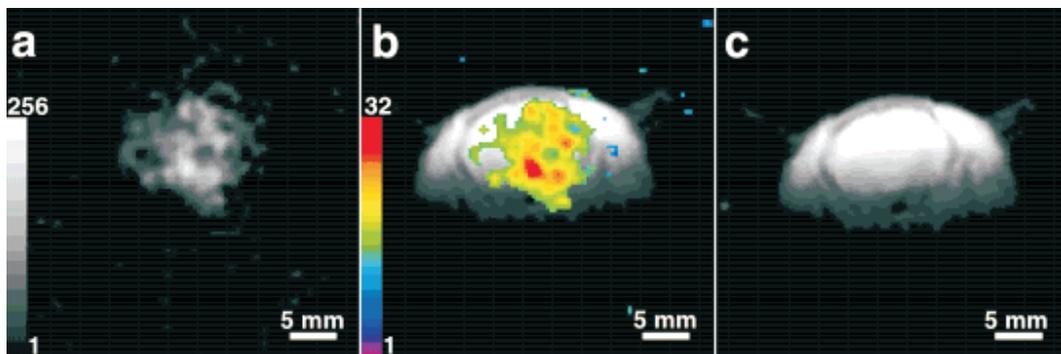


Abbildung 1.2: Transversales (a)  $^{129}\text{Xe}$  und (c) korrespondierendes  $^1\text{H}$  MR-Bild eines Rattenhirns nach Injektion von in einer Lipidemulsion gelöstem HP  $^{129}\text{Xe}$  in die linke innere Karotis. (b)  $^1\text{H}$ -Bild mit überlagerter Falschfarbendarstellung des  $^{129}\text{Xe}$ -Bildes.

gerflüssigkeiten, in die HP  $^{129}\text{Xe}$  gelöst wurde, zu prüfen und zu vergleichen sowie ihre Anwendbarkeit für die MR-Bildgebung zu zeigen. Die hierzu notwendige Versuchsanordnung wurde aufgebaut und optimiert. Des Weiteren wurden erste spektroskopische sowie bildgebende Messungen an einem Lungenphan-

tom zur Simulation von Perfusion und Ventilation der Lunge durchgeführt. Die grundlegende Theorie der NMR und MRI sowie der Hyperpolarisation wird in Kapitel 2 zusammen mit den wichtigsten biophysikalischen Eigenschaften von Xenon erläutert. Im darauf folgenden Kapitel 3 wird der experimentelle Aufbau bestehend aus Spektrometer, einem neu integrierten Gradientensystem, neuen Radiofrequenz-Spulen sowie dem *Xenonizer* zur Lösung des  $^{129}\text{Xe}$  in der Flüssigkeit detailliert dargestellt. Kapitel 4 zeigt die spektroskopischen Untersuchungen und den Vergleich vier ausgewählter  $^{129}\text{Xe}$ -Träger, welche für die in Kapitel 5 beschriebenen MRI-Experimente eingesetzt wurden, bevor in Kapitel 6 Experimente an einem Lungenphantom vorgestellt werden. Eine abschließende Zusammenfassung der Ergebnisse, mögliche Verbesserungen sowie einen Ausblick liefert schließlich Kapitel 7.

# Kapitel 2

## Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen erläutert, welche für das weitere Verständnis der vorliegenden Arbeit wesentlich sind. Für ausführlichere Darstellungen sei auf die jeweilige Fachliteratur verwiesen. In den ersten Abschnitten 2.1-2.2 werden die wichtigsten Aspekte der Theorie der Kernmagnetischen Resonanz und ihrer Anwendung für die Magnetresonanz-Bildgebung beschrieben [Levitt 05, Callaghan 91, Abragam 83, Blümich 92]. In Kapitel 2.3 wird das physikalische Verfahren der Hyperpolarisation des verwendeten Edelgases  $^{129}\text{Xe}$  detailliert ausgeführt, durch welches Signalverstärkungen um mehrere Größenordnungen erreicht werden können [Goodson 02, Oros 04]. Der letzte Abschnitt 2.4 schließlich bietet eine Übersicht der wichtigsten biophysikalischen Eigenschaften des Xenons [Rabinovich 87, Baumer 06a, Römpf 99].

### 2.1 Magnetische Kernspinresonanz (NMR)

Die magnetische Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) basiert auf dem physikalischen Freiheitsgrad des *Spins*, welcher den quantenmechanischen intrinsischen Drehimpuls von Elementarteilchen beschreibt. Beobachtbar wird der Kernspin durch die Ausrichtung des mit ihm verbundenen *kernmagnetischen Moments* in einem externen Magnetfeld  $\vec{B}_0$ . Die einzig messbare Komponente ist dabei diejenige, welche parallel zur durch das Magnetfeld ausgezeichneten Vorzugsrichtung ist. Man charakterisiert daher den Spin mit Hilfe der größten beobachtbaren Komponente des Drehimpulses,  $S \cdot \hbar$ , der sogenannten *Spinquantenzahl*  $S$ . Der Konvention folgend wird hier für Spins von Atomkernen das Symbol  $\vec{I}$  verwendet. Es sind Kerne mit Werten  $I = 0$  (z.B.  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ) bis  $I = 15/2$  (z.B.  $^{193}\text{Pt}$ ) bekannt.

### 2.1.1 Spin-Wechselwirkungen

Quantenmechanisch wird die Zeitentwicklung des Zustands  $|\Psi(t)\rangle$  eines Spinsystems unter der Wirkung des Hamiltonoperators  $\mathcal{H}$  mit Hilfe der zeitabhängigen Schrödinger-Gleichung beschrieben,

$$\frac{d}{dt}|\Psi(t)\rangle = -i\hbar \mathcal{H}(t)|\Psi(t)\rangle, \quad (2.1)$$

wobei  $\hbar$  das *reduzierte Planck'sche Wirkungsquantum* ist. Die Wechselwirkungen eines Kerns in einem statischen Magnetfeld können durch den Spin-Hamiltonian ausgedrückt werden:

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_Z + \mathcal{H}_{RF} + \mathcal{H}_{DD} + \mathcal{H}_{cs} + \mathcal{H}_J + \mathcal{H}_Q. \quad (2.2)$$

Während die Zeeman-Wechselwirkung  $\mathcal{H}_Z$  und die Radio-Frequenz-Wech-

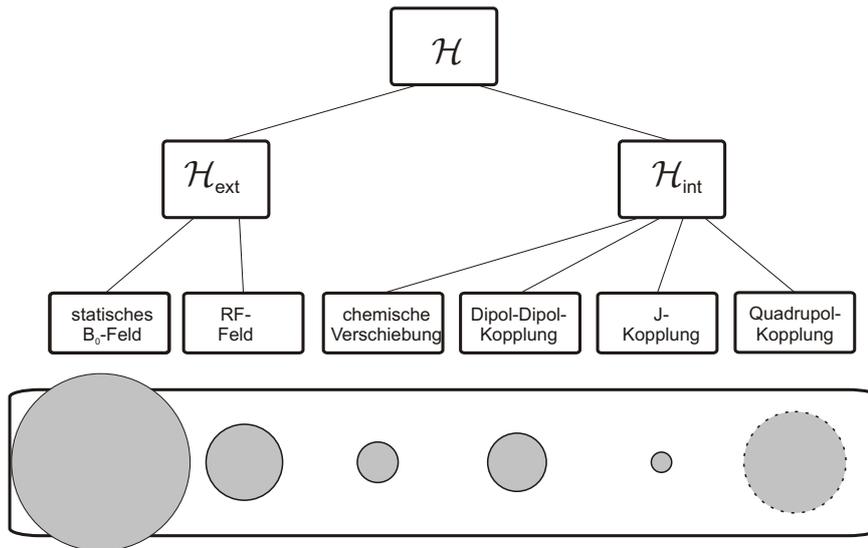


Abbildung 2.1: Graphische Darstellung des Spinhamiltonians. Die Größe der Kreise verdeutlicht die Bedeutung des jeweiligen Terms [Levitt 05].

selwirkung  $\mathcal{H}_{RF}$  von außen induziert werden, sind die internen Wechselwirkungen durch die direkte dipolare Kopplung  $\mathcal{H}_{DD}$ , die chemische Verschiebungs-Wechselwirkung  $\mathcal{H}_{cs}$ , die indirekte Spin-Spin-Kopplung  $\mathcal{H}_J$ , sowie die Quadrupol-Kopplung  $\mathcal{H}_Q$  gegeben. Die klassische Bedeutung der einzelnen Terme wird im weiteren Verlauf der Arbeit detaillierter erläutert.

### Externe Wechselwirkungen

Mit jedem Kernspin  $\vec{I}$  ist ein sogenanntes *magnetisches Kerndipolmoment* verbunden,

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \cdot \vec{I}, \quad (2.3)$$

wobei die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  als *magnetogyrisches Verhältnis* bezeichnet wird. Als Einheit für dieses magnetische Kernmoment wird das *Kernmagneton* verwendet,

$$\vec{\mu}_K = \frac{e}{2m_p} \hbar, \quad (2.4)$$

mit der Ruhemasse  $m_p$  des Protons und der Elementarladung  $e$ .

Das magnetische Dipolmoment  $\vec{\mu}$  wechselwirkt mit einem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}_0$ . Die magnetische Energie des Kernes ist dann gegeben durch,

$$E_{mag} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0, \quad (2.5)$$

welche von der relativen Orientierung von  $\vec{\mu}$  zu  $\vec{B}_0$  abhängt und ihr Minimum erreicht, wenn beide parallel zueinander stehen. Weist das magnetische Moment in dieselbe Richtung wie der Spin, so resultiert ein positives magnetogyrisches Verhältnis,  $\gamma > 0$ , für Antiparallelität gilt  $\gamma < 0$ . Die *magnetische Kernspinquantenzahl*  $m_I = (-I, \dots, I - 1, I)$  gibt an, in welchem der  $(2I + 1)$  quantenmechanisch möglichen Orientierungen im Magnetfeld  $\vec{B}_0$  sich der Kernspin befindet. Diese Ausrichtung im  $\vec{B}_0$ -Feld führt zu einer energetischen Aufspaltung des in Abwesenheit äußerer Felder entarteten Grundzustandes in sogenannte *Kern-Zeeman-Niveaus*. Für die in dieser Arbeit relevanten Isotope des  $^{129}\text{Xe}$  und  $^1\text{H}$  mit  $I = 1/2$  und  $m_I = \pm 1/2$  ergeben sich also zwei um einen Betrag  $\Delta E$  verschiedene Energieniveaus  $E_{\pm}$ . O.B.d.A. kann die Richtung des Magnetfeldes entlang der  $z$ -Achse gewählt werden, und es gilt wie in Abbildung (2.2) schematisch dargestellt:

$$\langle \mathcal{H}_Z \rangle = \Delta E = |E_+ - E_-| = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = |\gamma| \hbar B_0. \quad (2.6)$$

In Anwesenheit eines Magnetfeldes *präzedieren* die magnetischen Momente unter einem konstanten Winkel um das Feld (siehe Abbildung 2.3). Die Präzessionsfrequenz wird als *Larmorfrequenz* bezeichnet und ergibt sich aus dem Bohrschen Korrespondenzprinzip  $E = \hbar\omega$ . Sie ist somit nur abhängig von der

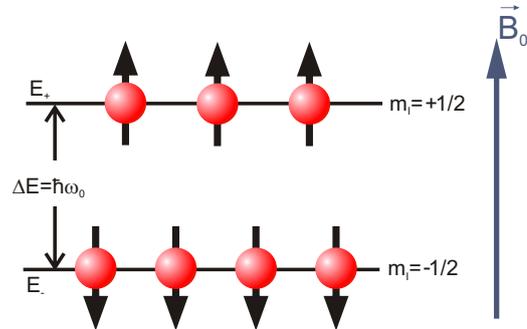


Abbildung 2.2: Besetzung des Zwei-Energieniveau-Schemas bei angelegtem  $B_0$ -Feld.

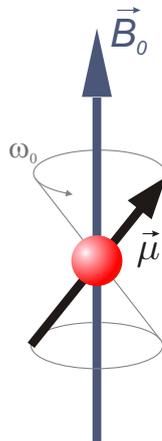


Abbildung 2.3: Präzession des magnetischen Moments um die Magnetfeldachse.

Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  und dem magnetogyrischen Verhältnis  $\gamma$ :

$$\omega_0 = \gamma B_0 = \frac{\Delta E}{\hbar}. \quad (2.7)$$

Während eines zusätzlich entlang der  $x$ -Achse des Laborsystems generierten Radiofrequenz- (RF) Pulses  $\vec{B}_{RF}$  oszilliert die Amplitude dieses Feldes mit der Spektrometerfrequenz  $\omega$ ,

$$\vec{B}_{RF}(t) = B_{RF} \cos(\omega t) \hat{e}_x, \quad (2.8)$$

wobei die maximale Amplitude als  $B_{RF}$  bezeichnet wird. Für die folgenden Betrachtungen ist es hilfreich, die Oszillation als Summe zweier rotierender Komponenten zu schreiben:

$$\vec{B}_{RF}(t) = \vec{B}_{RF}^{res}(t) + \vec{B}_{RF}^{n.res}(t). \quad (2.9)$$

Die mit den Spins rotierende Komponente wird als *resonante*, die gegenläufige als *nicht-resonante* Komponente des RF-Feldes bezeichnet. Sie ergeben sich zu

$$\vec{B}_{RF}^{res}(t) = \frac{1}{2} B_{RF} [\cos(\omega t) \hat{e}_x + \sin(\omega t) \hat{e}_y] \quad (2.10)$$

$$\vec{B}_{RF}^{n.res}(t) = \frac{1}{2} B_{RF} [\cos(\omega t) \hat{e}_x - \sin(\omega t) \hat{e}_y]. \quad (2.11)$$

Die nicht-resonante Komponente des RF-Feldes hat nahezu keinen Einfluss auf die Spins und kann folglich vernachlässigt werden. Da durch sie die Hälfte der RF-Leistung verloren geht, wird der Faktor  $1/2$  eingeführt, welcher oftmals durch Setzen von  $B_1 := 2B_{RF}$  umgangen wird. Der RF-Anteil des Spin-Hamiltonians kann somit geschrieben werden als

$$\mathcal{H}_{RF} \approx -\gamma \hbar B_1 [\cos(\omega t) I_x + \sin(\omega t) I_y]. \quad (2.12)$$

### Interne Wechselwirkungen

Es gilt darüber hinaus zu berücksichtigen, dass auch die in einer Probe vorhandenen Elektronen und Kerne selbst Quellen lokaler magnetischer Felder sind. Das äußere Magnetfeld  $B_0$  induziert Ströme in den Elektronenwolken der Moleküle, welche wiederum lokale Magnetfelder induzieren. Auf zwei unter-

schiedliche Kerne desselben Moleküls wirken folglich entsprechend ihrer elektronischen Umgebung verschiedene Magnetfelder aus der Summe des angelegten äußeren und des lokal induzierten Feldes, wodurch sich nach (2.7) auch ihre Spinresonanzfrequenz ändert. Dieser Effekt wird *chemische Verschiebung* (engl.: *chemical shift*) genannt und ist eine wesentliche Grundlage der NMR-Spektroskopie. Typischerweise ist das Induktionsfeld nur ca.  $10^{-4}$  mal so stark wie das externe Feld  $B_0$  [Levitt 05], aber damit immer noch groß genug, um eine messbare Verschiebung der Spinpräzessionsfrequenzen zu verursachen. Die Stärke der induzierten Ströme und somit des Induktionsfeldes ist direkt proportional zum angelegten Feld  $B_0$ :

$$\vec{B} = \vec{B}_0(1 - \hat{\sigma}), \quad (2.13)$$

wobei  $\hat{\sigma}$  der sogenannte *chemische Verschiebungs-Tensor* ist, welcher bei isotropen Bedingungen auch als *Abschirmkonstante* bezeichnet wird. Die Hamiltonfunktion der chemischen Verschiebung ergibt sich deshalb zu

$$\mathcal{H}_{cs} = \gamma \hbar \vec{I} \cdot \hat{\sigma} \vec{B}_0. \quad (2.14)$$

Um die chemische Verschiebung magnetfeldunabhängig quantifizieren zu können, wird die gemessene Frequenz  $\omega$  in Relation zur Frequenz  $\omega_{ref}$  einer Referenzsubstanz gesetzt und durch die Larmorfrequenz  $\omega_0$  dividiert:

$$\delta[ppm] = \frac{\omega_{ref} - \omega}{\omega_0} \cdot 10^6 [MHz]. \quad (2.15)$$

Dabei steht ppm für englisch „parts per million“. Ist die Abschirmung des Kerns durch die Hüllenelektronen nicht isotrop, so führt dies zum Effekt der sogenannten *Chemical Shift Anisotropy (CSA)*.

Ein weiterer Effekt beruht auf der Wechselwirkung des mit dem kernmagnetischen Moment verbundenen Magnetfelds mit den Magnetfeldern der umgebenden magnetischen Momente. Da hierbei zwei Kernspins direkt ohne die Beteiligung der Elektronen miteinander koppeln, wird diese Wechselwirkung als *direkte Dipol-Dipol-Kopplung* bezeichnet. Die Energie zweier Spins  $j$  und  $k$

ist gegeben durch:

$$E_{jk}^{DD} = \langle \mathcal{H}_{jk}^{DD} \rangle \quad (2.16)$$

$$= \left\langle \frac{\mu_0 \hbar \gamma_j \gamma_k}{4\pi r_{jk}^3} [3(\vec{I}_j \cdot \hat{e}_{jk})(\vec{I}_k \cdot \hat{e}_{jk}) - \vec{I}_j \cdot \vec{I}_k] \right\rangle \quad (2.17)$$

$$= \frac{\mu_0}{4\pi} \left[ \frac{\vec{\mu}_j \cdot \vec{\mu}_k}{r_{jk}^3} - \frac{3(\vec{\mu}_j \cdot \vec{r}_{jk})(\vec{\mu}_k \cdot \vec{r}_{jk})}{r_{jk}^5} \right]. \quad (2.18)$$

Für isotrope Gase spielt dieser mit  $r_{jk}^3$  schnell abnehmende Effekt jedoch im Allgemeinen eine sehr untergeordnete Rolle.

Sobald allerdings auch die Hüllenelektronen an die kernmagnetischen Momente koppeln, muss diese sogenannte *indirekte Spin-Spin-Kopplung* (auch *indirekte skalare Kopplung* oder kurz *J-Kopplung*) berücksichtigt werden. Die Hamiltonfunktion der *J-Kopplung* lautet:

$$\mathcal{H}_{jk}^J = \vec{I}_j \cdot \hat{J}_{jk} \cdot \vec{I}_k. \quad (2.19)$$

Der *J-Kopplungs-Tensor*  $\hat{J}_{jk}$  beschreibt hierbei die Abhängigkeit von der molekularen Orientierung. Während die chemische Verschiebung Informationen über die lokale elektronische Umgebung des Kernspins liefert, gibt die *J-Kopplung* Aufschluss über die chemische Verbindung.

Der Quadrupol-Kopplungsterm  $\mathcal{H}_Q$  ist nur für Spins mit  $I > 1/2$  von Null verschieden, kann also für  $^{129}\text{Xe}$  oder H-1 vernachlässigt werden.

## 2.1.2 Klassische Beschreibung: Polarisation und Relaxation

Für die theoretische Beschreibung der experimentellen Beobachtungen in der NMR ist es zweckmäßig, den 1946 von Felix Bloch eingeführten klassischen Formalismus einzuführen und die Verteilung der Kerne makroskopisch zu betrachten [Bloch 46]. Für das magnetische Gesamtmoment  $\vec{M}$ , welches die Summe aller  $n$  individueller Kernmomente in einer Gruppe identischer, unabhängiger Spin-1/2 Kerne mit magnetogyrischem Verhältnis  $\gamma$  ist, gilt:

$$\vec{M} = \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i. \quad (2.20)$$

Diese Magnetisierung kann klassisch mit Hilfe der *Polarisation*  $P$  quantifiziert werden,

$$P = \frac{|N_- - N_+|}{N_- + N_+}. \quad (2.21)$$

Dabei geben die Besetzungszahlen  $N_{\pm}$  die Anzahl der Spins im jeweiligen Zeeman-Zustand  $m_I = \pm 1/2$  an, deren Verhältnis durch eine Boltzmann-Verteilung gegeben ist:

$$\frac{N_-}{N_+} = \frac{e^{-E_-/kT}}{e^{-E_+/kT}} = e^{(\Delta E)/kT}, \quad (2.22)$$

wobei  $k$  die Boltzmann-Konstante und  $T$  die Temperatur in Kelvin beschreibt. Mit Hilfe dieses Besetzungsverhältnisses und der im Allgemeinen erfüllten *Hochtemperaturnäherung*,  $|\gamma| \hbar B_0 \ll kT$ , läßt sich Gleichung (2.21) umformen zu

$$P = \tanh\left(\frac{\Delta E}{2kT}\right) = \tanh\left(\frac{|\gamma| \hbar B_0}{2kT}\right). \quad (2.23)$$

Die Nettomagnetisierung  $M$  einer Probe ergibt sich somit zu

$$M = |\vec{M}| = \frac{\gamma \hbar N P}{2} \approx \frac{\hbar^2 \gamma^2 N B_0}{4kT}. \quad (2.24)$$

### Bloch-Gleichungen und Relaxationszeiten

Der mit dem magnetischen Gesamtmoment verbundene makroskopische Drehimpulsvektor läßt sich durch  $\vec{M}/\gamma$  darstellen. Durch Gleichsetzen des Drehmoments mit der zeitlichen Änderung des Drehimpulses erhält man die Bewegungsgleichung:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}). \quad (2.25)$$

Die Lösung dieser Gleichung entspricht einer Präzessionsbewegung der Magnetisierung um das Feld mit  $\omega_0$ . Um den Ausdruck für die Evolution der Magnetisierung bei Einstrahlung eines RF-Pulses zu erhalten, kann Gleichung (2.25) mit Hilfe des Hamiltonoperators  $\mathcal{H}_{RF}$  (siehe Abschnitt 2.1.1) umgeschrieben werden zu:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\Omega^0 & \omega \sin \phi \\ \Omega^0 & 0 & -\omega \cos \phi \\ -\omega \sin \phi & \omega \cos \phi & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix}. \quad (2.26)$$

Dabei beschreibt  $\phi$  die Phase des Empfängers und  $\Omega_0 = \omega - \omega_0$  die Differenz von Larmorfrequenz  $\omega_0$  und Referenzfrequenz  $\omega$ . Die Lösungen der Differentialgleichungen lauten mit der Anfangsbedingung  $\vec{M}(t) = M_0 \hat{e}_z$  dann:

$$\begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = M_0 \begin{pmatrix} \sin(\omega t) \sin(\Omega_0 t) \\ \sin(\omega t) \cos(\Omega_0 t) \\ \cos(\omega t) \end{pmatrix}. \quad (2.27)$$

Sie implizieren, dass die Magnetisierung mit  $\omega_0$  um das longitudinale  $B_0$ -Feld und simultan mit der Frequenz  $\omega$  um das RF-Feld präzediert. Wählt man als Bezugssystem das mit  $\omega_0$  mitbewegte rotierende Koordinatensystem, so vereinfacht sich Gleichung (2.26) zu einer Präzession um  $\vec{B}_1$ . Die Werte von  $\vec{B}_1$  liegen typischerweise bei einigen  $10^{-4}$  T, so dass die Präzessionsfrequenz um das RF-Feld z.B. für Protonen bei ca. 10 kHz liegt [Callaghan 91].

Für den Fall  $\omega \neq \omega_0$  ist das effektive longitudinale Feld im rotierenden Bezugssystem von Null verschieden,

$$\vec{B}_{eff} = \vec{B}_0 - \vec{B}_1 = \vec{B}_0 - \vec{\omega}/\gamma \quad (2.28)$$

und die Magnetisierung rotiert um  $\vec{B}_{eff}$ . Unter dem Einfluss eines kurzen RF-Pulses der Dauer  $t$  rotiert die Magnetisierung also um den sogenannten *Flip-Winkel*  $\alpha = \omega t$  um das RF-Feld. Da die Richtung des RF-Pulses im *Laborssystem* vom Zeitpunkt der Einstrahlung abhängt, scheint somit eine willkürliche Richtung des rotierenden Bezugssystems ausgezeichnet zu werden. Bei Anwendung eines zweiten, phasenkohärenten Pulses nach einer bestimmten Zeit liegt indessen das Bezugssystem bereits fest. Somit kann die Richtung des RF-Feldes im *rotierenden Bezugssystem* nach Belieben durch Variation der Pulsphase variiert werden. In den meisten Experimenten wird die Phase der Pulse in verschiedenen Aufnahmen in sogenannten *Phasenzyklen* als Vielfaches von  $90^\circ$  verändert, um Ungenauigkeiten der Anregungspulse auszumitteln.

Durch das Drehen der Magnetisierung aus der Richtung des longitudinalen Magnetfeldes  $\vec{B}_0$  wird ein Nicht-Gleichgewichtszustand erreicht, der infolgedessen durch den Prozess der *longitudinalen Relaxation* wiederhergestellt wird. Dabei wird Energie mit der Umgebung ausgetauscht, welche im Fall von Festkörpern vom Molekülgitter aufgenommen wird, weshalb auch der Name *Spin-Gitter-Relaxation* geläufig ist. Phänomenologisch kann dieser Prozess mit Hilfe

folgender Differentialgleichung beschrieben werden:

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1}. \quad (2.29)$$

Nimmt man für  $t = 0$  z.B. nach einem  $90^\circ$  RF-Puls  $M_z(0) = 0$  an, so beschreibt die Lösung,

$$M_z(t) = M_0 + (M_z(0) - M_0) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}}, \quad (2.30)$$

eine Exponentialfunktion mit der Zeitkonstanten  $T_1$ . Diese sogenannte *longitudinale Relaxationszeit* liegt für Protonen in dielektrischen Materialien typischerweise in der Größenordnung von Sekunden [Callaghan 91].

Ein weiterer Effekt ist die durch die *transversale Relaxationszeit*  $T_2$  charakterisierte *transversale* oder *Spin-Spin-Relaxation*. Wie der Name bereits impliziert wird sie durch Wechselwirkungen der Spins untereinander verursacht. Wie in Abbildung (2.4) schematisch dargestellt, verlieren die Spins ihre Phasenkohärenz im thermischen Gleichgewicht. Dabei können indirekte Wechsel-

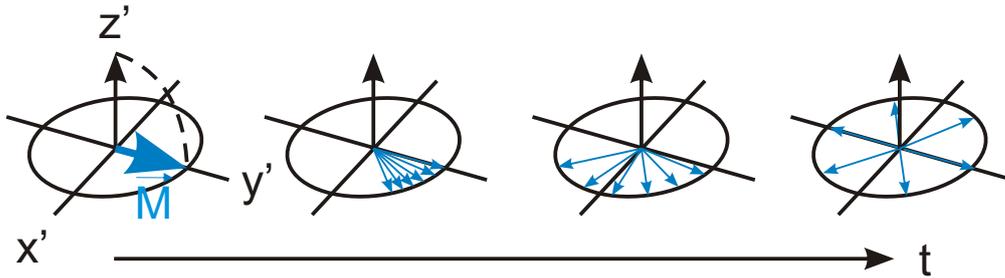


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung des Kohärenzverlustes der Spins durch Spin-Spin-Relaxation.

wirkungen mit der Umgebung, jedoch auch direkte Prozesse Beiträge liefern, so dass  $T_2 \leq T_1$ . Phänomenologisch gilt für die im Allgemeinen geltende Bedingung schwacher Relaxationswechselwirkungen (Bloembergen, Purcell, Pound- oder BPP-Bedingung [Bloembergen 48]):

$$\frac{dM_{x,y}(t)}{dt} = -\frac{M_{x,y}}{T_2} \quad (2.31)$$

mit Lösungen

$$M_z(t) = M_{x,y}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (2.32)$$

Mit Hilfe von Gleichung (2.26) lassen sich nun Bewegungsgleichungen für die Magnetisierung angeben, die all diese Effekte beinhalten und als *Bloch-Gleichungen* bezeichnet werden:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\Omega^0 & \omega \sin \phi \\ \Omega^0 & 0 & -\omega \cos \phi \\ -\omega \sin \phi & \omega \cos \phi & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{M_y}{T_2} \\ -\frac{M_z-1}{T_1} \end{pmatrix}. \quad (2.33)$$

In realen Experimenten wird die transversale Relaxationszeit noch durch lokale Effekte beeinflusst und daher durch  $T_2^*$  ersetzt,

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} + |\gamma \Delta B|, \quad (2.34)$$

wobei die Zeitkonstante  $T_2'$  lokale Suszeptibilitätsunterschiede beschreibt und mit  $\Delta B$  externe Magnetfeldinhomogenitäten Berücksichtigung finden. Typische  $T_2^*$ -Zeiten liegen für die hier durchgeführten Experimente meist in der Größenordnung einiger Millisekunden.

### 2.1.3 Signal des Freien Induktionszerfalls (FID) und Fourier-Transformations-NMR-Spektroskopie

Die präzedierende Transversalmagnetisierung nach einem RF-Puls (siehe Abbildung 2.5) ist sehr klein, kann aber dennoch aufgrund ihrer wohldefinierten Frequenz detektiert werden. Das rotierende magnetische Moment erzeugt ein Magnetfeld, welches über die Maxwell'schen Gleichungen mit einem elektrischen Feld verknüpft ist. Dieses Feld kann in einer Empfängerspule einen schwachen Wechselstrom induzieren, der dann mit einem sensitiven Radiofrequenzempfänger gemessen wird. Dabei muss die Windungsachse der Spule senkrecht zum Hauptmagnetfeld  $\vec{B}_0$  ausgerichtet sein, um die transversale Magnetisierung messen zu können. Der mit der Larmorfrequenz oszillierende Induktionsstrom wird als *NMR-Signal* oder als *Free-Induction Decay (FID)* (dt.: freier Induktionszerfall) bezeichnet und ist in Abbildung (2.5) skizziert. Das Signal wird durch die Lösung der Gleichungen (2.33) im rotierenden Be-

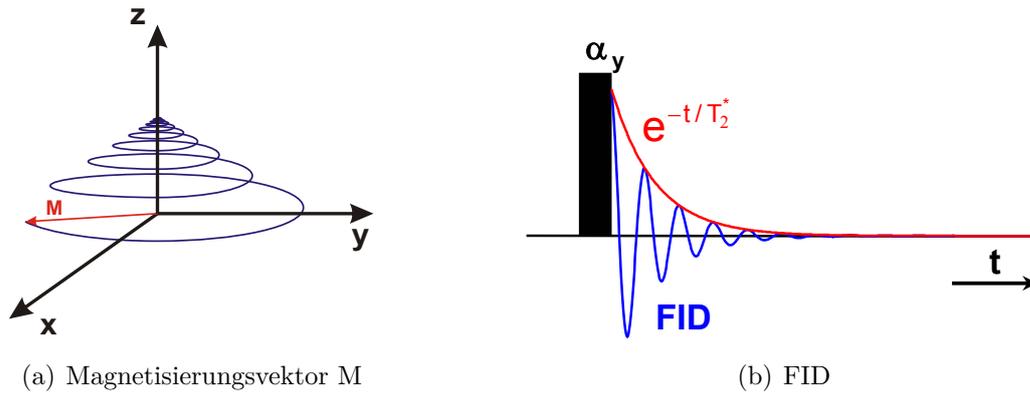


Abbildung 2.5: (a) Zeitlicher Verlauf des Magnetisierungsvektors nach einem  $\alpha = 90^\circ$ -Puls (b) Schema des FID-Experiments mit resultierendem Signal.

zugssystem bei einem Flipwinkel  $\alpha$  beschrieben,

$$M_x(t) = M_0 \sin(\alpha) \sin(\Omega_o t) e^{-t/T_2^*} \quad (2.35)$$

$$M_y(t) = -M_0 \sin(\alpha) \cos(\Omega_o t) e^{-t/T_2^*} , \quad (2.36)$$

die zum komplexen Gesamtsignal  $s(t) = M_x(t) + iM_y(t)$  kombiniert werden können. Nach der 1975 von Richard R. Ernst in die NMR eingeführten Methode der *Fouriertransformationsspektroskopie* [Ernst 92] kann aus dem Zeitsignal  $s(t)$  das entsprechende *Frequenzspektrum*  $S(\omega)$  errechnet werden (siehe Abbildung 2.6), welches dem Verlauf einer Lorentzkurve mit Maximum bei der Larmorfrequenz der Spins  $\omega_0$  folgt:

$$S(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt s(t) e^{-i\omega t} = \frac{\lambda}{\lambda^2 + (\omega - \omega_0)^2} . \quad (2.37)$$

Der Parameter  $\lambda = 1/T_2$  wird *Kohärenzzerfallsraten-Konstante* genannt und beschreibt die Halbwertsbreite (HWB)  $\Delta\omega$  des Signalpeaks,

$$\Delta\omega = 2\lambda = \frac{2}{T_2^*} . \quad (2.38)$$

## Spinecho

Neben dem FID ist eines der einfachsten NMR-Experimente das *Spinecho* (SE), welches 1950 von Erwin Hahn erstmals veröffentlicht wurde [Hahn 50] und daher auch unter dem Namen *Hahn-Echo* bekannt ist. In Abbildung (2.7) sind

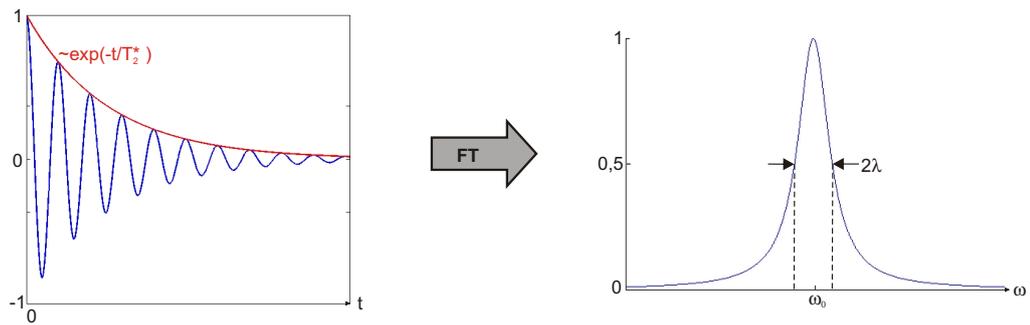


Abbildung 2.6: Links: FID, rechts: resultierendes NMR-Spektrum.

die Pulssequenz mit resultierenden Signalen (oben), sowie das Verhalten der Magnetisierung im rotierenden Bezugssystem (unten) dargestellt. Unter Ver-

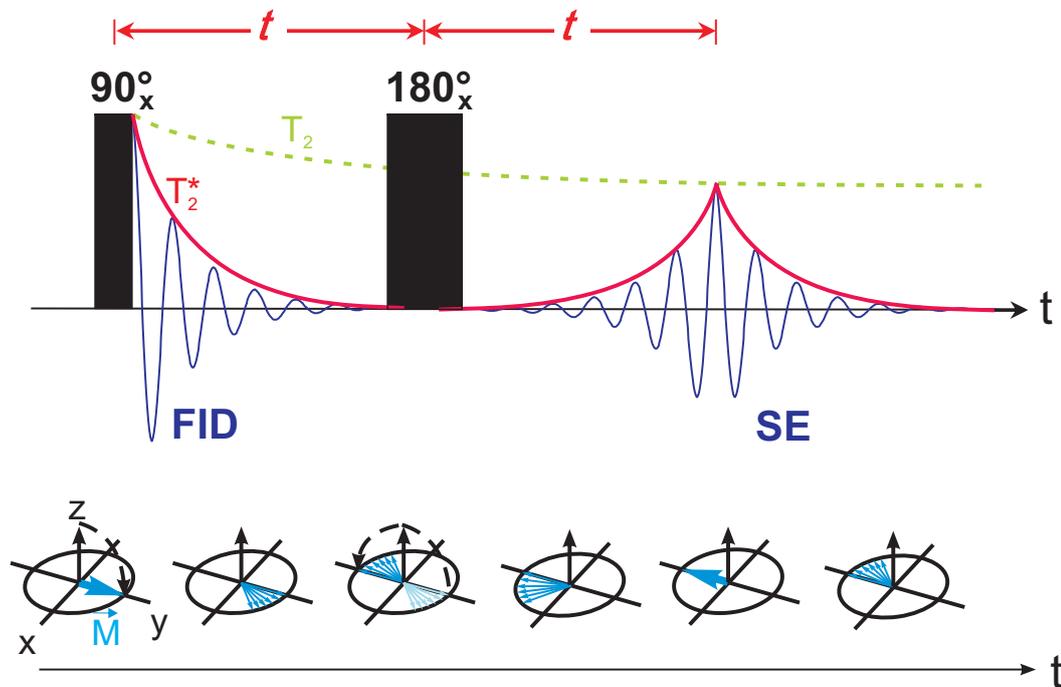


Abbildung 2.7: Pulssequenz mit resultierenden Signalen (oben), sowie das Verhalten der Magnetisierung im rotierenden Bezugssystem (unten).

wendung eines  $90_x^\circ$ -Pulses wird die Magnetisierung von der  $z$ - auf die  $y$ -Achse gedreht. Um kenntlich zu machen, dass die Phase dabei derart eingestellt werden muss, dass die Drehung um die  $x$ -Achse der Blochkugel stattfindet, wird der Index  $x$  bei der Angabe des Flipwinkels verwendet. Während der Zeit  $T$  beginnen die Spins aufgrund der transversalen Relaxationseffekte zu dephasieren

- das bekannte FID-Signal entsteht. Wird nun nach der Zeit  $T$  ein  $180_x^\circ$ -Puls eingestrahlt, so wird die Magnetisierung unter dem Einfluss derselben Effekte, die zur Dephasierung geführt haben, nun *refokussiert*. Anschaulich gesprochen wird die Zeitrichtung durch den  $180^\circ$ -Puls invertiert, so dass die Spins wieder zusammenlaufen. Dadurch baut sich das zuvor fast gänzlich abgeklungene FID-Signal nach  $2T$  im Spinecho wieder auf. Dabei wird infolge der  $T_2$ -Relaxation nur eine maximale Magnetisierung von  $M_{SE}$  erreicht,

$$M_{SE} = M_0 \cdot e^{\frac{2T}{T_2}}. \quad (2.39)$$

### Sensitivität und Signalverbesserung

Die Empfindlichkeit des NMR-Experimentes wird durch die Gesamtmagnetisierung  $M$  und die Induktionsspannung in der Spule bestimmt. Bei der Detektion ist der in der Spule induzierte Strom proportional zum magnetischen Moment  $\gamma$ , sowie nach dem Faradayschen Gesetz proportional zur Larmorfrequenz  $\omega_0 = \gamma B_0$ :

$$S \propto \gamma^2 B_0. \quad (2.40)$$

Das Rauschen  $N$  (engl.: noise) steigt mit  $\sqrt{\omega_0}$  an [Levitt 05], so dass folgender Ausdruck für das *Signal-zu-Rausch-Verhältnis*,  $SNR$ , (engl.: Signal-to-Noise Ratio) angegeben werden kann:

$$S = \frac{n \gamma^{\frac{5}{2}} B_0^{\frac{3}{2}} NS^{\frac{1}{2}} T_2}{T}, \quad (2.41)$$

wobei  $n$  die Zahl der Kerne und  $NS$  die Zahl der Experimente (engl.: Number of Scans) ist. Die Möglichkeit, mehrere Datensätze vor der Fouriertransformation zu addieren und damit das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, eine Methode die als *signal averaging* bezeichnet wird, ermöglicht die Messung auch kleiner Signale. Die Sensitivität ist gemäß Gleichung (2.41) quadratisch von der Zahl der Scans ( $NS$ ), jedoch nur linear von der Konzentration ( $\propto n$ ) abhängig. Man benötigt daher bei Halbierung der Probenkonzentration bereits die vierfache Anzahl an Scans -und damit an Messzeit, um dasselbe SNR zu erreichen. Die verbleibenden Parameter sind meist wenn überhaupt nur schwer beeinflussbar.

Eine weitere Möglichkeit der SNR-Verbesserung besteht in einer Methode

der Datenverarbeitung, die als *Optimalfilter* (engl.: *matched filter*) bekannt ist. Dabei wird das gemessene FID-Signal z.B. mit einer Exponentialfunktion  $\exp(-1/T_2^*)$  multipliziert. Hierdurch wird das eigentliche Signal, welches ohnehin exponentiell abfällt, kaum beeinflusst, das Rauschen hingegen wird unterdrückt. Da die Fourier-Transformierte einer Exponentialfunktion eine Lorentzfunktion ist, ergeben sich nach der FT etwas größere Linienbreiten im NMR-Spektrum. Ein alternativer Filter ist eine Gaußfunktion, welche unter Fouriertransformationen invariant ist und vor allem zur Trennung eng beieinander liegender Signale verwendet wird. Sie weist gegenüber einer vergleichbaren Lorentzfunktion den Vorteil einer geringeren Breite an der Basis auf, wodurch die Darstellung getrennter Signale verbessert werden kann. Da aus der Original-Spektrumsform einer Lorentzkurve durch den Gaußfilter ein gaußförmiges Spektrum entsteht, wird dieses Verfahren auch als *Lorentz-Gauß Transformation* bezeichnet.

Insbesondere im Bereich der Bildgebung wird standardmäßig auch das sogenannte *Zerofilling* zur Signalverbesserung verwendet. Dabei werden die Daten des abfallenden Signals künstlich durch ein Set von Nullen ergänzt, um die Fouriertransformationseigenschaften zu verbessern. Typischerweise besteht das Zerofilling aus ebenso vielen Nullen wie aufgenommenen Datenpunkten.

### Alias-Effekt

Ein durch die Methode der FT-NMR auftretendes Problem entsteht bei der Konvertierung eines analogen in ein digitales Signal und die folgende Fouriertransformation. Das analoge Signal wird durch einen ADC (Analog-Digital-Wandler) mit einer Frequenz  $\nu_A = 1/\tau_A$  periodisch im zeitlichen Abstand  $\tau_A$  abgetastet („gesampelt“ von engl.: *sampling*). Das 1928 nach seinem Entdecker Harry Nyquist benannte *Nyquist-Theorem* [Nyquist 28]

$$\nu < \frac{1}{2}\nu_A = \nu_{Ny} \quad (2.42)$$

besagt, dass die Abtastfrequenz  $\nu_A$  mindestens zweimal so groß sein muss wie die größte im Spektrum auftretende Frequenz  $\nu$ . Es wird daher auch die *Nyquist-Frequenz*  $\nu_{Ny} = 1/2\nu_A$  definiert, oberhalb derer Frequenzen nicht mehr eindeutig gemessen werden können. Die Problematik wird in Abbildung (2.8) noch einmal im Zeitraum, sowie in Abbildung (2.9) im Frequenz-

raum anschaulich dargestellt. Da somit Frequenzen außerhalb des Spektral-

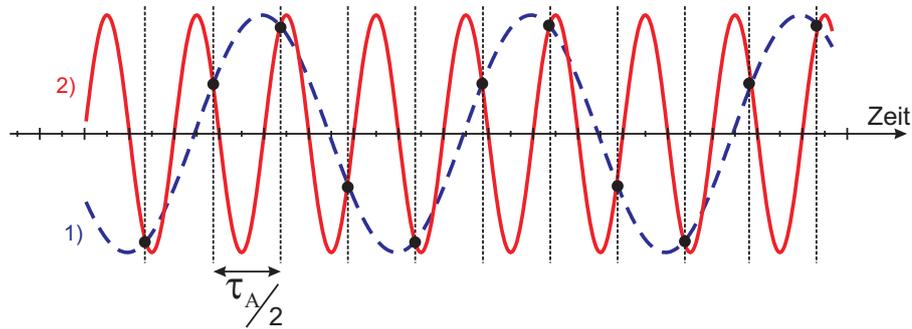


Abbildung 2.8: Entstehung des Alias-Effekts: Die Abtastfrequenz  $\nu_A$  kann nur die blau-gestrichelte Sinusfunktion (1) zuverlässig reproduzieren. Da die Frequenz der roten Kurve (2)  $\nu_2 > \nu_A/2$  ist, wird diese fälschlich ebenfalls als  $\nu_1$  interpretiert.

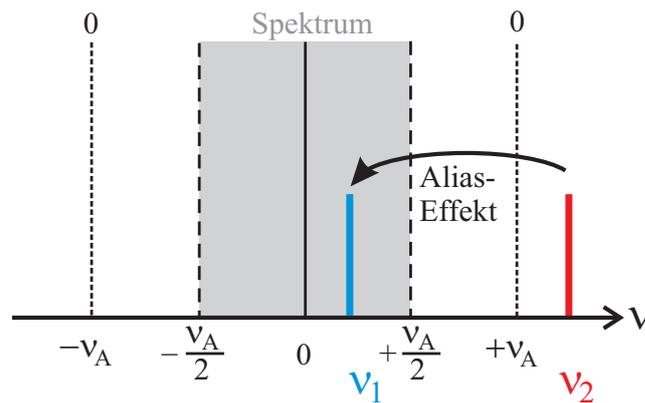


Abbildung 2.9: Wirkung des Alias-Effekts: Die Frequenz  $\nu_2 > \nu_{Ny} = \nu_A/2$  wird durch die diskrete FT auf  $\nu_1$  zurückgefaltet.

bereichs  $(-\nu_A/2, \nu_A/2)$  wieder innerhalb des Intervalls erscheinen, wird dieser Effekt auch *Rückfaltung* genannt. Um die resultierende Überlagerung möglicher Störsignale  $\nu > \nu_A/2$  und des eigentlichen Spektrums zu verhindern, werden Tiefpass-Filter verwendet, die alle Frequenzen oberhalb der Nyquist-Frequenz  $\nu_{Ny}$  abschneiden.

## 2.2 Bildgebung: Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Die Magnetresonanz-Bildgebung, auch *Kernspin-* oder *Magnetresonanz-Tomographie (MRT)* (engl.: *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*) genannt, entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten zu einer Standardmethode der medizinischen Diagnostik. Ihr liegt die weitreichende Idee von Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield zu Grunde [Lauterbur 73, Mansfield 73], für die sie 2003 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhielten: Für die notwendige Ortskodierung des NMR-Signals überlagerten sie das Hauptmagnetfeld  $\vec{B}_0$  mit einem *Magnetfeldgradienten*  $\vec{G} = \vec{\nabla} \vec{B}$  in derselben Richtung. Hierdurch wird die eigentliche Messgröße, die Larmorfrequenz  $\omega = \gamma B$ , vom Ort abhängig,

$$\omega(\vec{r}) = \gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r}). \quad (2.43)$$

Im Folgenden wird zunächst ein Formalismus eingeführt, der die Ortskodierung und die verschiedene Methoden der MRI veranschaulicht, bevor die grundlegenden MRI-Experimente sowie dabei auftretende Bildfehler, sogenannte *Artefakte*, konkreter erläutert werden.

### 2.2.1 Einführung des k-Raum-Formalismus

Die Akquisition des NMR-Signals in Anwesenheit eines Magnetfeldgradienten wird als *k-Raum-Sampling* bezeichnet und wird mit Hilfe des 1983 von Stig Ljunggren und Donald B. Twieg eingeführten Formalismus beschrieben [Ljunggren 83, Twieg 83]. Sie zeigten, dass das Signal  $s(t)$  innerhalb eines linearen Gradienten  $G$  frei präzedierender Spins die Fouriertransformierte der effektiven Spindichte  $\rho_{eff}$  ist. Der Begriff *effektive* Spindichte meint hierbei die tatsächliche Spindichte  $\rho(\vec{x})$  korrigiert um Effekte wie  $T_1$ -Relaxation, Fluss, Diffusion, etc.

Das dynamische Analogon ist das *q-Raum-Sampling*, welches die Kernspins entsprechend ihrer Geschwindigkeit kodiert. Es wird z.B. zur Untersuchung des Spektrums von Molekularbewegungen sowie der Morphologie von porösen Systemen verwendet und sei hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Für die Darstellung im k-Raum wird zunächst das durch die Anzahl der Kern-

spins im Volumen  $dV$ ,  $\rho_{eff}(\vec{r}) dV$ , erzeugte Signal  $ds$  betrachtet. Es kann entsprechend Gleichung (2.35) geschrieben werden als

$$ds(\vec{G}, t) = \rho_{eff}(\vec{r}) dV \cdot e^{-i[\gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r})t]}. \quad (2.44)$$

Hierbei können  $T_2^*$ -Relaxationseffekte vernachlässigt werden, solange die Gradienten stark genug sind, d.h. die Dephasierung der Transversalmagnetisierung überwiegend durch die Gradienten hervorgerufen wird. Da diese Bedingung für alle Imaging-Experimente in dieser Arbeit gilt und darüber hinaus für den Fall resonanter Einstrahlung der  $B_0$ -Term entfällt, gilt nach Integration:

$$s(t) = \int d^3x \rho(\vec{x}) \cdot e^{i\gamma \vec{G} \cdot \vec{x}t}. \quad (2.45)$$

Diese Gleichung entspricht einer Fouriertransformation. Um dies zu verdeutlichen, benutzt Mansfield das Konzept des reziproken Raumvektors  $\vec{k}$ ,

$$\vec{k}(t) = \frac{\gamma \vec{G} t}{2\pi}, \quad (2.46)$$

um Gleichung (2.45) umzuformulieren:

$$s(\vec{k}) = \int d^3x \rho(\vec{x}) \cdot e^{2\pi i \vec{k}(t) \cdot \vec{x}}, \quad (2.47)$$

bzw.

$$\rho(\vec{x}) = \int d^3k s(\vec{k}) \cdot e^{-2\pi i \vec{k}(t) \cdot \vec{x}}. \quad (2.48)$$

Das NMR-Signal  $s(\vec{k})$  und die Spindichte  $\rho(\vec{x})$  sind also im idealen Experiment konjugierte Variable.

### 2.2.2 Orts- und Phasenkodierung

In der Praxis wird das k-Raum-Sampling durch die Messung des NMR-Signals in schrittweisen Zeitintervallen durchgeführt. Daher wird  $s(\vec{k})$  in der Zeitdimension gemessen, wodurch  $\rho(\vec{x})$  frequenzabhängig wird. Betrachtet man  $\rho(\vec{x})$  also als dreidimensionales Spektrum von  $s(\vec{k})$ , so kann man eine Entsprechung von Raum und Frequenz, sowie von reziprokem Raum und Zeit erkennen. Führt man nun in Gleichung (2.48) noch die Integration über die  $z$ -Richtung aus, so erkennt man, dass die spektralen Daten offenbar als Projektion der Spindichte

auf die  $z$ -Achse betrachtet werden können. Zur Veranschaulichung ist dies in Abbildung (2.10) graphisch dargestellt.

Mittels des  $k$ -Raum-Formalismus werden viele im Ortsraum komplexe Vor-

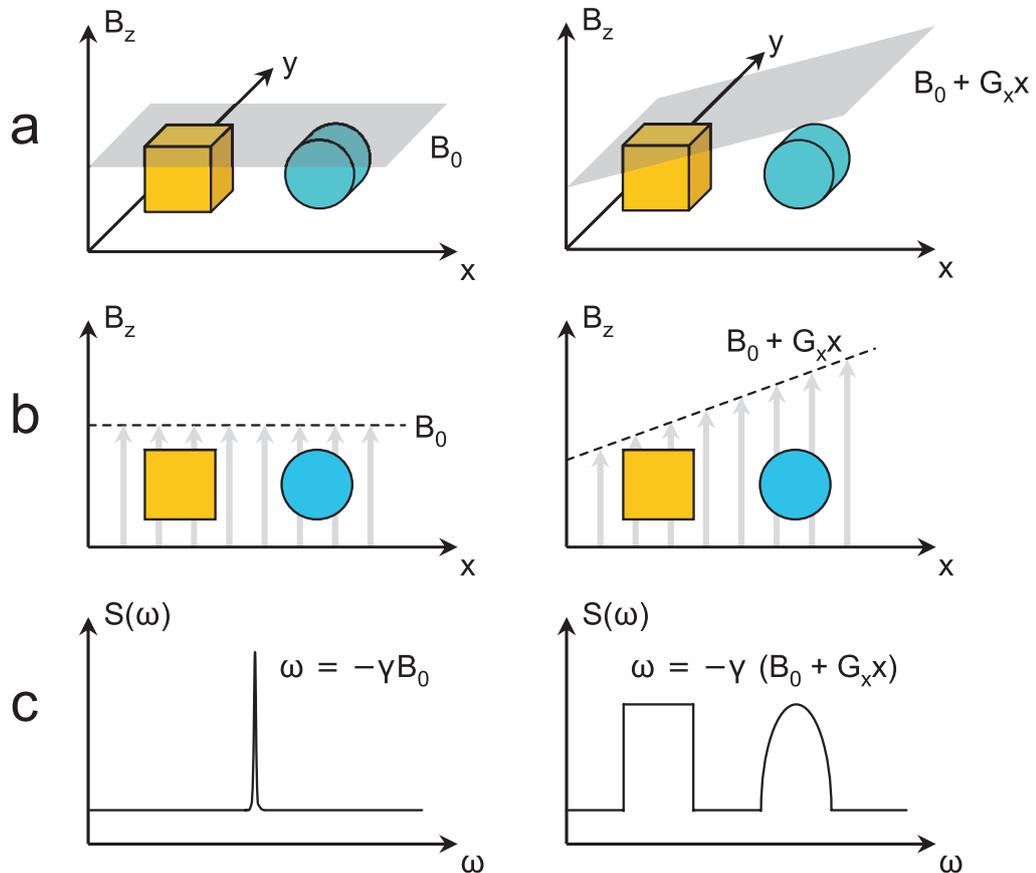


Abbildung 2.10: Prinzipskizze der Ortskodierung durch Magnetfeldgradienten (rechts) im Vergleich zur Situation bei konstantem Feld (links), hier am Beispiel eines Würfels und eines Zylinders: (a) Ortsraum, (b) Projektion des Ortsraums auf  $x$ - $z$ -Ebene, (c) resultierendes Spektrum.

gänge anschaulicher, so die Methode der *Phasenkodierung*: In Experimenten mit konstantem *Read*-Gradienten  $G_x$  in  $x$ -Richtung, wie Spin- oder Gradientenechos (siehe 2.2.3), wird eine einzige Linie im  $k$ -Raum pro RF-Puls gescannt. Ist dabei der *Phasenkodiergradient*  $\vec{G}_{Ph}$  in  $y$ -Richtung Null, so ist diese Linie die  $k_x$ -Achse. Bei nicht-verschwindendem Phasenkodiergradienten zwischen der RF-Anregung und der Auslese durch  $G_x$  (des sogenannten *Readouts*) bewegt sich die gescannte Linie im  $k$ -Raum nach oben oder unten, so dass die Linien  $k_y = \text{konstant}$  vermessen werden (siehe Abbildungen 2.11, 2.12).

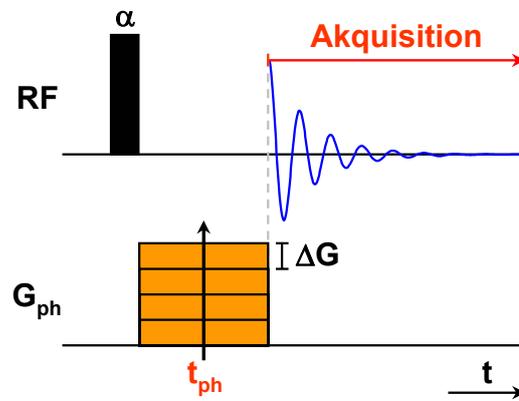


Abbildung 2.11: Pulssequenz zur Phasenkodierung.

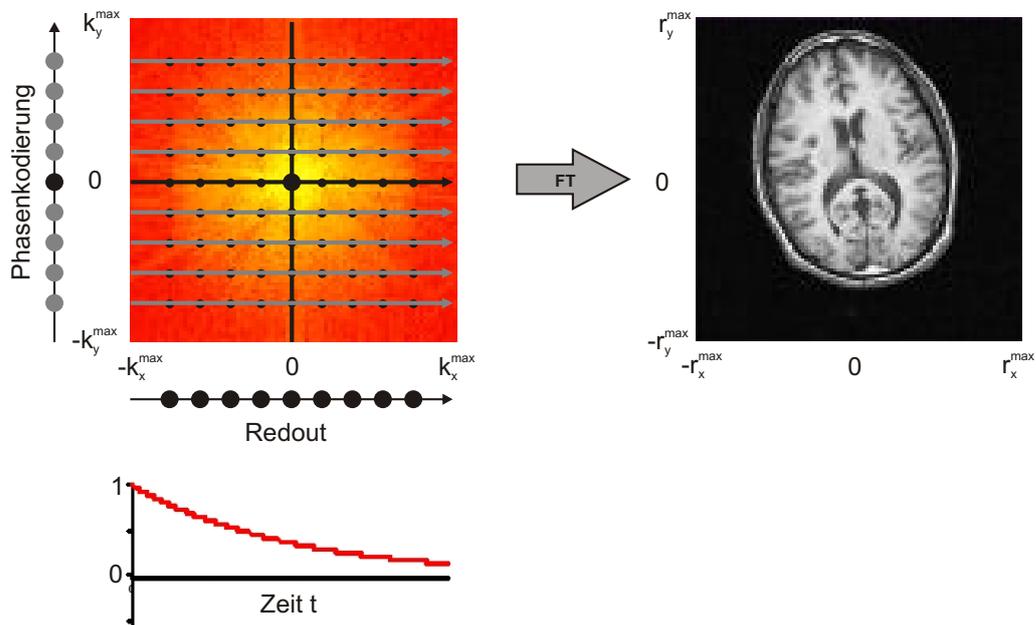


Abbildung 2.12: Phasenkodierung im k-Raum (links) und resultierendes MR-Bild (rechts) [Haacke 99].

## Field Of View und Auflösung

Da der Ortsvektor  $\vec{r}$  und der k-Raumvektor  $\vec{k}$  konjugierte Variable sind, kann mit Hilfe des Nyquist-Theorems (Abschnitt 2.1.3) sowohl das *Field Of View* (*FOV*) (dt.: Bildfeld) in Abhängigkeit der Schrittgröße  $\Delta k$  im k-Raum, als auch die Auflösung  $\Delta r$  in Abhängigkeit des maximalen k-Werts,  $k^{max}$ , angegeben werden:

$$FOV \propto \frac{1}{\Delta k} \quad (2.49)$$

$$\Delta r \propto |k^{max}|. \quad (2.50)$$

Für die Frequenzkodierung in Read-Richtung gilt dann:

$$FOV_{Re} = \frac{2\pi}{\gamma G_{Re} t_{DW}}, \quad (2.51)$$

wobei  $G_{Re}$  die Gradientenstärke und  $t_{DW}$  die als englisch *Dwell Time* bezeichnete Zeit zwischen der Aufnahme zweier Datenpunkte ist. Die *Auflösung*  $\Delta r_{Re}$  gibt den minimalen Abstand zweier Strukturen an, die noch getrennt aufgelöst werden können. Da das Messsignal die Faltung der gesuchten Ortsinformation mit den spektralen NMR-Daten in Abwesenheit von Gradienten ist, wird  $\Delta r_{Re}$  über die Linienbreite des NMR-Spektrums  $\Delta\omega$  definiert als

$$\Delta r_{Re} = \frac{\Delta\omega}{\gamma G}. \quad (2.52)$$

Analog lassen sich infolge der Korrespondenz von Zeit und Phase beide Größen auch für die Phasenkodierichtung angeben:

$$FOV_{Ph} = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G_{Ph} t_{Ph}}, \quad (2.53)$$

mit der Schrittgröße  $\Delta G_{Ph}$  und der Dauer  $t_{Ph}$  des Phasengradienten. Die Auflösung in Phasenrichtung  $\Delta r_{Ph}$  ist bestimmt durch das FOV bei einem der  $n$  Gradientenschritte,

$$\Delta r_{Ph} = \frac{FOV_{Ph}}{n} = \frac{2\pi}{\gamma |G_{max}| t_{Ph}}. \quad (2.54)$$

Weil die Zeit  $t_{ph}$  nur durch  $T_2$ , nicht aber wie bei Frequenzkodierung durch  $T_2^*$  eingeschränkt ist, ist die erreichbare Auflösung bei der Phasenkodierung im Wesentlichen durch  $G_{max} = n\Delta G_{ph}$ , die Maximalamplitude des Phasengradienten, bestimmt.

### 2.2.3 Bildgebungs-Sequenzen

Das einfachste Imaging-Experiment basiert auf dem in Abschnitt 2.1.3 erläuterten Spinecho. Dabei bietet die 1986 von Axel Haase und Jens Frahm entwickelte *FLASH- (Fast Low Angle SHot)* Sequenz die Möglichkeit einer erheblichen Verkürzung der Messzeit [Haase 86]. In Abbildung (2.13) ist das Verfahren graphisch dargestellt, deren Besonderheit in der Verwendung sehr

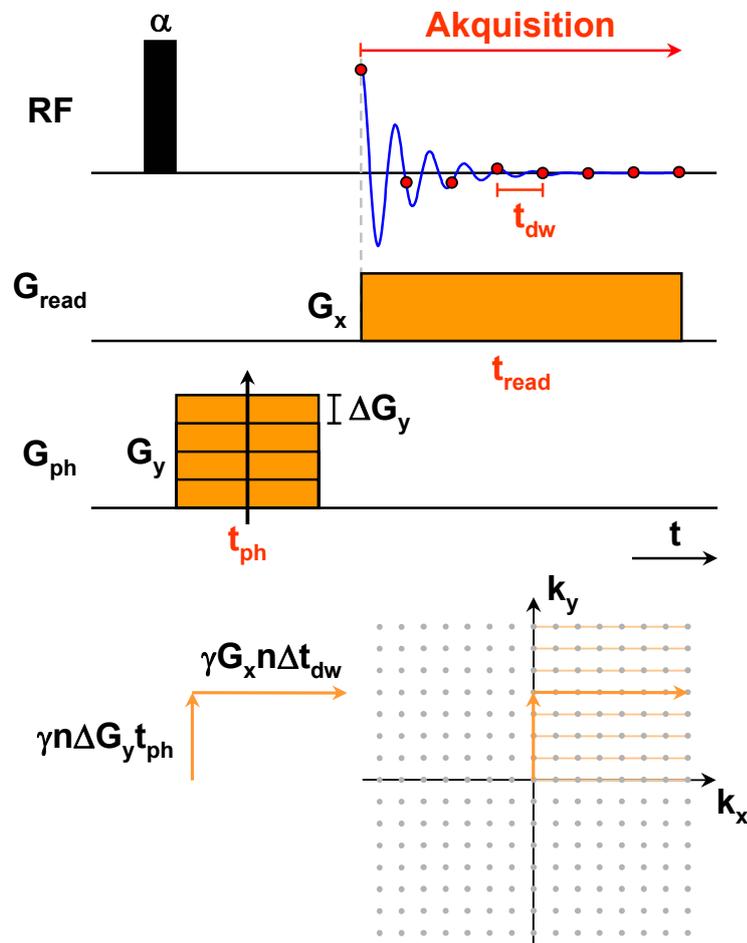


Abbildung 2.13: FLASH-Experiment. Oben: Pulssequenz, unten: k-Raum-Sampling.

kleiner Flipwinkel  $\alpha$  liegt. Sie ermöglicht die Wahl kurzer *Repetitionzeiten*  $TR$ , d.h. kurzer Zeitintervalle zwischen den Scans der einzelnen  $k_x$ -Linien, da durch jeden RF-Puls nur ein geringer Anteil der Nettomagnetisierung zerstört wird. Die Signalintensität nach dem  $n$ -ten Puls ergibt sich zu:

$$I(n) \propto \cos \theta^{n-1} \sin \theta e^{-\frac{(n-1)TR}{T_1}}. \quad (2.55)$$

Eine weitere Beschleunigung des Experiments wird dadurch erreicht, dass nur der linke obere Quadrant des  $k$ -Raums vermessen wird, da er sowohl zur  $x$ - als auch zur  $y$ -Achse symmetrisch ist. Trotz der Redundanz der durch die verbleibenden Quadranten erfassten Daten, können diese zu einer Verbesserung des SNR beitragen. Der  $k$ -Raum der  $k_y < 0$  -Werte wird z.B. durch Invertierung des Phasenkodiergradienten akquiriert.

Voraussetzung für alle Spinecho-Sequenzen ist eine sehr genaue Kalibration der Flipwinkel, welche nicht immer möglich ist. Weniger sensitiv hierauf ist das *Gradientenecho-Imaging*. Hierbei werden die Punkte im Bereich negativer  $k_x$ -Werte erreicht. Es basiert auf der bewussten Dephasierung der Spins mit Hilfe eines über die halbe Dauer des Readgradienten,  $t_{Re}/2$ , geschalteten Gradienten  $-G_{Re}$  und der darauf folgenden Rephasierung durch den entgegengesetzt gleichen Auslesegradienten  $G_{Re}$  (vgl. Abb. 2.14). Das Echomaximum liegt somit zeitlich in der Mitte des Readgradienten.

Ein aufgrund der enormen Messzeitverkürzung für heutige Anwendungen unerlässlicher Fortschritt war die Einführung von *EPI (Echo-Planar Imaging)* 1977 durch Mansfield [Mansfield 77]. Bei der *Single-shot EPI* wird der gesamte  $k$ -Raum sinusförmig oder durch eine sägezahnförmige Trajektorie mit einer Messung gescannt.

In vielen modernen Imaging-Sequenzen wird nicht der gesamte  $k$ -Raum gleichmäßig gescannt, sondern je nach Anwendungsbedarf bestimmte Bereiche detaillierter als andere aufgenommen. Dabei werden *Kontrast* und Intensität des MR-Bildes im Zentrum des  $k$ -Raums kodiert, während die peripheren Bereiche entscheidend für die Ortskodierung und somit die *Schärfe* des Bildes sind (siehe Abbildung 2.15).

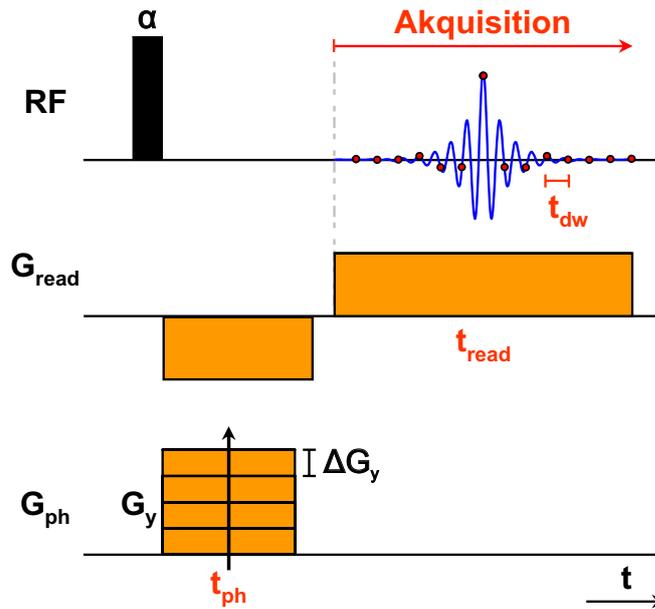


Abbildung 2.14: Sequenzschema des Gradientenechos.

## 2.2.4 Projektion, 3D-MR-Bilder und Slice Selection

In den bisher beschriebenen Verfahren entspricht das resultierende MR-Bild stets einer Projektion der Probe auf die Read-Phase-Ebene. Ein dreidimensionales Bild kann durch einen Phasengradienten in die dritte Raumrichtung gewonnen werden. Um eine Schnittaufnahme (engl.: slice) des Objekts zu erreichen, wird zunächst senkrecht zur Read-Phase-Ebene ein linearer *Slice Selection*-Gradient geschaltet (siehe Abbildung 2.16). Des Weiteren wird der *harte* 90°-RF-Puls modifiziert: Um ein rechtwinkliges Anregungsprofil im Frequenzraum zu erhalten, muss, wie in Abbildung (2.17) veranschaulicht, im Zeitraum die entsprechende Fouriertransformierte, eine sinc-Form ( $\sin x/x$ ), gewählt werden. In erster Näherung ist dabei die durch die spektrale Breite  $\Delta\omega$  gegebene Schichtdicke invers proportional zur Dauer des Anregungspulses  $t_{Puls}$ ,

$$\Delta\omega \propto \frac{1}{t_{Puls}}. \quad (2.56)$$

Da die Spins bereits während der Einstrahlung des *soften* Anregungspulses beginnen zu dephasieren, wird oft ein dem Slice-Gradienten entgegengesetzt gleicher Gradient der halben Dauer in die andere Richtung geschaltet, um eine Refokussierung zu erreichen.

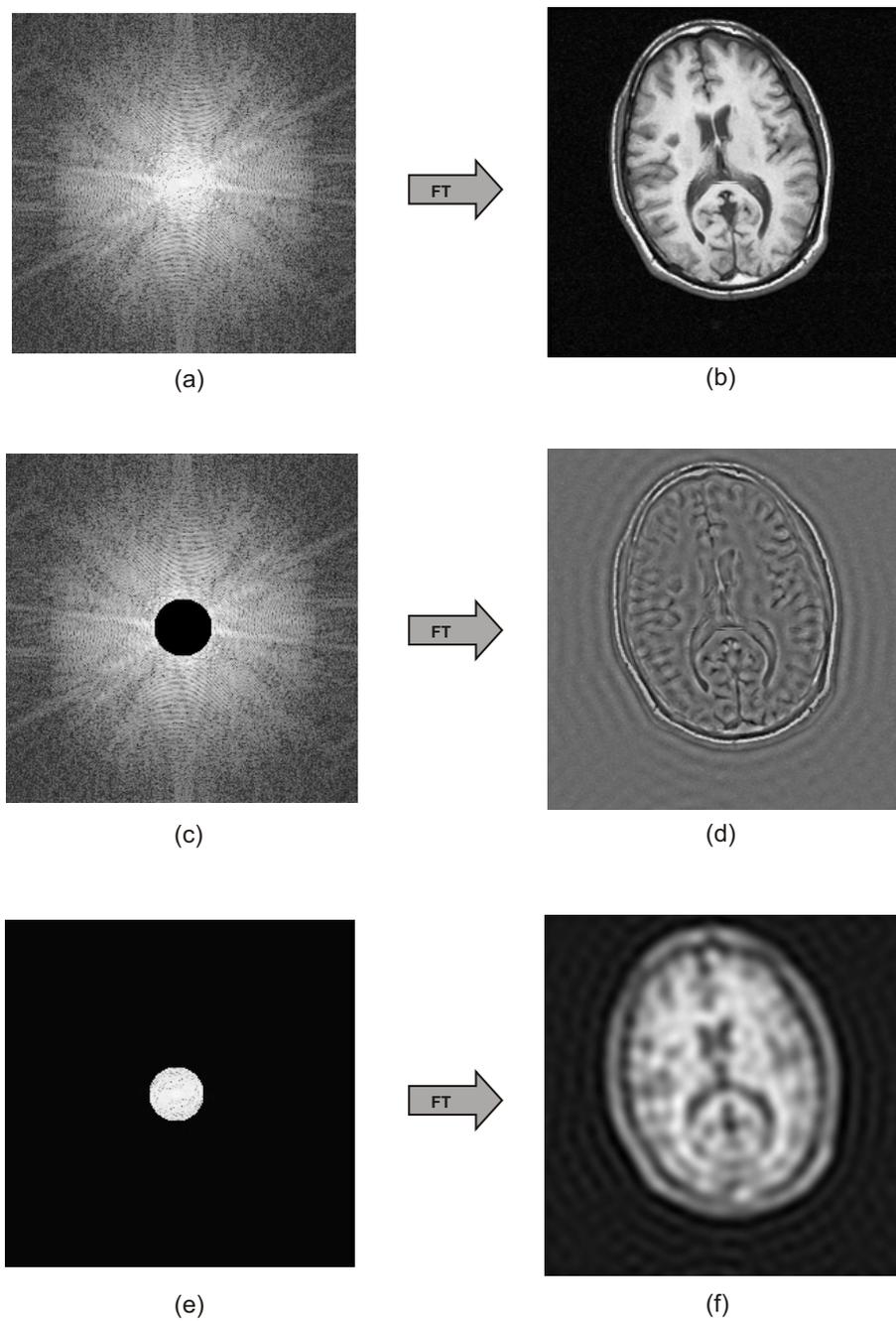


Abbildung 2.15: Einfluss der k-Raum-Bereiche auf die Bildqualität: vollständiger k-Raum (a) mit Fouriertransformierten (b) Peripherie (c) und MR-Bild mit stark verstärkten Kanten (d), k-Raum-Zentrum (e) und folglich verschwommenes Bild (f) [Heiland 06].

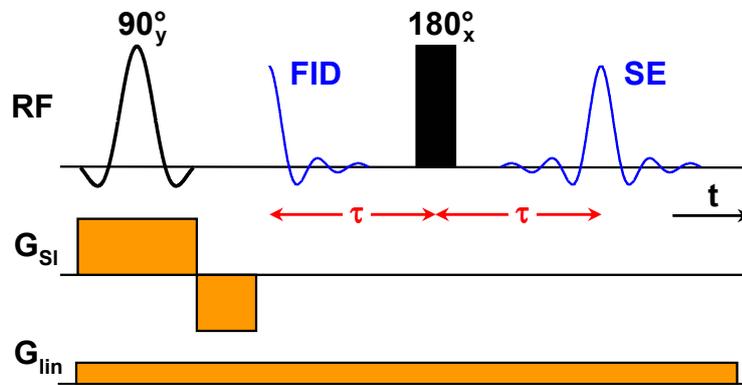


Abbildung 2.16: Sequenzschema der Slice Selection.

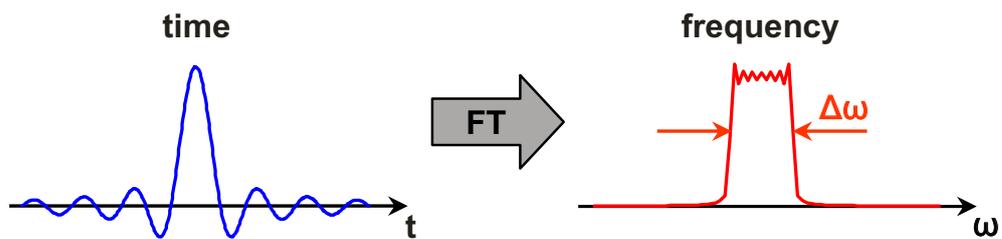


Abbildung 2.17: Sinc-förmiger RF-Puls zur Anregung eines rechteckigen Slices im Frequenzraum.

### 2.2.5 Artefakte in der MR-Bildgebung

In der MRI treten oftmals verschiedenste Bildfehler, sogenannte *Artefakte*, auf. Die wichtigsten werden in diesem Abschnitt kurz erläutert und anhand exemplarischer MR-Bilder aus der medizinischen Bildgebung veranschaulicht.

#### Chemische Verschiebungs-Artefakte

Durch die Frequenzkodierung wird einer bestimmten Frequenz bei der Bildrekonstruktion ein bestimmter Ort zugewiesen. Wird diese zusätzlich durch den Effekt der chemischen Verschiebung (siehe Abschnitt 2.1.1) variiert, so kann es bei der Berechnung des MR-Bildes zur Verschiebung dieser Bildteile gegeneinander kommen. In der Medizin ist insbesondere die chemische Verschiebung von Fett zu Wasser ( $\delta \approx 3,5 \text{ ppm}$  [Müller-Lisse 96]) ein häufig auftretendes Problem (siehe Abbildung 2.18).

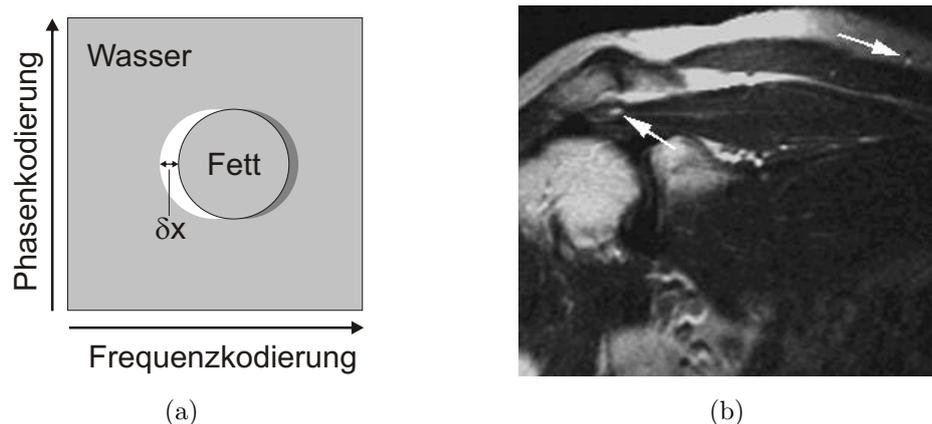


Abbildung 2.18: (a) Prinzipskizze der Entstehung chemischer Verschiebungs-Artefakte, (b) Beispiel-MR-Bild [Lehnertz 07].

#### Aliasing in der Bildgebung

Ein weiterer Effekt, welcher im Zusammenhang der Spektroskopie bereits in Kapitel 2.1.3 diskutiert wurde, ist das Aliasing. Wird das FOV zu klein gewählt, so werden die frequenzkodierten Daten in das FOV zurückgefaltet. Wie in Abbildung (2.19) anhand der Aufnahme eines Schädels zu sehen ist, überlagern die Bereiche außerhalb des FOV das Originalbild.



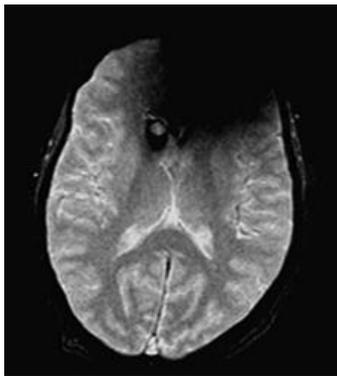
Abbildung 2.19: Beispiel für Aliasing durch ein zu kleines FOV [Lehnertz 07].

### Suszeptibilitäts-Artefakte

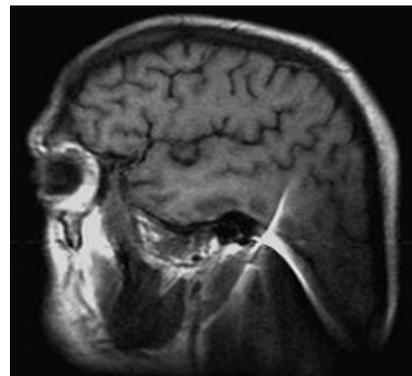
Etwaige Suszeptibilitätsänderung  $\Delta\chi$  resultieren in einer Veränderung des lokalen Magnetfeldes  $\Delta B$ , welche zur Verschiebung der Phasen über die Akquisitionszeit  $T_{Akq}$  führt:

$$\Delta\phi = -\gamma\Delta B T_{Akq}, \quad (2.57)$$

wobei  $\Delta B$  im Allgemeinen eine zu berechnende Funktion von  $\Delta\chi$  ist. Beispielhaft sind in Abbildung (2.20) medizinische MR-Bilder dargestellt, in denen sich v.a. durch metallische Gegenstände und deren große Suszeptibilitätsdifferenz zu Wasser starke Artefakte zeigen.



(a) Zahn-Plombe

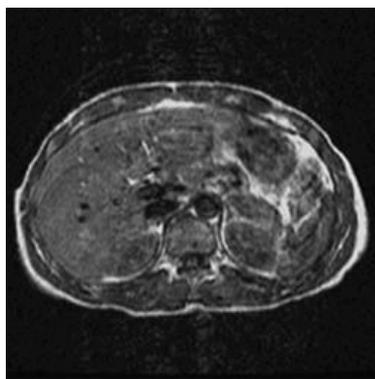


(b) Metallclip in Haarband („cone-head“)

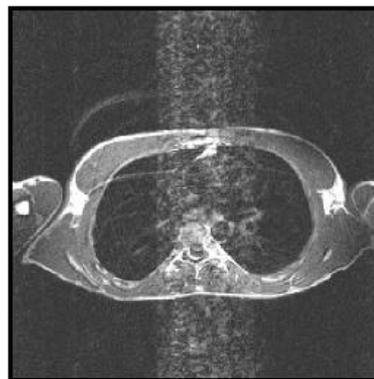
Abbildung 2.20: Beispiele für Suszeptibilitäts-Artefakte [Lehnertz 07].

### Fluss- bzw. Bewegungsartefakte („Ghosting“)

In der MRI können Artefakte durch Fluss oder Translationsbewegungen (z.B. Bewegung des Brustkorbs bei der Atmung, siehe Abbildung 2.21) entstehen. Wenn sich das Objekt während der Datenakquisition bewegt, wird die Bild-



(a) Bei angehaltener Atmung



(b) Mit Atmungsbewegung

Abbildung 2.21: Vergleich der MR-Bilder ohne Atmung (a) und bei Bewegung des Brustkorbs durch die Atmung (b) [Lehnertz 07].

schärfe verringert, während bei periodischen Bewegungen der Effekt des *Ghostings*, die Überlagerung des Originals mit in phasenrichtung verschobenen Dopplungen, auftreten kann. Ursprung auch dieser Artefakte sind Phasenverschiebungen zum Zeitpunkt des Echos [Hahn 60]. Es gibt diverse Methoden des Sequenzdesigns zur Kompensation solcher Fluss- oder periodischer Bewegungen, welche in [Haacke 99] ausführlich dargelegt sind. Eine Beispielsequenz zur Flusskompensation in Readrichtung findet sich in Anhang B.3.

Die *funktionelle MRI (fMRI)* hingegen nutzt diesen Effekt der Phasenverschiebung, um z.B. im Rahmen der *MR Angiographie (MRA)* den Blutfluss zu beobachten [Anderson 93].

### Artefakte durch Rauschen

Selbstverständlich führt auch Signalrauschen zur Verschlechterung der Bildqualität. Speziell einzelne Rauschpeaks führen zu streifenförmigen Intensitätsschwankungen, welche das MR-Bild überlagern, da die Fouriertransformierte einer Deltafunktion im Frequenzraum im Ortsraum ein Wellenprofil liefert. Der in dieser Arbeit verwendete Gradientenverstärker (siehe Kapitel 3.1) speis-

te ein starkes Signal im Bereich der  $^{129}\text{Xe}$ -Resonanz von 55,6 MHz ein, weshalb alle Spektren zur Vermeidung dieses Artefakts vor der weiteren Bearbeitung gefiltert wurden.

## 2.3 Hyperpolarisierte Gase

Eine der Hauptlimitierungen vieler NMR-Anwendungen ist die mangelnde Sensitivität. Wie bereits in Kapitel 2.1 ausführlich erläutert, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Magnetisierung  $\vec{M}$ , welche die Signalquelle der NMR darstellt, und der Polarisation  $P$ . Eine Signalverstärkung kann demnach durch eine künstliche Erhöhung der Polarisation über die thermische Gleichgewichtsverteilung hinaus, die sogenannte *Hyperpolarisation (HP)*, erreicht werden (siehe Abbildung 2.22). Diverse Methoden wie *DNP (Dynamic*

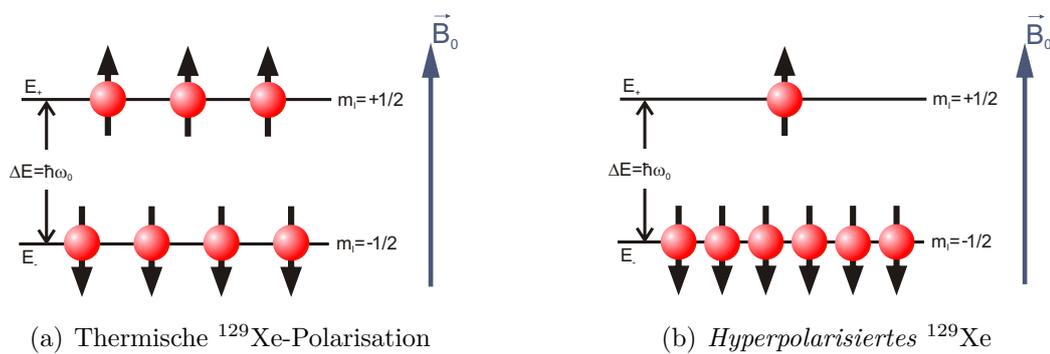


Abbildung 2.22: Vergleich der Termschemata von (a) thermisch polarisiertem und (b) hyperpolarisiertem  $^{129}\text{Xe}$ .

*Nuclear Polarization*) und *PHIP (Parahydrogen Induced Polarization)* wurden daher in den letzten Jahren entwickelt [Abragam 78, Natterer 97]. Edelgase wie  $^{129}\text{Xe}$  oder  $^3\text{He}$  können durch optische Methoden hyperpolarisiert werden, weshalb auch der Begriff *Laserpolarisation* gebräuchlich ist. Sie werden zunehmend sowohl in der NMR als auch der MRI eingesetzt: HP  $^{129}\text{Xe}$  wird z.B. in der Oberflächen-NMR-Spektroskopie [Raftery 91] und in der Flüssigkeits-NMR [Navon 96] verwendet, während für die Lungenbildgebung auch HP  $^3\text{He}$  [Beek 04] genutzt wird. Aufgrund seiner guten Löslichkeit findet HP  $^{129}\text{Xe}$  Anwendung in der Gehirnbildgebung [Albert 94, Navon 96].

Im für diese Arbeit relevanten Fall des  $^{129}\text{Xe}$  wird die Hyperpolarisation durch *Optisches Spin-Austauschpumpen (SEOP, engl.: Spin Exchange Optical Pumping)* realisiert [Happer 84]. Dabei wird durch optisches Pumpen von Elektronenspins und anschließendem Spinaustausch auf die Kernspins ein hoher Kernspinpolarisationsgrad von bis zu  $> 65\%$  erreicht [Zook 02]. Da die Hyperpolarisation einen Nicht-Gleichgewichtszustand darstellt, relaxiert sie in den

Gleichgewichtszustand zurück. Die wichtigsten Relaxationsmechanismen werden daher ebenfalls in diesem Kapitel diskutiert. Die biophysikalischen und chemischen Eigenschaften, die Xenon insbesondere für die in dieser Arbeit untersuchten medizinischen Anwendungen prädestinieren, werden im Abschnitt 2.4 hervorgehoben.

### 2.3.1 Optisches Pumpen

Der erste Schritt des SEOP ist das *Optische Pumpen (OP)*, welches 1950 von Alfred Kastler entwickelt und 1966 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurde [Kastler 50]. Eine ausführliche Beschreibung der Theorie findet sich in [Walker 97] und [Appelt 98], technische Details zu dem in dieser Arbeit verwendeten Aufbau in [Mühlbauer 07]. Im Folgenden werden die Grundzüge der Methode des optischen Pumpens erläutert.

Das Prinzip des optischen Pumpens beruht auf dem Polarisationsübertrag von zirkular polarisiertem Laserlicht auf elektronische Spinzustände gasförmiger Alkalimetallatome. In den meisten Fällen wird hierzu Rubidium (Rb) verwendet, dessen Elektronen-Termschema in Abbildung (2.23) zu sehen ist. Durch die Kopplung von Spin- und Bahnmoment des Elektrons erfolgt eine *Feinstrukturaufspaltung* der Energieniveaus<sup>1</sup>. In der Spektroskopie hat sich die symbolische Angabe der Niveaus als  $n^{2S+1}L_J$  mit Hauptquantenzahl  $n$ , Gesamtspinzustand  $S$  und Gesamtbahndrehimpuls  $L$  durchgesetzt [Haken 03]. Da Rb als Alkalimetall ein Valenzelektron besitzt, ist das Grundzustandsniveau somit das  $5^2S_{1/2}$ -Niveau, während die zwei Unterniveaus des ersten angeregten Zustandes mit  $5^2P_{1/2}$  und  $5^2P_{3/2}$  bezeichnet werden. Die Niveaus mit Gesamtdrehimpuls  $J = L + S$  spalten darüber hinaus in einem Magnetfeld  $B_0$  in  $(2J + 1)$  *Zeeman-Niveaus* auf, welche mit Hilfe der Magnetquantenzahl  $m_J = J, J-1, \dots, -J$  charakterisiert werden. In dieser Arbeit wird selektiv der *D1-Übergang* vom Grundzustand  $^2S_{1/2}$  in den Zustand  $2P_{1/2}$  angeregt, indem rechtszirkular polarisiertes Laserlicht,  $\sigma^+$ , mit  $\Delta m = +1$  und einer Wellenlänge von 794,8 nm eingestrahlt wird.

Durch die Stöße der Rb-Atome untereinander (bei 10 bar ca. 1 Stoß/10 ps [Appelt 04]) kommt es zu einer Mischung der beiden angeregten Zustände mit

<sup>1</sup>Der Effekt der *Hyperfeinaufspaltung* der Unterniveaus ist aufgrund der dominierenden Druckverbreiterung der Linien vernachlässigbar.

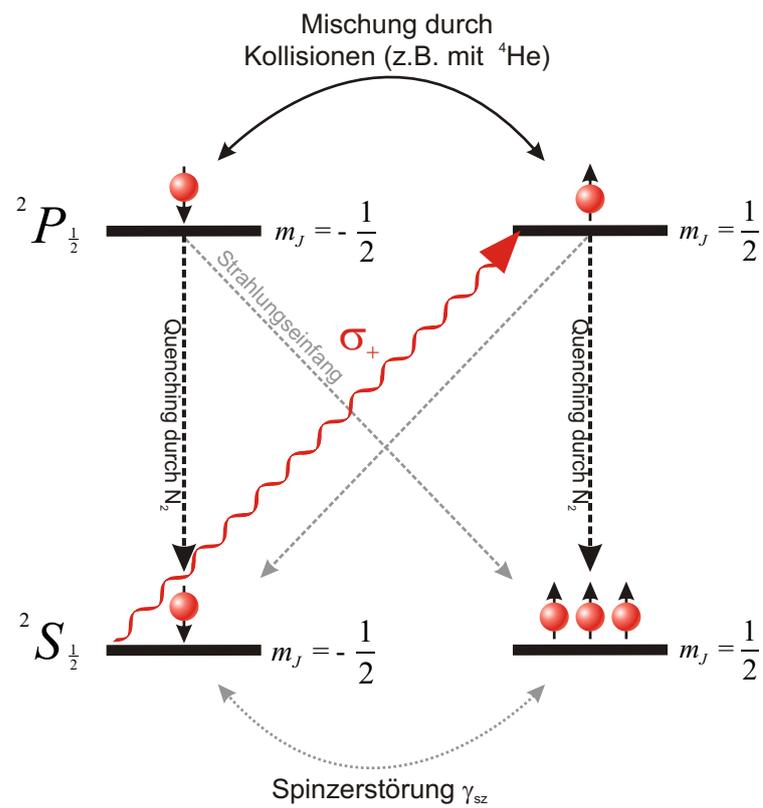


Abbildung 2.23: Termschema des Alkalimetalls Rubidium in einem äußeren Magnetfeld.

$m = -1/2$  und  $m = +1/2$ , welche mit einer Wahrscheinlichkeit von  $2/3$  bzw.  $1/3$  in den Grundzustand  $^2S_{1/2}$  mit  $m = -1/2$  bzw.  $m = +1/2$  relaxieren [Chupp 87]. Weil jedoch Ziel des Pumpens die Anreicherung im Zustand  $^2S_{1/2}$  mit  $m = +1/2$  ist, werden durchschnittlich drei Photonen pro Atom zur Polarisation benötigt. Dieses Verhältnis kann durch Beimischung von  $N_2$  so optimiert werden, dass sich die Relaxationswahrscheinlichkeiten zu jeweils  $1/2$  ergeben. Der angeregte Zustand hat üblicherweise eine Lebensdauer von etwa 30 ns [Appelt 04], bevor er durch spontane Emission eines aufgrund der Drehimpulserhaltung wiederum zirkular polarisierten Photons in den Grundzustand übergeht. Ist dieses Photon linkszirkular ( $\Delta m = -1$ ) polarisiert und wird von anderen Alkaliatomen absorbiert, so wird der Pumpprozess gestört. Um diesen Effekt des *Strahlungseinfangs* oder englisch *Radiation Trappings* zu verhindern, wird dem Rb-Dampf ein *Quenchgas* beigemischt und so ein strahlungsfreier Übergang in den Grundzustand ermöglicht, z.B. durch Umwandlung der Photonenenergie in Rotations- oder Schwingungsenergie der Quenchgasmoleküle. Diese Funktion wird meist vom bereits zugegebenen Stickstoff erfüllt. Bei einem Partialdruck von etwa 0,35 – 0,40 bar  $N_2$  verkürzt sich die Lebensdauer des angeregten Zustandes von 30 ns auf nur noch 1 ns, wodurch der Strahlungseinfang fast vollständig unterdrückt wird (Restwahrscheinlichkeit ca. 0,8 – 4 % [Wagshul 89]).

Da der zu pumpende Übergang energetisch einer Wellenlänge von 794,8 nm entspricht, können kommerziell erwerbliche Laserdioden-Arrays eingesetzt werden. Diese bringen allerdings den Nachteil eines sehr breiten Emissionsspektrums von 2 – 4 nm mit sich. Es liegen somit mehrere Größenordnungen zwischen der Linienbreite des Lasers und der *natürlichen Linienbreite*  $\Delta\nu$  des D1-Übergangs mit 5,7 MHz [Wagshul 94].

Infolge der Heisenbergschen Unschärferelation weist jede Resonanzlinie mit mittlerer Lebensdauer  $\tau$  des angeregten Zustandes eine natürliche Linienbreite  $\Delta\nu$  auf,

$$\Delta\nu = \frac{1}{2\pi\tau}. \quad (2.58)$$

Inelastische Stöße können zu einer Verkürzung der Lebensdauer  $\tau$  führen, wodurch die Linie eine zusätzliche Verbreiterung erfährt [Romalis 97]:

$$\Delta\nu_p \propto \sum_i \gamma_i P_i. \quad (2.59)$$

Effekt	Wirkungsquerschnitt
Rb-Rb Stöße	$\sigma(SZ; Rb - Rb) = 9 \cdot 10^{-18} \text{cm}^2$
Polarisation des Puffergases	$\sigma(SZ; Rb - N_2) = 10^{-22} \text{cm}^2$
Polarisation des Puffergases	$\sigma(SZ; Rb - He) = 9 \cdot 10^{-24} \text{cm}^2$
Spinrotation Rb-Xe Stöße	$\sigma(SZ; Rb - Rb) = 1,5 \cdot 10^{-19} \text{cm}^2$
Spinaustausch mit Xenon	$\sigma(SA; Rb - Xe) = 1,5 \cdot 10^{-20} \text{cm}^2$

Tabelle 2.1: Typische Wirkungsquerschnitte der Spinzerstörungsprozesse (SZ) und des Spinaustausches (SA) [Walker 97].

Hierbei ist  $\gamma_i$  der meist nur experimentell zugängliche *Druckverbreiterungskoeffizient* und  $P_i$  der Partialdruck des Gases  $i$ .

Um also einen größeren Teil der Laserenergie für das OP nutzbar zu machen, wird die Absorptionslinie durch einen Druck von hier ca. 7 bar auf etwa 0,5 nm verbreitert. Als Puffergas wird meist Helium verwendet, um *Spinzerstörungsprozesse* (SZ) der aufgebauten Rb-Polarisation zu minimieren. Die *Spinzerstörungsrate*  $\kappa_{SZ} = \langle \sigma_{SZ}(v) \rangle$  ist durch den Erwartungswert des Wirkungsquerschnitts für die Kollision zweier Stoßpartner mit der Geschwindigkeit  $v$  definiert. Sie beschreibt die Zerstörung der Rb-Polarisation durch Stöße mit anderen Molekülen (siehe Tabelle 2.3.1).

### 2.3.2 Spin-Austausch

Eine gewünschte Form der Zerstörung der Rb-Spinpolarisation ist der *Spin-austausch* (SA) (engl.: *Spin Exchange*) zwischen den Rb-Elektronen und dem Xenonkern über Hyperfeinkopplung. Das Prinzip des Spinaustausches wurde 1960 von Marie-Anne Bouchiat entdeckt und 17 Jahre später von Bruce C. Grover erstmals mit  $^{129}\text{Xe}$  nachgewiesen ( $P \leq 10\%$ ) [Bouchiat 60, Grover 78]. Es gibt zwei Mechanismen der Spinübertragung (siehe Abbildung 2.24): binäre Stöße von Rb- mit Xe-Atomen oder die Bildung von *van der Waals* (vdW)-*Molekülen* in Dreiteilchenstößen. Die Austauschrate  $\gamma_{SA}$  für den Spintransfer vom Rb-Elektron auf den Xenonkern ist gegeben durch [Driehuys 96]:

$$\gamma_{SA}(Xe - Rb) = [Rb] \cdot \left( \langle \sigma_{SA}(v) \rangle + \frac{\kappa_{He}}{[He]} \right), \quad (2.60)$$

wobei die Ratenkonstante für den Spinaustausch durch binäre Kollisionen,  $\langle \sigma_{SA}(v) \rangle$ , Werte im Bereich von  $0,6 \cdot 10^{-16} \text{cm}^3 \text{s}^{-1}$  bis  $3,7 \cdot 10^{-16} \text{cm}^3 \text{s}^{-1}$  annimmt

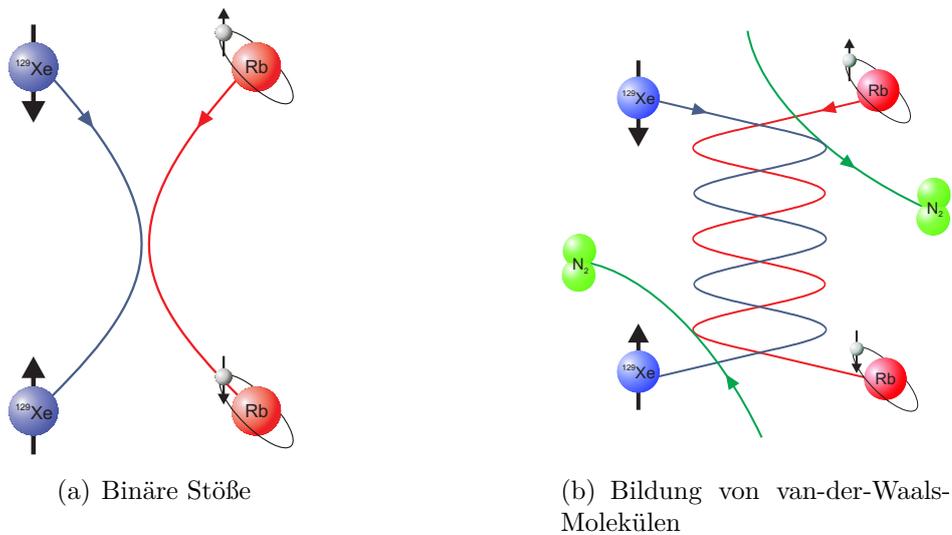


Abbildung 2.24: Schematische Darstellung der Mechanismen des Spintransfers von den Rb-Elektronen auf den  $^{129}\text{Xe}$ -Kern.

[Cates 92, Driehuys 96]. Das Analogon für die Bildung der vdW-Moleküle ist die Konstante  $\kappa_{He} = 1,7 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$  [Cates 92]. Die Terme in eckigen Klammern in Gleichung (2.60) bezeichnen die jeweilige Teilchendichte in amagat<sup>2</sup>. Welcher Prozess dominiert, hängt somit vom Gasdruck ab: Bei hohen Drücken von mehreren Bar, wie sie in dieser Arbeit verwendet werden, dominieren die einfachen Stöße zwischen Rb und  $^{129}\text{Xe}$ . Die entstehenden Rb-Xe-Komplexe sind mit Lebensdauern von ca. 1 ps sehr kurzlebig. Die Lebensdauer der vdW-Moleküle ist stark gasdruckabhängig, da sie nur bis zur nächsten  $\text{N}_2$ -Kollision existieren, so dass selbst bei lediglich 1,3 mbar ihre Lebensdauer nur  $0,1 \mu\text{s}$  beträgt. Weitere Details zu diesen Stoßprozessen sind in [Happer 84] beschrieben. Insgesamt beträgt aufgrund der zusätzlichen translatorischen Freiheitsgrade der Atome die Spintransfer-Wahrscheinlichkeit pro Rb-Atom ca. 0,07 [Driehuys 96].

Dennoch werden in modernen Experimenten Polarisierungen von über 65 % erzielt, indem die Gasmischung in der Apparatur zirkuliert [Knagge 04], durch extrem hohe Laserleistungen [Zook 02] oder durch niedrige Gasdrücke unter Gegenfluss der Gasmischung zum Laserlicht über eine lange optische Pumpregion zur Verbesserung der Spinaustauscheffizienz [Ruset 06]. Mit dem in dieser Arbeit verwendeten Aufbau (siehe Kapitel 3.2) werden Polarisationsgrade von

<sup>2</sup>1 amagat  $\cong$  Teilchendichte eines realen Gases bei Standardbedingungen ( $p_0 = 1013 \text{ mbar}$  und  $T = 273 \text{ K}$ )

maximal 17 % erreicht [Mühlbauer 07].

### 2.3.3 Relaxationsmechanismen

Das Ziel der Hyperpolarisation ist eine Ungleichgewichtsbesetzung der Kernspinniveaus. Diese Polarisation kehrt jedoch exponentiell mit einer Zeitkonstanten  $T_1$  in sein thermisches Gleichgewicht zurück.

$$P(t) = P_0 e^{-t/T_1}. \quad (2.61)$$

Für HP Gase tragen verschiedene Prozesse  $i$  additiv zur Relaxationsrate  $1/T_1$  bei:

$$\frac{1}{T_1^{\text{gesamt}}} = \sum_i \frac{1}{T_1^i}. \quad (2.62)$$

Für  $^{129}\text{Xe}$  können, wie in Kapitel 2.1 dargelegt, Effekte der Quadrupolwechselwirkung oder intramolekularer Kerndipolfelder vernachlässigt werden. Da es monoatomar auftritt, sind nur Mechanismen ausschlaggebend, die auf interatomare dipolare Wechselwirkungen, starke van-der-Waals-Kräfte, Kollisionen mit Oberflächen, Diffusion und Adsorption auf festen Materialien zurückzuführen sind [Schroilgen 78]. Die wichtigsten dieser Relaxationsprozesse werden demgemäß in den folgenden Abschnitten erörtert.

#### Stoß-induzierte Relaxation

**Oberflächenrelaxation:** Einer der dominanten Relaxationseffekte ist die *Oberflächenrelaxation*, d.h. die Zerstörung der Kernspinpolarisation durch Stöße der  $^{129}\text{Xe}$ -Atome z.B. mit den Wänden der gläsernen Pumpzelle (siehe Kapitel 3.2). Bei der Kollision wird das Xenon ad- oder absorbiert und kann durch Wechselwirkungen mit der Glasoberfläche relaxieren. Dabei wird angenommen, dass die Polarisation erst nach mehreren Wandkollisionen verloren geht [Baumer 06a]. Für eine zylindrische Pumpzellegeometrie, wie sie auch im Rahmen dieser Arbeit Verwendung findet, wächst bei niedrigen Drücken nach [Fujiwara 01] die  $T_1$ -Relaxationszeit mit dem Quadrat des Zellendurchmessers, d.h. Zellen mit möglichst geringem Oberflächen-zu-Volumen Verhältnis  $O/V$

erhalten die Polarisierung am längsten. Nach [Driehuys 95] gilt:

$$\frac{1}{T_{1\text{Oberfl.}}} = \frac{1}{\eta} \frac{O}{V}. \quad (2.63)$$

Der materialspezifische Koeffizient  $\eta$  ist dabei sowohl temperatur- als auch magnetfeldabhängig. Eine Verlängerung der Relaxationszeit kann durch Pumpzell-Beschichtungen erreicht werden, durch welche der Kontakt mit den paramagnetischen Bestandteilen des Glases verringert wird. Mit Silikaten wie Surfasil<sup>TM</sup> (Pierce Chemical Lab.) konnten beispielsweise Erhöhungen der  $T_1$ -Zeit von 15 % erreicht werden [Baumer 06a]. In [Rich 02] wird sogar von  $T_1$ -Zeiten von bis zu 840 h durch eine Rb-Beschichtung berichtet. Weitere Materialien wurden in [Breeze 99, Moudrakovski 01] geprüft. Für HP  $^3\text{He}$  wurde gezeigt, dass die Oberflächenrelaxation für Aluminosilikatgläser durch ferromagnetische Verunreinigungen dominiert wird und durch Entmagnetisierung der Pumpzelle soweit reduziert werden kann, dass durchschnittliche  $T_1$ -Relaxationszeiten von 150 h beobachtet werden konnten [Schmiedeskamp 06a, Schmiedeskamp 06b]. Für  $^{129}\text{Xe}$  in einer Quarzzelle wurde von [Chann 02] eine  $T_1$ -Zeit von 3 h gemessen.

**Sauerstoff-induzierte Relaxation:** Die Rate der *Sauerstoff-induzierten Relaxation* wurde durch [Jameson 88] für  $^{129}\text{Xe}$ -Gas bei Raumtemperatur und einem Partialdruck  $p_{\text{O}_2}$  des paramagnetischen Sauerstoffs empirisch bestimmt:

$$\frac{1}{T_1^{\text{O}_2}} = \frac{p_{\text{O}_2}}{2,80 \text{ bar}}. \quad (2.64)$$

In Luft ergibt sich so beispielsweise  $T_1 \approx 13 \text{ s}$ . Ursache dieses Effekts, der  $T_1$  um Größenordnungen verkürzen kann, ist die dominierende intermolekulare Dipol-Dipol-Kopplung von  $^{129}\text{Xe}$ -Kern- und Elektronenspin des  $\text{O}_2$ -Moleküls [Pfeffer 95]. In der medizinischen MRI wird die Veränderung der  $T_1$ -Zeit des Blutes mit der Sauerstoffanreicherung zur Diagnostik ausgenutzt (z.B. *BOLD* (engl.: *Blood Oxygen Level Dependency*)). In zahlreichen Studien wurde die genaue Abhängigkeit zwischen der  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeit und dem Oxygenierungsgrad untersucht, welche im Wesentlichen auf den Paramagnetismus von Deoxyhämoglobin zurückzuführen ist [Albert 94, Bifone 96, Wolber 00].

**Relaxation durch  $^{129}\text{Xe}$ - $^{129}\text{Xe}$ -Stöße:** Bei Stößen von Xenon-Atomen untereinander müssen zwei Wechselwirkungen berücksichtigt werden: die dipolare sowie die Spinrotationskopplung.

Die *dipolare Relaxation* nimmt proportional mit der Zeit zwischen zwei Kollisionen zu, welche für Gase typischerweise sehr lang ist und einige Stunden betragen kann. Überdies ist die dipolare Kopplung äußerst kurzreichweitig, da sie mit der sechsten Potenz des Abstands der Kerne abnimmt, und kann deswegen für die im Rahmen dieser Arbeit geltenden Bedingungen vernachlässigt werden.

Dies gilt nicht für die *Relaxation durch Spinrotationskopplung* [Spiess 71]. Beim  $^{129}\text{Xe}$ - $^{129}\text{Xe}$ -Stoß können sich van der Waals-Moleküle bilden, deren Drehmoment mit dem Xenon-Kernspin koppelt. Dabei gilt nach [Chann 02] für reines Xenongas bei einer Dichte  $[^{129}\text{Xe}]$  (in amagat) die experimentell bestimmte Relation:

$$\frac{1}{T_1^{SR}} = 6,7 \cdot 10^{-5} \frac{[^{129}\text{Xe}]}{\text{amagat}}. \quad (2.65)$$

Bei den in dieser Arbeit vorliegenden Bedingungen ist die Relaxationsrate der Spinrotation durch eine Konstante gegeben,

$$\frac{1}{T_1^{SR}} = \frac{1}{4,1 \text{ h}}. \quad (2.66)$$

### Relaxation durch Magnetfeldgradienten

Einen wesentlichen Einfluss auf die Relaxation hat auch die Diffusion der Xenon-Spins in einem Magnetfeldgradienten. Etwaige Magnetfeldinhomogenitäten können nach [Cates 88] als zusätzliches transversales Feld  $\vec{B}_\perp$  betrachtet werden, wodurch sich die Orientierung der magnetischen Momente ändert. Die Polarisation nimmt durch die induzierten Spinflips dann in Abhängigkeit der Diffusion  $D = \text{konst.}/p$  bzw. des Druckes  $p$  und der Stärke des Gradienten  $\nabla B_\perp$  im Hauptmagnetfeld  $B_0$  ab [Scheerer 65]:

$$\frac{1}{T_1^{\text{Grad}}} = D \frac{|\nabla B_\perp|^2}{B_0^2} = \frac{\text{konst.}}{p} \frac{|\nabla B_x|^2 + |\nabla B_y|^2}{B_0^2}, \quad (2.67)$$

wobei diese Formel nur für ausreichend hohe Drücke und Magnetfelder  $B_0$  gilt. Für ein Gefäß des Radius  $r$  und einer Larmorfrequenz  $\omega_0 = \gamma B_0$  muss gelten  $\omega_0 r^2 / D \gg 1$  [Cates 88].

**Relaxation durch Anisotropie der chemischen Verschiebung**

Zusätzliche Relaxationsterme treten auf, wenn die Abschirmung des Kerns durch die Elektronenhülle nicht symmetrisch ist und durch die isotropen Bewegungen nicht ausgemittelt werden können. Man spricht hierbei von der *Anisotropie der chemischen Verschiebung* oder englisch *Chemical Shift Anisotropy (CSA)*. Sie ist vor allem im Festkörper zu beobachten, in Flüssigkeiten ist sie magnetfeldabhängig [Spiess 71]. In [Moudrakovski 01] wurde zwar eine CSA-bedingte Feldabhängigkeit der Relaxationsrate von Xenongas bei sehr hohen Drücken beobachtet, diese ist aber für die hier vorliegenden Gasdrücke von weniger als 20 amagat nicht von Bedeutung.

## 2.4 Biophysikalische und chemische Eigenschaften von $^{129}\text{Xe}$

In diesem Kapitel sollen die wichtigsten Eigenschaften des reinen gasförmigen Xenons sowie des gelösten Xenons dargestellt werden. Dabei werden zunächst allgemeine Charakteristika beschrieben (Abschnitt 2.4.1). Im Anschluss wird auf die Löslichkeit von Xenon eingegangen (Abschnitt 2.4.2), bevor in (Abschnitt 2.4.3) die chemischen Verschiebungseigenschaften erörtert werden.

### 2.4.1 Allgemeine Eigenschaften von Xenon

Xenon (von griechisch: *xenos* = fremd) ist ein monoatomares Edelgas, das zu 0,087 ppm in der Atmosphäre vorkommt. Es hat die Ordnungszahl 54, Elektronenkonfiguration  $[\text{Kr}] 4d105s25p6$  und eine Atommasse von  $A = (131,29 \pm 3)$ . Neun stabile Isotope<sup>3</sup> und zwei radioaktive Isotope<sup>4</sup> sind bekannt. Die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit sind  $^{129}\text{Xe}$  (26,44 %) und Xenon-131 (21,29 %) [Römpf 99]. Ersteres lässt sich - mit nicht unerheblichem Kostenaufwand - auf bis zu 80 % anreichern. Xenon ist unpolar und zwischen den Atomen existieren nur schwache van der Waals-Wechselwirkungen.

In Abbildung (2.25) ist das Phasendiagramm von Xenon gezeigt [NIST 07].

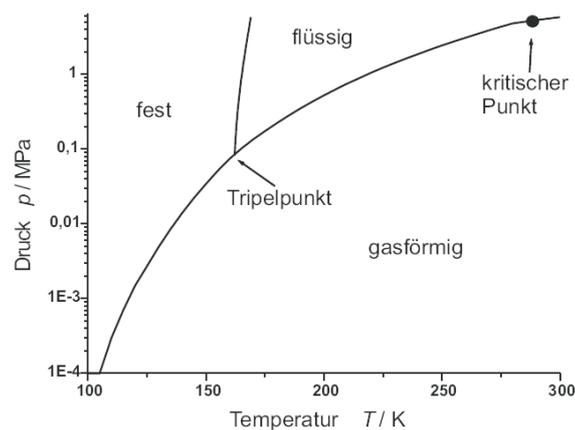


Abbildung 2.25: Phasendiagramm von Xenon mit Tripelpunkt bei (161,3 K, 81,6 MPa) und kritischem Punkt bei (289,7 K, 5,83 MPa) [NIST 07].

<sup>3</sup> $A = 124, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 136$

<sup>4</sup> $A = 127, 133$

Unter Normalbedingungen liegt Xenon als Gas vor. Aufgrund des hohen Siedepunktes bei 165,1 K und 0,1 MPa und des Schmelzpunktes bei 161 K und 0,1 MPa kann Xenon einfach in den flüssigen Zustand überführt oder mittels flüssigen Stickstoffs (77,35 K) ausgefroren werden. Dies ermöglicht eine problemlose Trennung des Xenons von Gasen wie Helium und Stickstoff, welche im Zuge der Hyperpolarisation dem Xenongas zugemischt werden müssen (siehe Kapitel 2.3). Infolge der abgeschlossenen äußeren Elektronenschalen ist die chemische Reaktionsfähigkeit von Xenon sehr gering. Es wird daher oftmals als „chemisch inert“ bezeichnet, obwohl es als reaktivstes Edelgas einige isolierbare Verbindungen eingehen kann. Insbesondere mit Sauerstoff, Fluor und auch Stickstoff sind Verbindungen möglich [Bartlett 62, Hoppe 62]. Des Weiteren verleiht die große und daher leicht polarisierbare Elektronenhülle Xenon einen lipophilen Charakter [Clever 79].

In der Medizin wird Xenongas als Anästhetikum verwendet, wobei der genaue Mechanismus dieses Effekts noch immer nicht gänzlich verstanden ist. Von großem Vorteile für die physiologische Anwendung sind die Tatsachen, dass Xenon im Körper keine stabilen Verbindungen eingeht [Lynch 00], die Biodistribution wohlbekannt ist und verschiedene pharmakokinetische Modelle für die *in-vivo* Aufnahme von HP  $^{129}\text{Xe}$  bereits aufgestellt worden sind [Peled 96, Martin 97]. Im Gegensatz zu konventionellen Kontrastmitteln wie Gd-DTPA (engl.: Gadolinium-diethylenetriamine Pentaacetic Acid) kann Xenon aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft und seines geringen Atomdurchmesser von 4,42 Å Körpermembranen wie die Blut-Hirn-Schranke oder die Blut-Gas-Schranke der Lunge passieren. Dies macht gelöstes HP  $^{129}\text{Xe}$  zu einem interessanten Kandidaten als Kontrastmittel für spektroskopische wie auch bildgebende Anwendungen. Zu berücksichtigen sind bei dem Timing solcher Experimente die unterschiedlichen  $T_1$ -Relaxationszeiten des  $^{129}\text{Xe}$  in verschiedenen Trägersubstanzen, welche im Bereich von 20 – 100 s liegen [Goodson 99] und in dieser Arbeit für biorelevante Flüssigkeiten bestimmt wurden (siehe Kapitel 4).

### 2.4.2 Löslichkeit von Xenon

Die Löslichkeit von Xenon in einem bestimmten Lösungsmittel ist sowohl temperatur- als auch druckabhängig. Sie ist besonders groß für organische und nichtpolare Lösungsmittel. Die Ostwald-Koeffizienten von Xenon in di-

versen Lösungsmitteln sind in Tabelle (A) angegeben. Darin wird auch die starke Lipophilie des Xenons verdeutlicht. In Kapitel 4 werden die Ergebnisse der Messungen zu den relativen Lösungsvermögen verschiedener biorelevanter Flüssigkeiten vorgestellt. Die gute Löslichkeit in Lipiden ist außerdem ein wahrscheinlicher Grund für die anästhetische Wirkung von Xenon. Da Edelgase ladungsneutral, nichtpolar und hydrophob sind, besteht nur eine geringe Löslichkeit in Wasser, so dass unpolare Umgebungen wie Lipide bevorzugt werden. Deshalb kann Xenon auch in Phospholipidmembranen eindringen, wie in [Baumer 06a] am Beispiel der Phospholipide DHPC/DMPC gezeigt wurde.

### 2.4.3 Chemische Verschiebung von $^{129}\text{Xe}$

Die starke Polarisierbarkeit der großen Elektronenwolke des  $^{129}\text{Xe}$  ist nicht nur für den lipophilen Charakter des Edelgases verantwortlich, sie hat auch eine hohe Sensitivität auf die chemische und physikalische Umgebung zur Folge. Daraus resultiert eine breite Verteilung der chemischen Verschiebung  $\delta$  des  $^{129}\text{Xe}$ , welche von 0 ppm in Gasen über 300 ppm in Lösungen bis hin zu 7500 ppm in chemischen Verbindungen reicht (siehe Abbildung 2.26). Typische Verschiebungen für die spektroskopisch wichtigsten Kerne  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  liegen im Vergleich dazu bei maximal 12 ppm bzw. 250 ppm [Goodson 02]. Wie in Kapitel 2.1 dargelegt, wird zur Festlegung der chemischen Verschiebung eine Referenz benötigt. In der NMR-Spektroskopie wird dabei für  $^{129}\text{Xe}$  oft  $\text{XeOF}_4$  als Standard verwendet. Als interne Referenz dient wie auch in dieser Arbeit das Signal des freien  $^{129}\text{Xe}$ -Gases bei dem jeweils vorherrschenden Druck oder nach Extrapolation auf die Dichte Null. Nach [Jameson 73, Baumer 03] ergibt sich die chemische Verschiebung in der Gasphase in Abhängigkeit der Xenondichte  $\rho$  (in amagat) zu

$$\frac{\delta_{\text{Gas}}}{\text{ppm}} = \sigma_1\rho + \sigma_2\rho^2 + \sigma_3\rho^3 + \sigma_4\rho^4 + \sigma_5\rho^5 \quad (2.68)$$

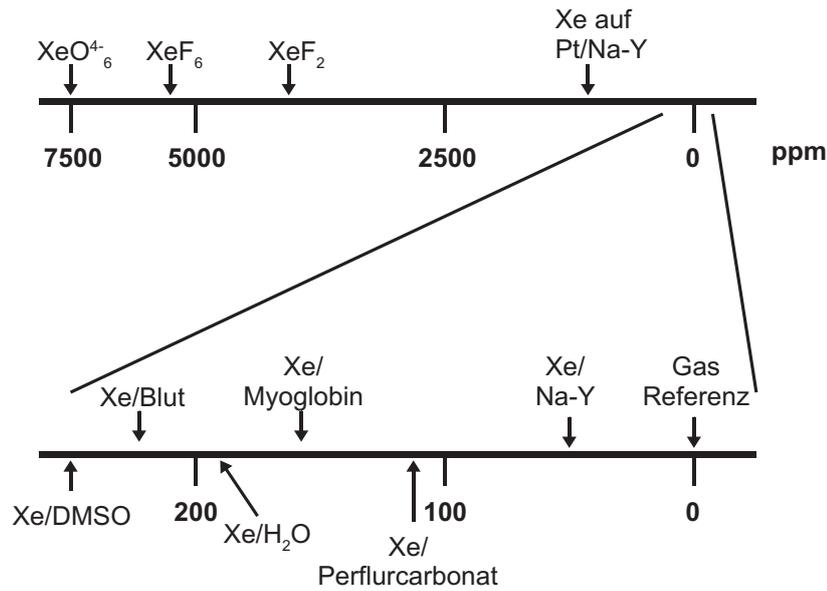


Abbildung 2.26: Breite der chemischen Verschiebung von  $^{129}\text{Xe}$  in Lösung und Festkörpern relativ zu freiem  $^{129}\text{Xe}$ -Gas in unendlicher Verdünnung [Pietraß 95].

mit

$$\sigma_1 = (+0,509 \pm 0,030) \frac{\text{ppm}}{\text{amagat}}, \quad (2.69)$$

$$\sigma_2 = (+0,989 \pm 0,050) \cdot 10^{-3} \frac{\text{ppm}}{\text{amagat}}, \quad (2.70)$$

$$\sigma_3 = (-0,178 \pm 0,015) \cdot 10^{-4} \frac{\text{ppm}}{\text{amagat}}, \quad (2.71)$$

$$\sigma_4 = (+0,653 \pm 0,010) \cdot 10^{-7} \frac{\text{ppm}}{\text{amagat}}, \quad (2.72)$$

$$\sigma_5 = (-0,700 \pm 0,010) \cdot 10^{-10} \frac{\text{ppm}}{\text{amagat}}. \quad (2.73)$$

Bis zu 30 – 40 amagat verhält sich Xenon wie ein ideales Gas, und bis zu 100 amagat (ca. 55 bar) müssen in erster Näherung nur Terme bis zur ersten Ordnung berücksichtigt werden. Es ist unter typischen Bedingungen somit ein lineares Verhalten der chemischen Verschiebung von der  $^{129}\text{Xe}$ -Dichte zu beobachten, welche im Wesentlichen auf binäre Stöße zwischen den  $^{129}\text{Xe}$ -Atomen zurückzuführen ist. Erst im Bereich sehr hoher Drücke, in dem Dreiteilchenstöße relevant sind, sind Terme höherer Ordnung nicht mehr vernachlässigbar.

Für die chemische Verschiebung in Lösung gilt laut [Stengle 81] bei Vernachlässigung der Xenon-Xenon-Wechselwirkungen folgender Zusammenhang:

$$\delta_{\text{Lösung}} = \delta_A + \delta_{iD} + \delta_{pD} + \delta_{dis} + \delta_{rep}. \quad (2.74)$$

Es gehen hierbei mit  $\delta_A$  die magnetische Anisotropie und mit  $\delta_{iD}$  und  $\delta_{pD}$  die induzierten bzw. permanenten Dipole des Lösungsmittels ein, sowie mit  $\delta_{dis}$  und  $\delta_{rep}$  die dispersiven und repulsiven Anteile der van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen Xenon und Lösungsmittel. Hieraus ergeben sich für jedes Lösungsmittel unterschiedliche Werte für die chemische Verschiebung des  $^{129}\text{Xe}$ , deren einzelne Anteile jedoch nicht bekannt sind.



# Kapitel 3

## Experimenteller Aufbau

Ziel dieser Arbeit waren

1. der systematische Vergleich verschiedener Trägerflüssigkeiten für hyperpolarisiertes (HP) Xenon-129 im Hinblick auf eine Anwendung im Bereich der medizinischen MRI,
2. der Aufbau bzw. die Optimierung der dazu notwendigen Apparaturen,
3. erste spektroskopische sowie bildgebende *in-vitro* Messungen an Phantomen zur Simulation von *in-vivo* Perfusion und Ventilation der Lunge.

Es werden dazu in diesem Kapitel zunächst der verwendete Aufbau beschrieben (Kapitel 3), bevor in den folgenden Kapiteln Messungen an gelöstem Xenon (Kapitel 4-5) und an dem aus der Lösung wieder ausgegasten Xenon (Kapitel 6) erörtert werden.

Im Folgenden wird zuerst das Spektrometersystem beschrieben, wobei insbesondere auf das im Rahmen dieser Arbeit integrierte neue Gradientensystem eingegangen wird. In 3.2 wird der Aufbau des verwendeten Polarisators spezifiziert. Im letzten Teil dieses Kapitels wird dann die Apparatur zur Lösung des HP  $^{129}\text{Xe}$  („Xenonizer“) und die Messungen zu dessen Optimierung detailliert dargelegt.

### 3.1 Das Spektrometersystem

Das NMR-Spektrometer muss im Wesentlichen drei Aufgaben erfüllen: (i) die Magnetisierung des Kernspins nicht hyperpolarisierter Proben mit Hilfe eines

starken Magnetfeldes (siehe Kapitel 2.3), (ii) Anregung der Spin-Polarisation mit Hilfe eines RF-Pulses, um eine transversale Kernmagnetisierung zu erzeugen, und (iii) Detektion der schwachen, durch die Präzession der Transversalmagnetisierung induzierten Wechselströme. Das in dieser Arbeit verwendete Gesamtsystem, inklusive des Polarisator und des Xenonizers, ist in Abbildung (3.1) illustriert.

Die erste Spektrometerfunktion wird durch einen  $4,7\text{ T}^1$  starken Solenoidma-

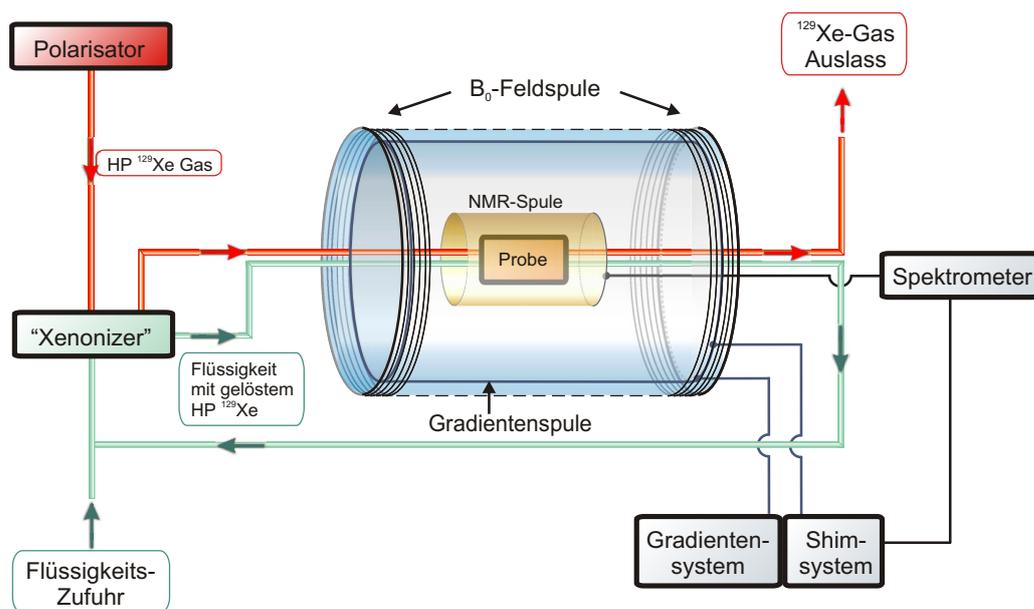


Abbildung 3.1: Schema des gesamten Spektrometersystems, einschließlich des Polarisators und des Xenonizers.

gneten (Magnex Scientific Ltd., UK) mit einer Bohrung von  $\varnothing = 20\text{ cm}$  erfüllt. Für die Bildgebung wurde er in dieser Arbeit mit einem neuen Gradientensystem ausgestattet (siehe Kapitel 3.1.1), mit welchem auch die linearen Shims eingestellt werden können. *Shimmen* (engl: to shim - ausgleichen) dient dem Ausgleich von Magnetfeldinhomogenitäten mit Hilfe separater Spulen. Für die Anpassung von Magnetfeldern höherer Ordnung steht ein Shimsystem (Resistive Shim Systems MXA-18-0 V1, MXA-18-R V1, Resonance Instruments Inc., Billerica, USA) zur Verfügung.

Die RF-Einstrahlung erfolgt mittels neuer Litzcage-Spulen, welche gleichzeitig als Empfänger des Signals dienen. Für die Messungen standen eine  $^1\text{H}/^{129}\text{Xe}$

<sup>1</sup> $4,7\text{ T} \cong 200\text{ MHz}$  Resonanzfrequenz für  $^1\text{H}$  bzw.  $55,6\text{ MHz}$  für  $^{129}\text{Xe}$

doppelresonante RF-Spule zur Verfügung, dessen Xenonkanal auch auf die  $^{13}\text{C}$ -Resonanzfrequenz abgestimmt werden kann, sowie eine Spule zur Detektion von  $^3\text{He}$ -Frequenzen. Eine detaillierte Beschreibung sowie die Kalibrationsmessungen sind in Unterabschnitt 3.1.2 zu finden.

Die Steuereinheit und das eigentliche Spektrometer ist eine Maran DRX Konsole (Oxford Instruments, Oxfordshire, UK), welche über selbst entwickelte Software in einer Matlab-Umgebung (MathWorks Inc., Natick, USA) angesprochen wird.

### 3.1.1 Implementierung des neuen Gradientensystems

Teil dieser Arbeit war die Integrierung des Gradientensystems der Firma Magnex, Typ „SGRAG 195/120/S“, welches an Verstärker der Firma Copley Controls Corp. (Canton, USA) angeschlossen wurde und eine maximale Stärke von  $2,0\text{ T/m/A} \pm 5\%$  hat. Es hat einen Innendurchmesser von 120 mm und zusätzliche Spulen, um lineare Shim-Magnetfelder einstellen zu können.

#### Änderungen des Shimsystems

Die Stromstärken der Shim-Magnetfelder werden mit Hilfe eines MatLab-Programms gesetzt. Eine Umstellung der Ansteuerung der linearen Felder (X, Y, Z) vom Shimsystem auf die Offsets des neuen Gradientensystems wurde durchgeführt.

#### Eichung der Gradientenstärke

Die Stärke der Gradienten wurde mit Hilfe selbst entwickelter Programme (siehe Anhang B.1) geeicht. Dazu wurden MR-Bilder einer zylindrischen Probe aufgenommen, welche mit  $\text{H}_2\text{O}$  (versetzt mit Kupfersulfat  $\text{CuSO}_4$  zur Verkürzung der  $T_1$ -Zeit) gefüllt war und in der RF-Spule zentriert wurde. Sie hatte einen Durchmesser von 6,5 mm sowie eine Länge von 11,0 mm. Exemplarisch sind in Abbildung (3.2) ein Bild in YX-Projektion (a) und eines in YZ-Projektion (b) dargestellt. Die Gradientenstärke wurde schrittweise erhöht und die jeweilig dargestellte Größe der Probe gemessen. Dies wurde für alle möglichen Kombinationen von Auslese- und Phasenrichtungen durchgeführt

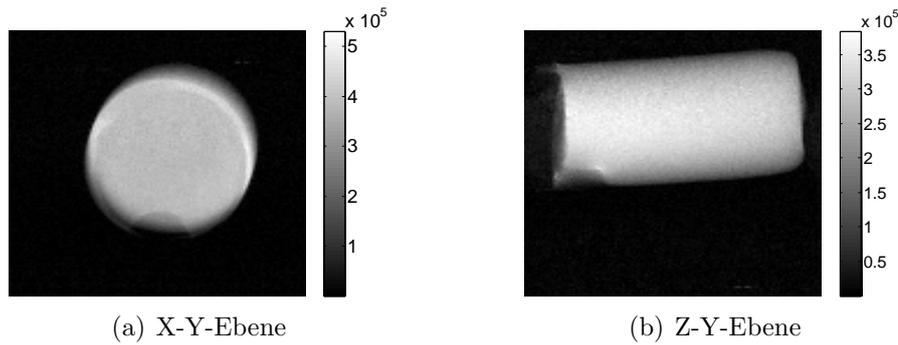


Abbildung 3.2: MR-Bilder der verwendeten Zylinderprobe in (a) YX- und (b) YZ-Projektion. In beiden Darstellungen ist ein kleiner Luftpneinschluss erkennbar. (a): FOV:  $(11 \times 11)$  mm bei  $(128 \times 128)$  Px. (b): FOV:  $(13 \times 13)$  mm bei  $(128 \times 128)$  Px. Jeweils 4 Scans, Repititionszeit  $t_R = 500$  ms.

und mit Hilfe linearer Fits folgende Eichung bestimmt:

$$G_X / \frac{T}{m} = (5,05 \pm 0,01) \cdot 10^{-6} \cdot \text{Maran} - \text{Skala} \quad (3.1)$$

$$G_Y / \frac{T}{m} = (4,86 \pm 0,01) \cdot 10^{-6} \cdot \text{Maran} - \text{Skala} \quad (3.2)$$

$$G_Z / \frac{T}{m} = (5,72 \pm 0,01) \cdot 10^{-6} \cdot \text{Maran} - \text{Skala} \quad (3.3)$$

Die angegebenen Abweichungen sind die sich aus dem Fit fortplanzenden Fehler. Eine Verifizierung mit Hilfe des Resonance Instruments (RI) Programms „IMAGESET“ wurde erfolgreich vorgenommen. (Aufgetretene Abweichungen von  $< 4\%$  sind auf die schlechtere Statistik des RI-Programms zurückzuführen.)

### 3.1.2 Test und Kalibration der neuen RF-Spulen

Die für diese Arbeit zur Verfügung stehenden RF-Spulen (Litzcage Imaging Module DSI-1199 & DSI-1200, Doty Scientific Inc., Columbia, USA) sind in der sogenannten *Litzcage* Bauart konstruiert und in Plastikrahmen eingefasst (siehe Abbildung 3.3). Sie bestehen sowohl aus parallel geschalteten Leiterelementen mit isolierten Überschneidungen als auch aus kapazitiv segmentierten Phasenverschiebern, wodurch ein symmetrisierendes Netzwerk für besondere  $B_1$ -Homogenität, SNR und einfache Abstimmung für verschiedenste Proben entsteht. Es wird eine zirkulare Polarisation wie bei herkömmlichen *Birdcage*-

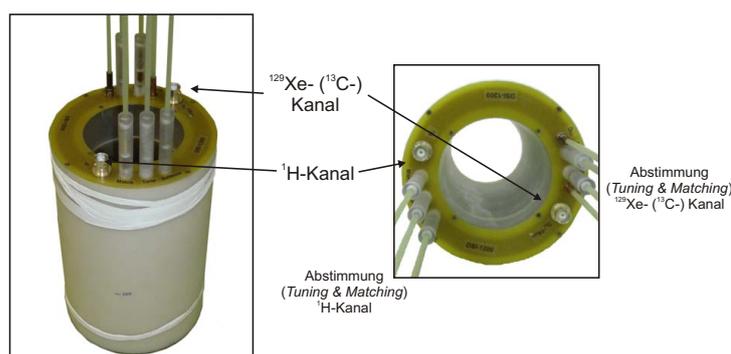


Abbildung 3.3: Litzcage RF-Spulen.

Spulen ermöglicht. Aufgrund des Innendurchmessers von 72 mm und des RF-Fensters von 58 mm Länge sind Versuche mit großen Proben bis hin zu Kleintieren möglich. Durch kleine Proben wird hingegen leider durch einen zu geringen Füllfaktor eine optimale Abstimmung verhindert. Neben der  $^1\text{H}/^{129}\text{Xe}(^{13}\text{C})$ -doppelresonanten Spule wurde der Vollständigkeit wegen auch die Spule für  $^3\text{He}$ -Frequenzen getestet.

Die  $^1\text{H}$ -,  $^{129}\text{Xe}$ - und  $^3\text{He}$ -Kanäle der neuen Spulen wurden überprüft, indem Spektren aufgenommen wurden und die erreichbare spektrale Breite ermittelt wurde. Des Weiteren wurde eine Kalibration der entsprechenden Flipwinkel durch Variation der Pulsdauer vorgenommen. Alle Messungen wurden bei einer Anregungsamplitude von 36 % der Maximalamplitude ( $RFA0 = 36$ ) durchgeführt.

## H-1

Der Protonenkanal wurde mittels der bereits für die Gradienteneichung verwendeten Probe geeicht. Es wurde eine Halbwertsbreite des Spektrumpeaks von 30 Hz ermittelt. In Abbildung (3.4)(a) ist das gemessene Flipwinkelspektrum zu sehen.

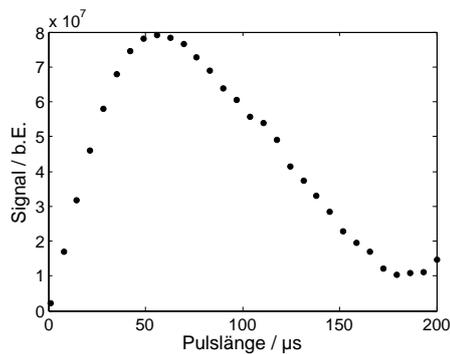
## Xenon-129

Für die Tests des Xenon-Kanals wurde ein Polyurethan (PU)-Schlauch (FESTO KG, Esslingen, Deutschland) mit einem äußeren Durchmesser von 8 mm (entsprechend eines Innendurchmessers von 5,9 mm) in der RF-Spule zentriert. Es

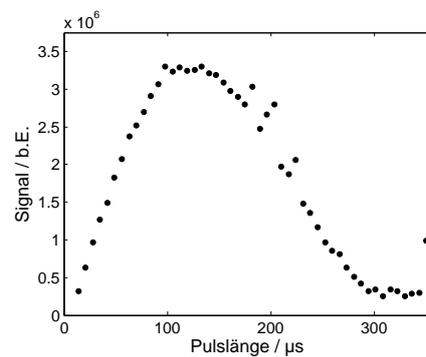
wurden ein Peak mit 7,5 Hz Halbwertsbreite sowie die in Abbildung (3.4)(b) gezeigte Flipwinkelkalibration gemessen.

### Helium-3

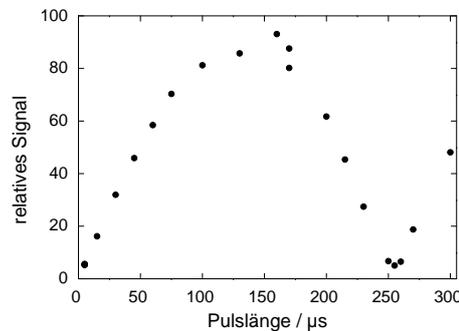
Die Helium-Spule wurde mit Hilfe einer Kugel (Durchmesser: 15 mm) vermessen, in welche durch eine Kappilare das HP  $^3\text{He}$  zugeführt werden kann. Die Peakbreite betrug ca. 40 Hz. Die Flipwinkeleichung ist in Abbildung (3.4)(c) dargestellt.



(a) H-1



(b) Xe-129



(c) He-3

Abbildung 3.4: Flipwinkel-Kalibration für (a) H-1, (b) Xenon-129 und (c) Helium-3.

### 3.1.3 Überprüfung des Setups

Es wurde eine allgemeine Überprüfung des Setups durchgeführt. Dabei seien hier exemplarisch die Messung der  $T_1$ -Relaxationszeit einer im batch-Mode (siehe Abschnitt 3.2) hergestellten Xenon-Probe sowie eines MR-Bildes zur

Abschätzung der erreichbaren Auflösung erwähnt.

In [Mühlbauer 07] wurde für  $^{129}\text{Xe}$  bei 2,5 bar  $T_1^{batch} \approx 98$  min gemessen. Einen Vergleichswert liefert eine Messung bei 0,5 bar und  $T_1^{batch} = (64 \pm 2)$  min. Da die  $T_1$ -Zeit druckabhängig ist (vgl. 2.3.3), liegt dieser Wert im erwarteten Bereich. Um die Qualität der Bildgebung mit dem neuen System zu überprüfen, wurde eine handelsübliche Tomate vermessen (siehe Abbildung 3.5). Sie hatte einen Durchmesser von 42–45 mm und wurde zwischen zwei Halterungen geklemmt, um sie zentrieren zu können.

Die errechnete Auflösung ohne Zerofilling oder Filter betrug  $\approx 200 \mu\text{m}/\text{Px}$ .

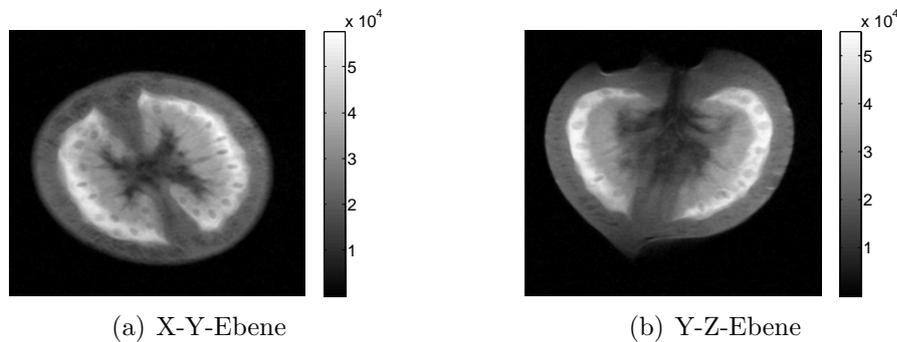


Abbildung 3.5: MR-Bilder einer Tomate: ca. 0,03 mm Slices (a) in X-Y-Ebene sowie in (b) Y-Z-Ebene, jeweils  $(512 \times 512)$  Px-Ausschnitte; FOV: ca.  $(120 \times 120)$  mm bei  $(512 \times 512)$  Px Aufnahmepunkten, mit einfachem Zerofilling und Gaußfilter; 4 Scans, Repititionszeit  $TR = 500$  ms. In (b) sind deutlich die Druckstellen der Halterung zu erkennen.

## 3.2 Der Polarisator

In Kapitel 2.3 wurde der physikalische Prozess der Hyperpolarisation mittels optischen Spinaustauschpumpens (SEOP) erläutert. Mit Hilfe des am Forschungszentrum Jülich gebauten Polarisators [Shah 00] konnte Xenon-129 in dieser Arbeit hyperpolarisiert werden. Er ist schematisch in Abbildung (3.6) dargestellt. Seine wichtigsten Bestandteile, die Gaszufuhr, das optische Pumpvolumen, das Lasersystem mit dem optischen Spektrometer sowie die zwei verschiedenen Betriebsarten (batch Modus oder kontinuierlicher Betrieb) werden im Folgenden detailliert erklärt.

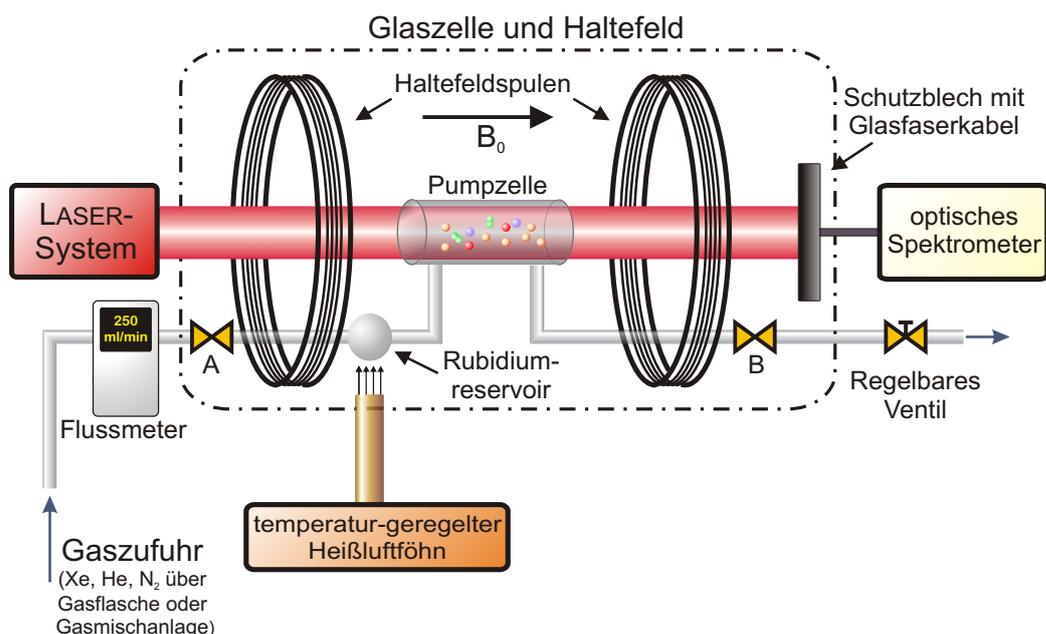


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung des  $^{129}\text{Xe}$ -Polarisators.

### 3.2.1 Gaszufuhr

Für die Hyperpolarisation (oft kurz als „Polarisation“ bezeichnet) des Xenons wird eine Beimischung von Stickstoff und Helium benötigt. Das  $\text{N}_2$  dient der Veränderung der Relaxationswahrscheinlichkeiten der angeregten Rb-Zustände sowie dem Strahlungseinfang, während das He für die notwendige Druckverbreiterung der Resonanzlinie sorgt (siehe Kapitel 2.3.1). Insgesamt wird stets ein Arbeitsdruck von 7 bar Überdruck eingestellt. Der für die Polarisation optimale Gasfluss von 250 ml/min [Mühlbauer 07] wird mit einem Nadelventil am Gasauslass reguliert und mit Hilfe eines digitalen Flussmeters (Mass Flowmeter Model GFM171, Aalborg Instruments & Controls, Inc., Orangeburg, USA) überwacht. Die eingesetzten Gasanteile können variieren: Es gibt die Möglichkeit, fertige Gasmischungen oder eine Gasmischanlage [Zänker 07] zu verwenden, mit welcher die Anteile frei gewählt werden können. Für diese Arbeit standen zwei Mischungen (Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland) zur Verfügung mit einem Mischungsverhältnis von 1 %  $\text{Xe}^2$ , 9 %  $\text{N}_2$ , 90 % He bzw. 4 % Xe, 9 %  $\text{N}_2$ , 87 % He (alle Angaben in Volumen-%). In

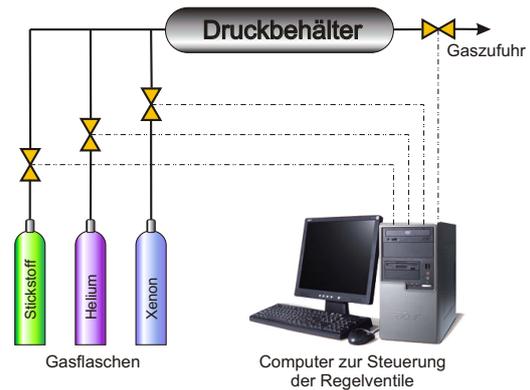
<sup>2</sup>Es wurde stets mit Xenongas mit dem natürlichen Isotopenanteil von nur 26,44 %  $^{129}\text{Xe}$  gearbeitet.

[Mühlbauer 07] wurde ermittelt, dass eine Erhöhung der Xenonkonzentration ab einem Anteil von 2 – 4% zu keinem entscheidenden Signalgewinn mehr führt. Da hier ein Signalverlust um einen Faktor von ca. 2,1 bei Verwendung von 1% Xe gegenüber 4% Xe festgestellt wurde, kam als fertige Gasmischung nur letztere zum Einsatz.

Die Gasmischanlage, die in Abbildung (3.7) gezeigt ist, besteht aus fünf di-



(a) Foto der Gasmischanlage



(b) Skizze der Gasmischanlage

Abbildung 3.7: (a) Foto der Gasmischanlage zur Erzeugung unterschiedlicher Gasmischungen. (b) Schematischer Aufbau der Gasmischanlage.

gitalen Reglern (Bronkhorst Mättig GmbH, Unna, Deutschland), welche über ein PC-Programm gesteuert werden können, wodurch der Gasfluss und somit die Gasanteile reguliert werden. In dieser Arbeit wurde stets ein Verhältnis von 4% Xe, 9% N<sub>2</sub>, 87% He, entsprechend der verwendeten Gasflaschenmischung, eingestellt.

### 3.2.2 Lasersystem und optisches Spektrometer

Das optische Pumpen basiert auf dem Drehimpulsübertrag von zirkular polarisiertem Licht auf Rubidiumelektronen (siehe Kapitel 2.3.1). Das dazu verwendete Laserlicht wird durch einen Halbleiterdiodenlaser erzeugt und mit Hilfe einer optischen Einheit zirkular polarisiert. Der Laser besteht aus zwei faseroptisch gekoppelten Laserdioden (FAP, engl.: Fiber Array Packed; Duo FAP LX Scientific, Coherent GmbH, Dieburg, Deutschland) mit einer Gesamtleistung von 60 W und einer spektralen Linienbreite von 2,5 nm (HWB). Durch

Regulation der Diodentemperaturen kann die Wellenlänge des Laserlichts verstimmt werden, wobei eine Erhöhung um  $1\text{ }^\circ\text{C}$  eine Verschiebung von  $0,28\text{ nm}$ , allerdings auch eine Leistungsminderung um  $1\%$  bewirkt [Coherent Inc. 01]. Über ein  $1,5\text{ m}$  langes Glasfaserkabel wird das unpolarisierte Laserlicht in die zirkular polarisierende, optische Einheit geführt (siehe Abbildung 3.8). Dort

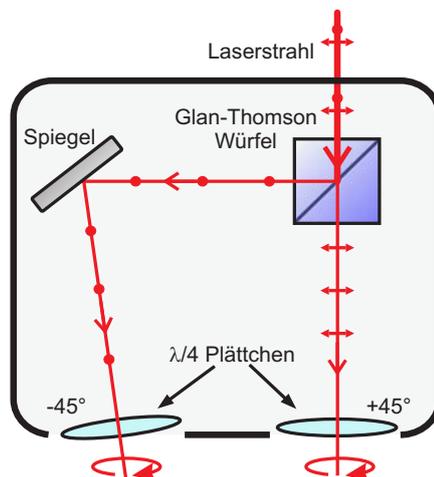


Abbildung 3.8: Schema der optischen Einheit zur Zirkularpolarisation.

wird der Laserstrahl zunächst im Glan-Thompson-Würfel in zwei zueinander senkrecht linear polarisierte Strahlen der gleichen Intensität geteilt, welche dann durch zwei  $\lambda/4$ -Plättchen in zirkular polarisiertes Licht umgewandelt werden. Die Verzögerungsachse der Plättchen muss präzise im Winkel von je  $45^\circ$  ausgerichtet werden, um die Erzeugung elliptisch polarisierten Lichts mit linkszirkularen Anteilen ( $\Delta m = -1$ ) zu vermeiden, welche der Polarisation entgegen wirken würden. Einer der Strahlen wird außerdem so an einem Spiegel reflektiert, dass sich beide Strahlen in der Mitte der OP-Zelle treffen. Da das Laserlicht vom Rb-Dampf nicht vollständig absorbiert wird, kann der transmittierte Teil mit einem optischen Spektrometer analysiert werden. Dazu ist hinter der Pumpzelle in einer geschwärzten Aluminiumplatte, welche auch als Strahlblocker nach der OP-Zelle dient, ein Glasfaserkabel angebracht, durch das das transmittierte Licht in das optische Spektrometer (HR2000, Ocean Optics Inc., Ostfildern, Deutschland) geführt wird. Dies bietet eine Auflösung von bis zu  $0,035\text{ nm}$  bei Messzeiten im Bereich von Millisekunden. Daher kann es zum Echtzeit-Monitoring des Absorptionsspektrums während des Polarisationsprozesses eingesetzt werden und somit können die Wellenlänge und die

Heiztemperatur präzise kalibriert werden. Typische Absorptionsspektren für verschiedene Heiztemperaturen und Pumpzeiten sind in Abbildung (3.9) gezeigt [Mühlbauer 07]. Die Rb-Absorptions-Linie ist bei einer Wellenlänge von

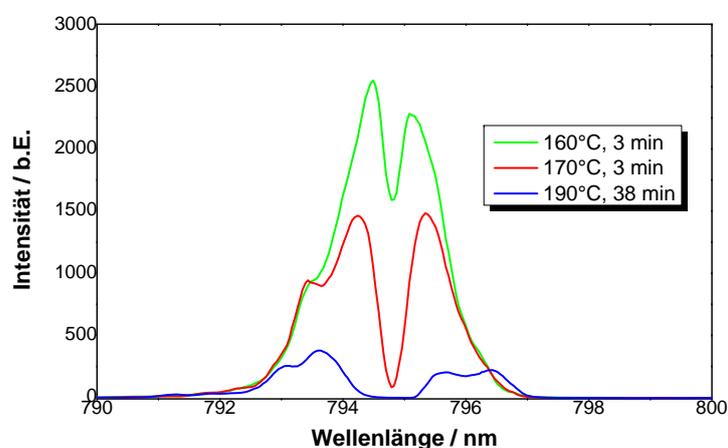


Abbildung 3.9: Absorptionsprofile des Laserlichts, gemessen mit dem optischen Spektrometer hinter der Pumpzelle für verschiedene Heiztemperaturen und Polarisationsdauern [Mühlbauer 07].

794,5 nm als Dip erkennbar. Unter optimierten Bedingungen (170 °C, 3 min) wird das Licht bei der Resonanz vollständig absorbiert. Für höhere Temperaturen von 190 °C und langen Laser-Einstrahlungszeiten von 38 min, welche zu zusätzlicher Erhitzung der Zelle führt, ist das gesamte Spektrum unterdrückt und der hintere Teil der Zelle wird nicht ausgeleuchtet. Hier ist die Rb-Dichte zu hoch, und die Absorptionslänge ist kürzer als die Gesamtlänge der Pumpzelle. Bei niedrigeren Temperaturen (160 °C, 3 min) ist die Rb-Dichte zu gering, so dass das resonante Laserlicht nur teilweise absorbiert wird.

### 3.2.3 Optisches Pumpvolumen

Das optische Pumpsystem befindet sich in einer Aluminiumkiste, um die Gefahr durch Laser-Streustrahlung oder möglichen Bruch der unter Hochdruck stehenden Glaszelle zu minimieren und um elektromagnetische Störfelder abzuschirmen. Einen Blick in diese Box ermöglicht Abbildung (3.10). Das Gasgemisch fließt zunächst durch Ventil A und das geheizte Rubidiumreservoir, in welchem es den Rb-Dampf aufnimmt, bevor es in die Pumpzelle gelangt (siehe Abbildung 3.11), um dann durch Ventil B den Polarisator zu verlassen.

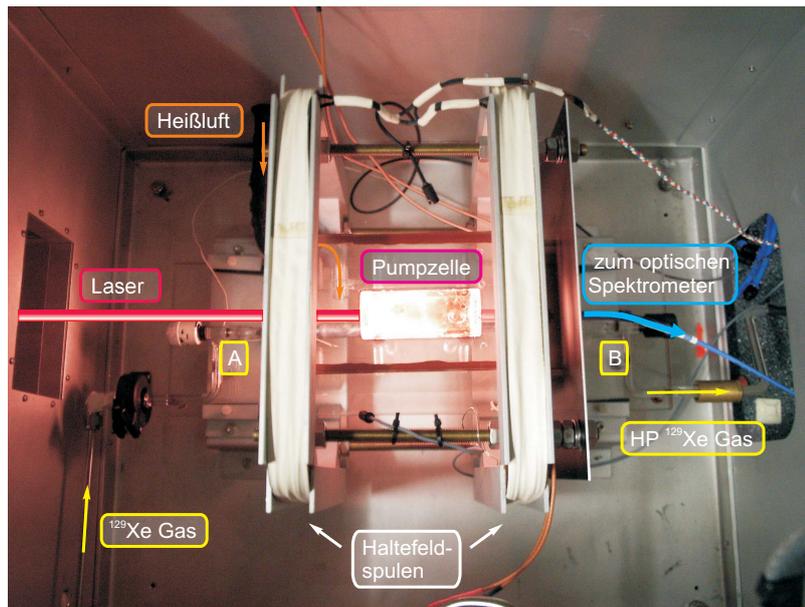


Abbildung 3.10: Blick auf das optische Pumpsystem. Die Aufnahme wurde mit einer infrarot-sensitiven Kamera gemacht, so dass auch das Fluoreszenzlicht des Rubidiumübergangs sichtbar ist.

Die Pumpzelle besteht aus 5 mm dickem Borosilikatglas und weist eine zylindrische Geometrie auf,

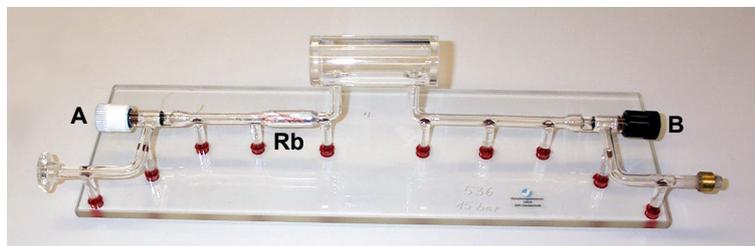


Abbildung 3.11: Foto der ausgebauten optischen Pumpzellapparatur aus Borosilikat mit Ein- und Auslassventilen A und B, Rb-Reservoir und zylindrischem Pumpvolumen.

drische Geometrie auf, mit einem inneren Durchmesser von 24 mm und einer Länge von 70 mm. Um Linseneffekte auf den Strahl des zirkular polarisierten Pumpaserlichts zu verhindern, wurden die Fensterflächen möglichst parallel gestaltet. Die gesamte Zelle wurde auf eine Druckfestigkeit bis zu 15 bar getestet. Sie ist zusammen mit dem Rubidiumreservoir von einer Glasbox abgedeckt, in welcher durch eine temperaturgeregelte Heißluftpistole Temperaturen bis zu 140 – 180 °C erreicht werden. Die optimale Temperatur hängt von der

Rb-Menge und der erforderlichen OP-Dauer ab (siehe Abschnitt 3.2.2). Da für das SEOP ein magnetisches Führungsfeld benötigt wird (siehe Kapitel 2.3), ist die Pumpzelle von zwei Helmholtz-ähnlichen Spulen umgeben, welche beim Strom von 2 – 3 A ein Magnetfeld von 2 – 3 mT erzeugen.

### 3.2.4 Betriebsmodi des Polarisators:

#### *batch* und *continuous mode*

Das hyperpolarisierte Gas kann auf zwei verschiedene Weisen für Experimente bereitgestellt werden. Im sogenannten *batch*-Modus wird das Gasgemisch durch einen Behälter in einem homogenen Magnetfeld geleitet. Mit Hilfe von flüssigem Stickstoff wird das Xenongas ausgefroren, während das beigemischte Helium und Stickstoff im gasförmigen Zustand verbleiben und mit einer Vakuumpumpe abgetrennt werden können.

Die zweite Betriebsart, welche ausschließlich in dieser Arbeit verwendet wurde, ist der *kontinuierliche Modus* (engl.: *continuous mode*). Hierbei wird das gesamte Gasgemisch durch einen Polyurethan (PU) Schlauch mit einem äußeren Durchmesser von 4 mm in das Spektrometer bzw. den Experimentaufbau geleitet. Die Länge dieses Schlauches variierte zwischen ca. 3 – 5 mm, was sich jedoch in [Mühlbauer 07] als nicht nachteilhaft für die  $^{129}\text{Xe}$ -Polarisation herausstellte. Bei Experimenten im *continuous mode* muss hingegen die Aufheizung der Zelle durch die Lasereinstrahlung beachtet werden. Wird die für den Pumpprozess optimale Temperatur überschritten, so sinkt auch das NMR-Signal. Daher sollten laut [Mühlbauer 07] für kurze Experimente ( $< 5$  min) Temperaturen von 180 – 190 °C gewählt werden, um die maximale Polarisation praktisch sofort zu erreichen. Diese bleibt während der Messung dann auf einem hohem Niveau, auch wenn sie Schwankungen unterworfen ist. Bei längeren Experimenten andererseits sollte vor Messbeginn eine Heiztemperatur von 140 °C gewählt und zunächst ca. 15 min polarisiert werden. Dieses Vorgehen ist zwar zeitaufwendig, aber auch mit einer konstanten Polarisation auf höchstem Niveau verbunden.

Ein wesentlicher Vorteil des *continuous mode* besteht in dem konstant hohen Signal, welches u.a. die Möglichkeit des *signal averaging* bietet (siehe Kapitel 2.1.3). Somit können spektroskopische sowie Imaging-Experimente auch bei geringem Signal erfolgreich durchgeführt werden.

### 3.3 Der Xenonizer

Eines der zentralen Ziele dieser Arbeit war die Lösung von HP Xenon-129 in einer physiologisch relevanten Flüssigkeit, um es z.B. als intravaskulär injizierbares Kontrastmittel für MRI-Anwendungen im Gehirn oder der Lunge nutzbar zu machen. Herkömmlich musste zumeist im batch mode hergestelltes  $^{129}\text{Xe}$  durch (i) Schütteln oder (ii) Diffusion in die Lösung gebracht werden. Dazu wird das ausgefrorene  $^{129}\text{Xe}$  aufgetaut und auf die Flüssigkeit gegeben. Allein durch den Ausfrier- und Auftauprozess ist jedoch bereits mit einem Polarisationsverlust von ca. 55 % zu rechnen [Mühlbauer 07]. Bei der ersten Methode wird das Xenon durch Schütteln der gesamten Probe gelöst. Insbesondere bei den wegen der Lipophilie des Xenons bevorzugten fettigen Lösungen entstehen hierbei aber bisweilen sehr stabile Schäume. Um Gaseinschlüsse bei Injektionen zu vermeiden, müssen diese vor Applikation der Lösung erst zerfallen sein, was weitere  $T_1$ -relaxationsbedingte Polarisationsverluste bedeutet [Li 06]. Im zweiten Fall diffundiert das Xenon frei in die Lösung. Dies ist wiederum zeitaufwändig, so dass  $T_1$ -Effekte relevant sind, und überdies wenig effizient [Zänker 07].

Es ist also ein Verfahren vorzuziehen, bei welchem das depolarisierte  $^{129}\text{Xe}$  kontinuierlich durch kürzlich hyperpolarisiertes  $^{129}\text{Xe}$  ersetzt wird. Für die Oberflächen-NMR sind von [Haake 97, Brunner 98, Nossov 03] ähnliche Experimente realisiert worden. In [Han 05] wird von einem System berichtet, bei welchem HP  $^{129}\text{Xe}$  in Form von *microbubbles* durch Mikrokapiallare in Lösung gebracht wird. Der Gasfluss wird gleichwohl für die Erhaltung der spektralen Auflösung während der Messung angehalten.

Im Folgenden wird deshalb ein Aufbau beschrieben, mit dem die kontinuierliche Begasung einer Flüssigkeit mit HP  $^{129}\text{Xe}$  möglich ist und der daher als *Xenonizer* betitelt wird.

#### 3.3.1 Das Membran-Modul

Das Kernstück des Xenonizers sind Hohlfaser-Membrane (CELGARD<sup>®</sup> X50, Membrana GmbH, Wuppertal, Deutschland), welche standardmäßig in klinischen Oxygenatoren bei Operationen zur Anreicherung des Blutes mit  $\text{O}_2$  und zur Entfernung des  $\text{CO}_2$  eingesetzt werden. Sie bestehen aus hydrophoben und

somit flüssigkeitsundurchlässigen Polypropylen (PP) Fasern mit Mikroporen im Größenbereich von  $0,03\ \mu\text{m}$  (siehe Abbildung 3.12) und haben eine Porosität von 40 %. Für leichtere Handhabbarkeit und größere Stabilität wie auch

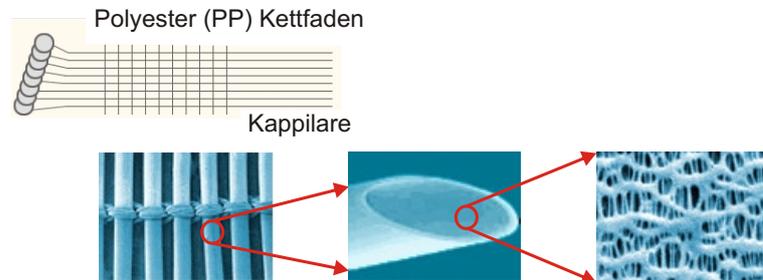


Abbildung 3.12: Aufbau der verwendeten PP-Hohlfasern.

Gleichmäßig werden die Hohlfasern mit Polyester-Kettfäden zu Membranmatten verwoben. Die Matten werden dann in Plastikmodulen verankert, die je zwei Anschlüsse für Gas- und Flüssigkeitszufuhr und -auslass bieten. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung (3.13) gezeigt. Die Flüssigkeit fließt

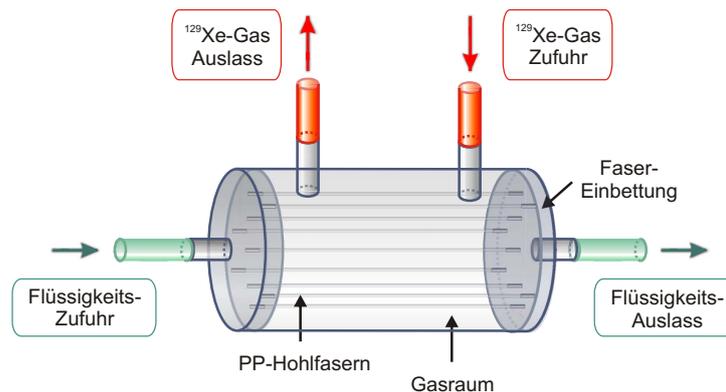


Abbildung 3.13: Prinzip des Membranmoduls.

durch die Hohlfasern, während das HP  $^{129}\text{Xe}$ -Gas gleichzeitig in entgegengesetzter Richtung durch den Außenraum strömt und dabei auf atomarer bzw. molekularer Ebene durch die Mikroporen in die Flüssigkeit gelöst wird. Die Realisierbarkeit dieser Methode wurde in [Baumer 06b] gezeigt. Insbesondere konnte nachgewiesen werden, dass das HP  $^{129}\text{Xe}$  nicht depolarisiert wird, und auch spektroskopische Eigenschaften wie die Linienbreite nicht verschlechtert werden [Baumer 06b, Zänker 07]. Dort wurde auch festgestellt, dass der Lösungsprozess auf einer Zeitskala von wenigen Millisekunden geschieht, das Gas

also nahezu instantan durch die Membranfasern in der Flüssigkeit gelöst wird. Da die Vermeidung von Bläschen essentieller Bestandteil dieser Methode ist, müssen adverse Faktoren vermieden werden. Dazu gehören vor allem zu hohe Drücke<sup>3</sup> sowie Verschleiß durch zu langen Gebrauch<sup>4</sup>. Bei längerem Einsatz insbesondere mit Lipidemulsionen kann die für die Dichtigkeit der Membranen wesentliche Hydrophobie verloren gehen, so dass Flüssigkeit in den Gasraum dringen kann und die mikroporöse Struktur zersetzt wird. Ein sicheres Anzeichen für diese Reaktion waren bei den hier durchgeführten Experimenten z.B. Kondenswasser an der Innenseite der Module und folglich eine sichtbare Veränderung der verwendeten Lipidemulsion (aufgrund des veränderten Wasser-Fett-Verhältnisses) und der Membranen (siehe Abbildung 3.14).

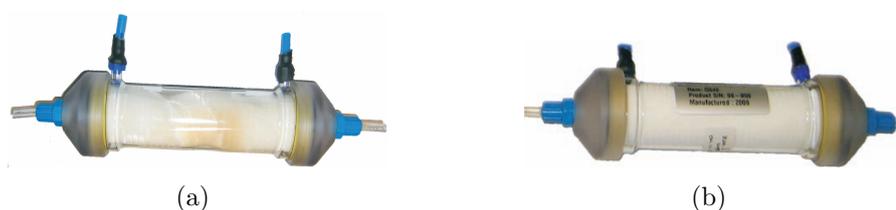


Abbildung 3.14: Vergleich eines (a) neuen mit einem (b) über längere Zeit verwendeten Modul. In (b) ist deutlich eine gelbliche Verfärbung erkennbar.

### 3.3.2 Aufbau und Optimierung des Xenonizersystems

Für alle Experimente wurde das Membranmodul in einen Grundaufbau integriert, welcher in Abbildung (3.15) sowie schematisch in Abbildung (3.16) zu sehen ist und ähnlich in [Zänker 07] verwendet wurde. Die Gasmischung mit dem HP  $^{129}\text{Xe}$  fließt vom Polarisator durch einen 4 mm PU-Schlauch und ein Sperr-Stromventil (GRO-QS-4, FESTO KG, Esslingen, Deutschland), dessen magnetische Teile entfernt wurden und mit dessen Hilfe der Gasfluss geregelt wurde. Um sicherzustellen, dass das Ventil keinen depolarisierenden Effekt hat, wurde das NMR-Signal in Abhängigkeit der Nadelstellung und des Drucks gemessen sowie die Qualität von entsprechenden MR-Bildern verglichen. Dabei konnte auch im Vergleich zu Referenzmessungen ohne das Ventil keinerlei Effekt festgestellt werden. Zur Kontrolle des Gasdrucks wurde ein analoger

<sup>3</sup>Für den Einsatz in Oxygenatoren sind die Fasern nur für Raumdruck getestet.

<sup>4</sup>Die Membranen sind als Einwegprodukte konzipiert.

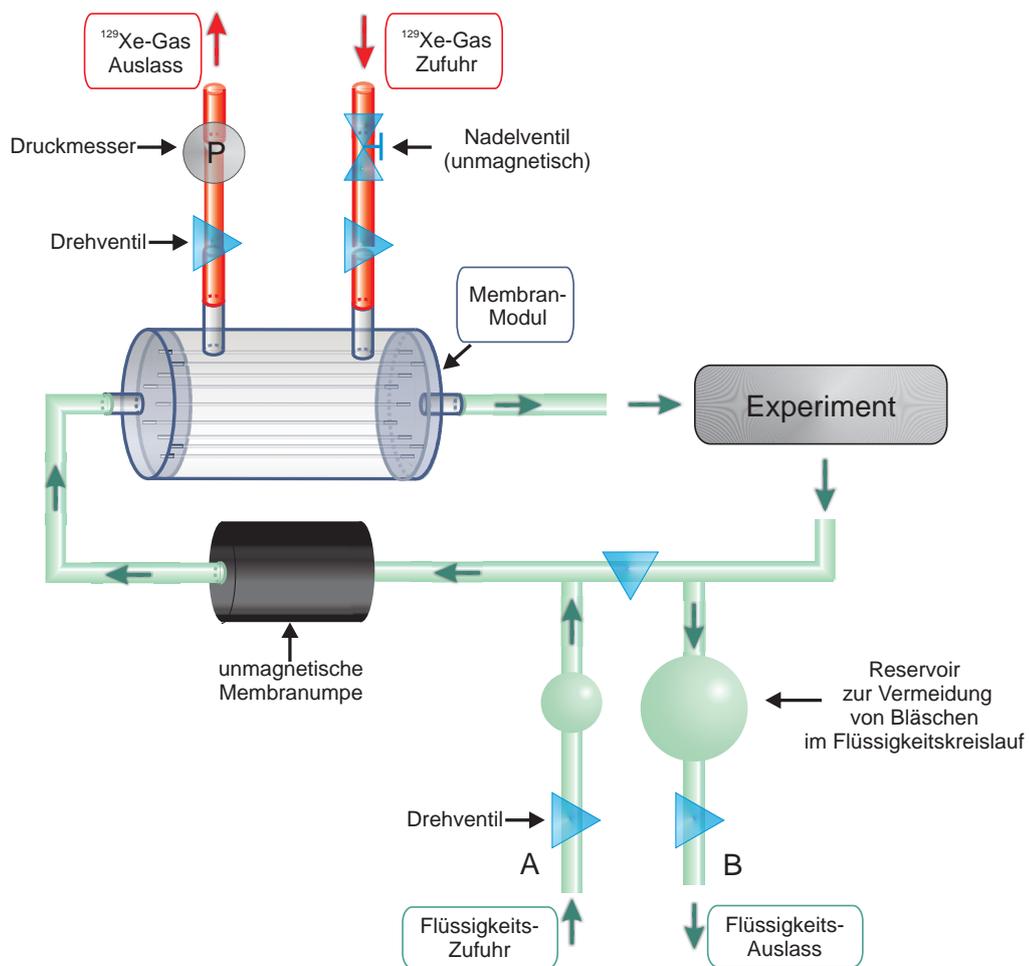


Abbildung 3.15: Prinzip des Grundaufbaus des Xenonizers.

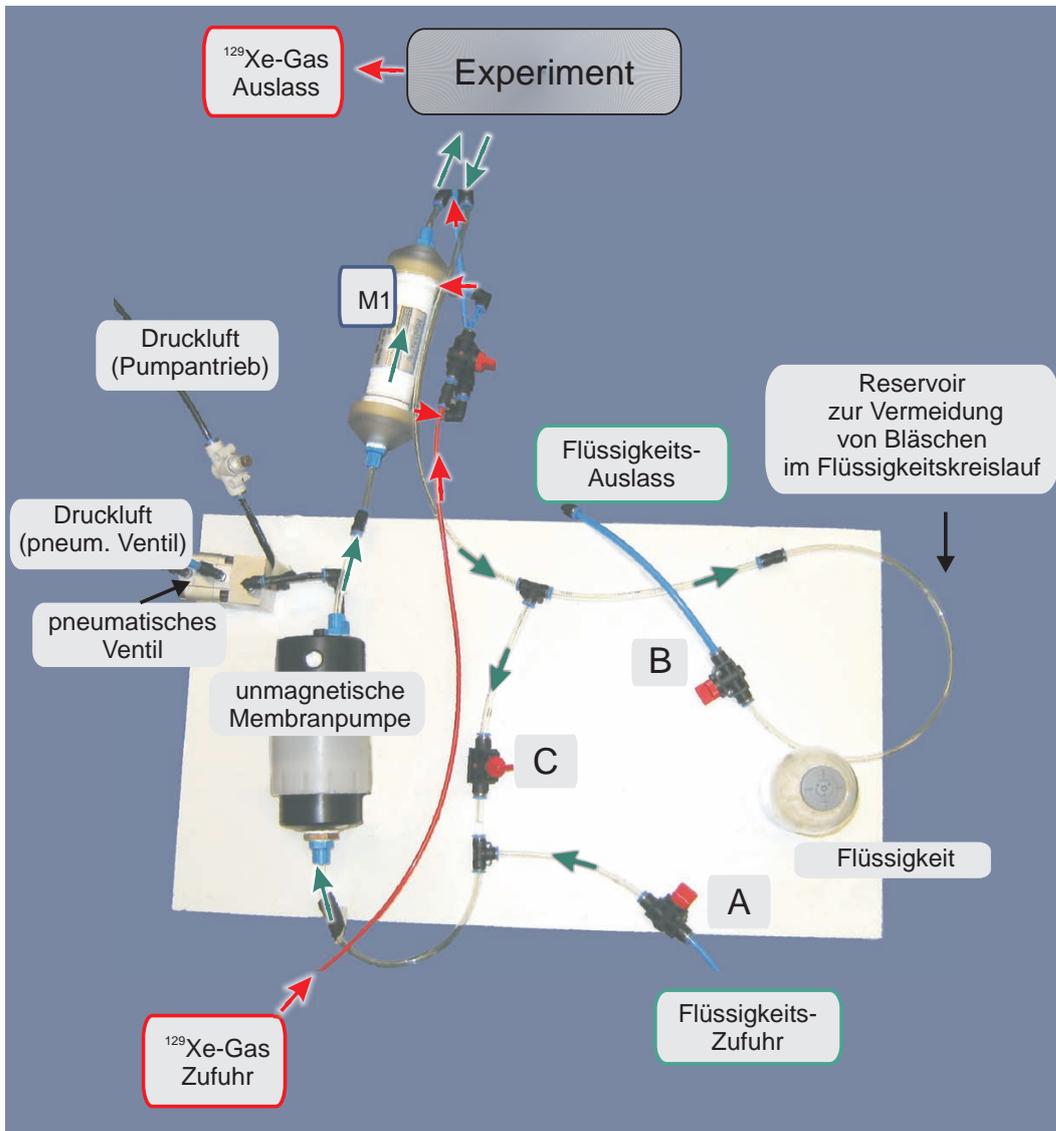


Abbildung 3.16: Aufbau des Xenonizers.

Durchmesser hinter dem Membranmodul eingebaut. Das Gas fließt von dort zurück zum Polarisator, an welchem vor dem Auslass mit Hilfe eines weiteren Nadelventils der Gasdruck zwischen diesem Punkt und dem Stromventil von 7 bar auf ca. 4 bar vermindert wurde.

In entgegengesetzter Richtung zum Gas wird die Flüssigkeit mit Hilfe einer unmagnetischen Membranpumpe (AD 6 Serie, ALMATEC GmbH, Kamp-Lintfort, Deutschland) durch transparente PU-Schläuche zunächst durch die Membran und dann durch das restliche Experiment zirkuliert. Die Pumpe wird mit Druckluft betrieben, so dass sie mit Hilfe elektronisch steuerbarer und daher mit den Pulssequenzen synchronisierbarer pneumatischer Ventile an- und abgeschaltet werden kann. Das Pumpvolumen wurde bei einer Pumpfrequenz von 1 Hz zu ca. 2–3 ml/s bestimmt. Zum Befüllen des Aufbaus werden die Ventile (A) und (B) geöffnet und Ventil (C) vorzugsweise geschlossen. Besonders wenn zuvor leichter Unterdruck erzeugt wurde, ist die Bläschenbildung minimal. Sollten dennoch kleinere Gasmengen im Flüssigkeitsraum bestehen, so können diese in die vorgesehenen Reservoirs aufsteigen und somit aus dem Zyklus entfernt werden. Diese Vorrichtung ist speziell dann notwendig, wenn wie hier bei  $> 1$  bar Absolutdruck gearbeitet wird, denn durch minimale Ausdehnungen der Schläuche und Verdichtung des bereits im Reservoir vorhandenen Gases können zunächst Bläschen in der Flüssigkeit entstehen. Die Reservoirs müssen also ein ausreichendes Volumen aufweisen.

### **Bestimmung des optimalen Xenon-Gasflusses**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die wichtigsten Parameter des Xenonizers überprüft und optimiert, so die Flussgeschwindigkeit der Gasmischung. Als Probe diente ein mit der Lipidemulsion Lipofundin<sup>®</sup> (siehe Kapitel 4 für Details) gefüllter PU-Schlauch mit einem äußeren Durchmesser von 8 mm, welcher schlaufenförmig durch die RF-Spule führte. Wie oben erläutert ist für die Polarisation ein Fluss von 250 ml/min ideal. Es wurden daher Messungen bei verschiedenen Flüssen von ca. 100 – 300 ml/min durchgeführt. Es war ein im Wesentlichen linearer Anstieg des NMR-Signals mit dem  $^{129}\text{Xe}$ -Fluss zu beobachten. Dies entspricht den Erwartungen, da das  $^{129}\text{Xe}$  sofort gelöst werden kann und somit mehr  $^{129}\text{Xe}$ -Gas auch mehr gelöstes  $^{129}\text{Xe}$  bedeutet. Für die

folgenden Messungen wurde daher der Fluss von 250 ml/min beibehalten.

### Bestimmung der optimalen Flüssigkeits-Pumpfrequenz

Es wurde überdies eine mögliche Abhängigkeit des Signals von der Pumpfrequenz der Flüssigkeit untersucht. Dazu wurde letztere in einem Bereich von ca. 0 – 30 Hz variiert. Da die Frequenz durch Zählen der hörbaren Pumpimpulse ermittelt wurde, konnten Frequenzen  $> 10$  Hz nur mit einem Fehler von ca.  $\pm 5$  Hz abgeschätzt werden. Dennoch konnte ein deutliches Signalmaximum bei niedrigen Pumpfrequenzen von etwa 2,5 Hz bestimmt werden.

### Entgasung der Flüssigkeit

Ob das durch die NMR-Messung bereits depolarisierte  $^{129}\text{Xe}$  vor dem nächsten Zyklus zu einem ausreichenden Maße im Modul (M1) mit neuem, HP  $^{129}\text{Xe}$  austauscht, wurde im Folgenden untersucht und dazu der in Abbildung (3.17) skizzierte Aufbau konzipiert. Zusätzlich zum Xenonizer-Modul (M1) wurde

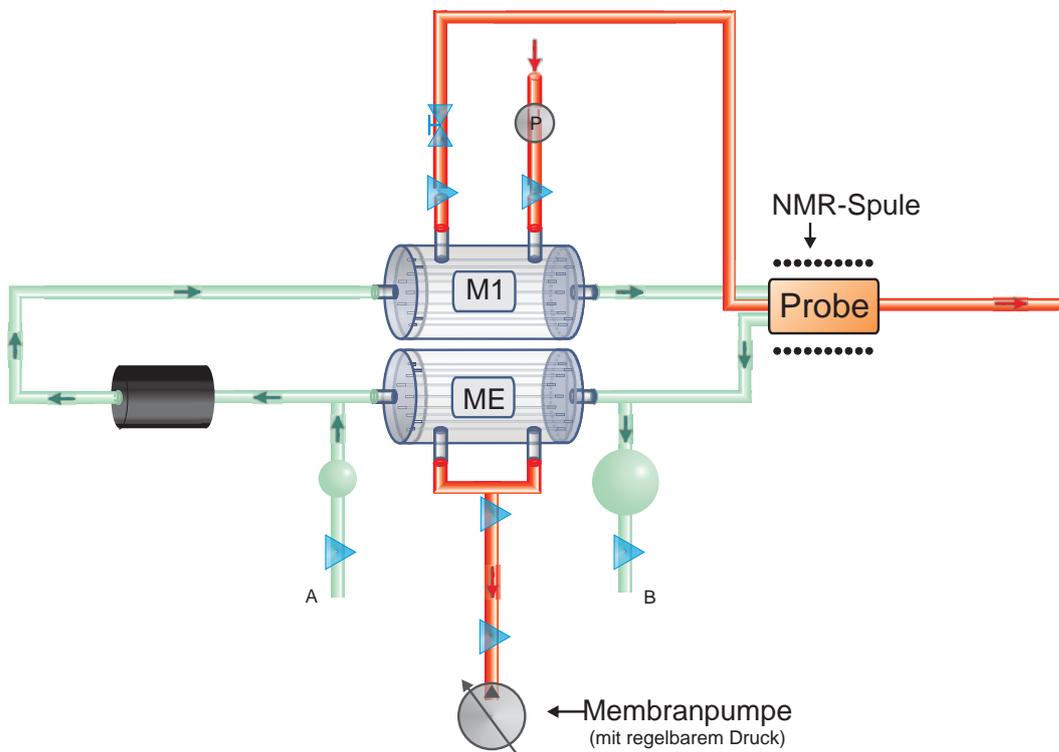


Abbildung 3.17: Aufbau zum Entgasen der Flüssigkeit.

davor ein weiteres, baugleiches Modul (ME) eingefügt, an welchem mit Hilfe einer Membranpumpe ein Unterdruck von 0 mbar bis  $> 950$  mbar erzeugt wurde, um die Flüssigkeit zu entgasen. Pro Einstellung wurden mindestens drei Spektren aufgenommen, deren Intensitätsmittelwerte in Abbildung (3.18) dargestellt wurden. Die Fehler wurden hierbei für den Druck durch die an

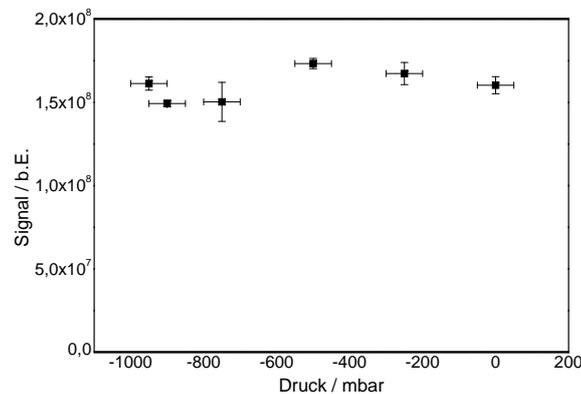


Abbildung 3.18: Ergebnis der Messung zur Entgasung der Flüssigkeit. Aufgetragen sind die Mittelwerte der Einzelmessungen gegen den Druck.

der Pumpe maximal angezeigten Schwankungen angenommen, während die Signalfehler die Standardabweichung vom Mittelwert sind. Es ist klar zu erkennen, dass eine Entgasung der Flüssigkeit keine zusätzliche Anreicherung von hyperpolarisiertem Xenon in der Flüssigkeit bewirkt. Dies bedeutet, dass der Gasaustausch im Membranmodul (M1) offenbar sehr gut funktioniert und im System stationäre Verhältnisse vorherrschen, wodurch insbesondere signal averaging möglich wird (siehe Abschnitt 2.1.3). Demzufolge wurde für die weiteren Messungen das Modul (ME) wieder entfernt.



## Kapitel 4

# NMR von HP $^{129}\text{Xe}$ in biorelevanten Flüssigkeiten

In diesem Kapitel werden mögliche Trägerflüssigkeiten für hyperpolarisiertes (HP)  $^{129}\text{Xe}$  identifiziert und untersucht. Die Kriterien hierfür richteten sich nach dem geplanten Haupteinsatzgebiet als Kontrastmittel in der klinischen MRI: Das gelöste HP  $^{129}\text{Xe}$  soll intravaskulär appliziert werden, um das zu untersuchende Gewebe möglichst schnell zu erreichen und Signalverluste durch  $T_1$ -Relaxation (siehe Kapitel 2.1.2, 2.3.3) zu minimieren. Da  $^{129}\text{Xe}$  eine große chemische Verschiebung aufweist (siehe Kapitel 2.1.1, 2.4.3), können mit spektroskopischen Methoden oder auf die chemische Verschiebung selektiven Imagingtechniken (CSI, engl: Chemical Shift Imaging) gezielt bestimmte Gewebearten, z.B. Tumorgewebe, analysiert werden. Des Weiteren bietet Xenon gegenüber herkömmlichen Kontrastmitteln wie Gd-DTPA (engl.: Gadoliniumdiethylenetriamine Pentaacetic Acid) oder superparamagnetischen Eisenpartikeln den großen Vorteil, Körpermembranen wie die Blut-Hirn-Schranke oder die Blut-Gas-Schranke der Lunge ohne negative Effekte passieren zu können [Brasch 83, Sorensen 97, Caravan 99]. Eine weitere sehr erfolgversprechende Anwendung des gelösten HP  $^{129}\text{Xe}$  ist daher die Lungenbildgebung. Detaillierte Erläuterungen und Experimente hierzu finden sich in Kapitel 6.

Wichtige Grundvoraussetzungen für die Wahl der Testflüssigkeiten waren also neben (i) der physiologischen Verträglichkeit auch von Mengen in der Größenordnung von Millilitern für ein ausreichendes NMR-Signal (ii) eine gute Xenon-Löslichkeit und (iii) eine lange  $T_1$ -Relaxationszeit. Letztere ist entscheidend, damit die Hyperpolarisation auf dem Weg vom Polarisator bis hin zum Zielgewebe möglichst gut erhalten bleibt. Aufgrund des stark lipophilen Cha-

Fettige Lösungen				
Gene- ration	Produkt- name	Ölphase (w/v)	Emulgator (w/v)	Sonstige Bestandteile (w/v)
I	Yanol <sup>®</sup>	Rizinusöl (3 %)	Ei-Lecithin	-
II	Lipophysan <sup>®</sup>	Baumwollsamensöl (10 %)	Soja-Phospholi- pide (2,0 %)	Glycerin (2,5 %), Tocopherol
II	Lipomul <sup>®</sup> Infonutrol <sup>®</sup>	Baumwollsamensöl (20 %), Soja-Phospholipide (1,2 %)	Poloxamer 188 (0,3 %)	Glukose (4,0 %)
III	Intralipid <sup>®</sup>	Sojaöl (10 %/20 %)	3-sn-PC aus Eigelb (0,6 %/1,2 %)	Glycerin (2,2 %)
IV	Lipofundin <sup>®</sup> 20% N	Sojaöl (20 %)	Ei-Lecithin mit mind. 75 % 3-sn-PC (1,2 %)	Glycerol (2,5 %), $\alpha$ -Tocopherol, Natriumoleat

Tabelle 4.1: Zusammensetzungen unterschiedlicher Lipidemulsionen.

rakters des Xenons ist zunächst die Verwendung von Lösungen auf Fettbasis naheliegend. In Tabelle (4.1) sind kommerziell erwerbliche Lipidemulsionen, welche gewöhnlich als Nährlösungen im klinischen Gebrauch sind, und ihre Zusammensetzungen aufgeführt. In dieser Arbeit wurde im Bereich der fettigen Lösungen Lipofundin<sup>®</sup> 20 % N (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) auf seine Einsatzfähigkeit als  $^{129}\text{Xe}$ -Träger getestet. Es wird u.a. bereits für anästhetische Wirkstoffe als Abgabesystem verwendet, das sowohl Schmerzen bei der Injektion vermindert als auch den Fettstoffwechsel optimiert. Ein Nachteil dieses Trägers ist die beschränkte Verträglichkeit größerer Lipidmengen im Blutkreislauf, deren Auswirkungen von Thrombosen und Embolien bis zu Lungenödemen reichen. In [Möller 99] wurden beispielsweise bei Experimenten an Ratten bei Mengen der vergleichbaren Emulsion Intralipid<sup>®</sup> 30 % von 14 ml/kg mit einer Injektionsrate von ca. 40 – 55 ml/min tödliche Lungenödeme beobachtet.

Dahingegen wird in [Morton 97] eine Verträglichkeit von isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) der drei- bis sechsfachen Menge berichtet. Demzufolge wurde in dieser Arbeit auch die Möglichkeit von isotonischer Kochsalzlösung (free flex<sup>®</sup>, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Deutsch-

land) als Trägersubstanz für HP  $^{129}\text{Xe}$  geprüft. Da Plasmaexpander ebenfalls dazu ausgelegt sind, in großen Mengen gegeben zu werden, wurden in dieser Arbeit erstmals ein Gelatine-basierter Expander<sup>1</sup> (Gelafundin 4%, B. Braun Melsungen AG) sowie ein weiterer auf Stärkebasis<sup>2</sup> (Voluven<sup>®</sup>, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) systematisch vermessen (siehe Abbildung 4.1).



Abbildung 4.1: Verwendete Flüssigkeiten: (a) Lipofundin<sup>®</sup>, (b) NaCl (0,9%), (c) Gelafundin, (d) Voluven<sup>®</sup>.

Im Folgenden werden die Flüssigkeiten in Bezug auf die chemische Verschiebung des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  zum gasförmigen  $^{129}\text{Xe}$ , ihre relativen  $^{129}\text{Xe}$ -Löslichkeiten und die  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeiten charakterisiert und verglichen.

## 4.1 Chemische Verschiebung des gelösten HP $^{129}\text{Xe}$

Für die Charakterisierung der vier Testflüssigkeiten wurde zunächst die chemische Verschiebung des gelösten HP  $^{129}\text{Xe}$  mit Hilfe einfacher FID-Experimente (siehe Kapitel 2.1.3) bestimmt. Die chemische Verschiebung wird durch Variationen des lokalen Magnetfeldes auf Distanzen im submolekularen Bereich durch die chemische Umgebung des  $^{129}\text{Xe}$ , insbesondere die nächsten Elektronen, hervorgerufen (siehe Kapitel 2.1.1). Sie äußert sich in einer Verschiebung der Resonanzfrequenz und wird in dieser Arbeit stets relativ zur Gasresonanz bei gleichem Druck (ca. 4 bar des Gasgemisches) in Promille (*ppm*) angegeben. Literaturwerte zu den wichtigsten biorelevanten Flüssigkeiten finden sich in Anhang A.

Die Versuche wurden mit dem in Abbildung (3.15) gezeigten Xenonizer-Aufbau

<sup>1</sup>Gelafundin 4%: Gelatinepolysuccinat 4%, Natrium 154 mmol/l, Chlorid 120 mmol/l

<sup>2</sup>Voluven<sup>®</sup>: Poly(O-2-hydroxyethyl-)stärke 6%, NaCl 9%, Natriumhydroxid, Salzsäure

Flüssigkeit	$\delta$ / ppm	$\Delta\delta$ / ppm
Lipofundin <sup>®</sup>	193,0	0,2
Lipofundin <sup>®</sup> (alt)	192,9	0,1
NaCl (0,9 %)	191,2	0,3
Gelafundin	192,0	0,1
Voluven <sup>®</sup>	192,3	0,3

Tabelle 4.2: Ergebnisse der Messungen der chemischen Verschiebung  $\delta$  des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  relativ zum gasförmigen  $^{129}\text{Xe}$  und statistischer Fehler  $\Delta\delta$ .

durchgeführt mit einer 8 mm PU-Schlauch Schlaufe als Probe sowie einem 4 mm Schlauch mit dem aus dem Modul (M1) austretenden  $^{129}\text{Xe}$ -Gas als Referenz (siehe Abbildung 4.2). Es wurden für jede Flüssigkeit 26-35 FID-

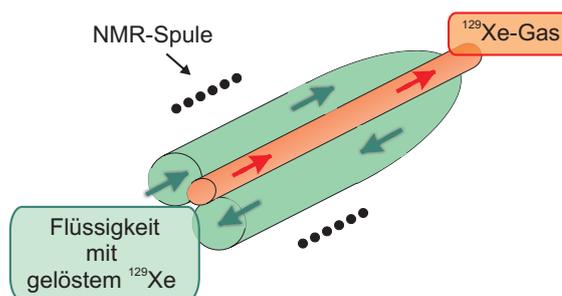
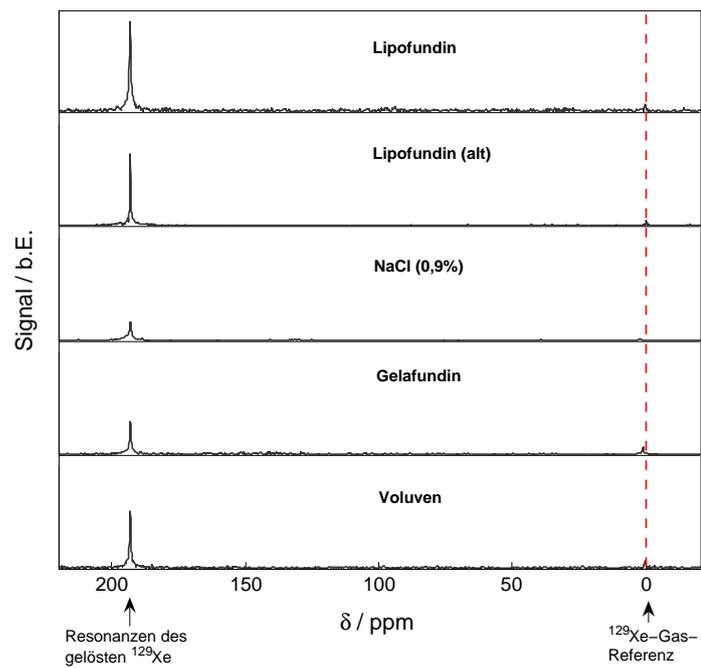
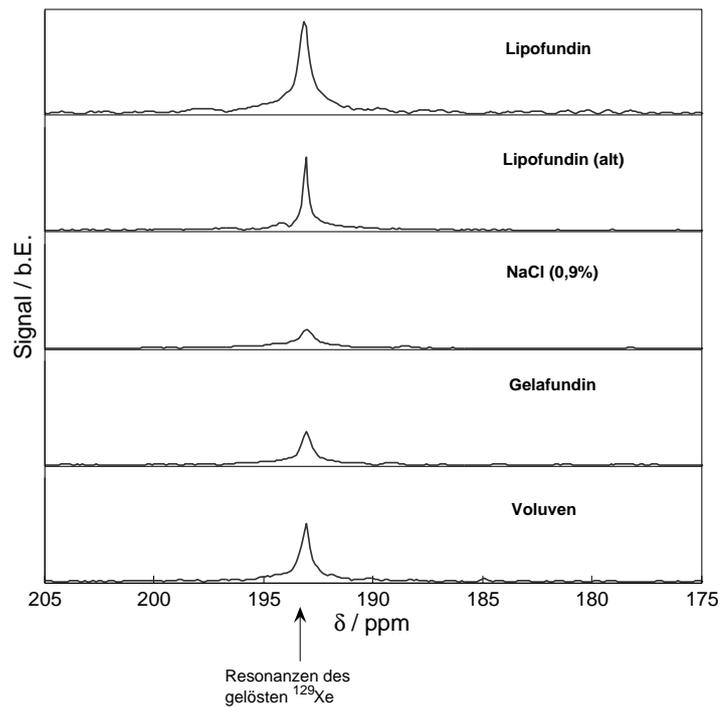


Abbildung 4.2: Schematische Skizze der verwendeten Probe: die (grünen) hin- und rückführenden Flüssigkeitsschläuche haben einen Außendurchmesser von 8 mm, der (rote) Gas-Referenzschlauch 4 mm.

Experimente mit Flipwinkeln von  $90^\circ$  und meist 16 Scans angewandt. In Abbildung (4.3) sind exemplarisch für jede Flüssigkeit mit einem Scan gemessene Spektren dargestellt. Um die genaue chemische Verschiebung  $\delta$  zu ermitteln, wurden die Differenzen der Peakmaxima bestimmt und die Ergebnisse gemittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle (4.2) aufgeführt: Die angegebenen Fehler  $\Delta\delta/ppm$  beschreiben die Standardabweichungen durch statistische Schwankungen der Einzelmessungen. Die Angaben für das alte Lipofundin<sup>®</sup> beziehen sich auf Messungen mit einem seit über vier Monaten abgelaufenen Produkt, in welchem bereits eine leichte Phasentrennung zu erkennen war. Offenbar tritt bei der chemischen Verschiebung hierdurch keine Veränderung auf, während



(a)



(b)

Abbildung 4.3: NMR-Spektren der verschiedenen Flüssigkeiten mit nur einem Scan. In (b) sind Ausschnitte um die  $^{129}\text{Xe}$ -Flüssigkeitsresonanzen aus (a) vergrößert gezeigt.

beim Lösungsvermögen und der  $T_1$ -Zeit große Effekte zu beobachten sind. Die Tatsache, dass jeweils nur ein Peak gemessen wurde, zeigt, dass das Xenon in einer Flüssigkeit nur an einer Stelle bindet oder der Austausch zwischen zwei Orten sehr schnell auf der Zeitskala des FID-Experiments von wenigen ms stattfindet [Miller 81, Bifone 96]: Allgemein gilt für den chemischen Austausch zwischen zwei gleichbesetzten Stellen für einen schnellen Austausch die Bedingung:

$$(2\pi\Delta\nu\tau_{res})^2 \leq 1, \quad (4.1)$$

wobei  $\Delta\nu$  die Differenz der jeweiligen Resonanzen und  $k = 1/\tau_{res}$  die Austauschrate ist [Goodson 99].

## 4.2 Vergleich der Xenon-Löslichkeiten

Um eine Aussage über das maximale Signal, welches mit dem in einer bestimmten Flüssigkeit gelösten Xenon erreicht werden kann, zu erhalten, wurden die jeweiligen Xenon-Löslichkeiten verglichen. Dazu wurden die Daten aus den Experimenten zur Bestimmung der chemischen Verschiebung (s.o.) verwendet und die Signale des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  auf die Höhe des simultan gemessenen Gaspeaks normiert, um die Schwankungen der Polarisation zu berücksichtigen. Da hiermit nur ein relativer Vergleich unter den Lösungen möglich ist, wurden die Ergebnisse in Tabelle (4.3) auf die Werte des Lipofundin<sup>®</sup> skaliert. Die angegebenen Fehler ergeben sich aus der Mittelung der Einzelmessungen und sind mit bis zu 36 % vergleichsweise groß, da insbesondere Schwankungen des Gasdrucks um den Sollwert von 4 bar direkten Einfluss auf die Menge des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  nimmt.

Erwartungsgemäß wird das Xenon aufgrund seiner Lipophilie in der Lipidemulsion am besten gelöst, wobei im älteren, teilweise phasenseparierten Lipofundin<sup>®</sup> bereits 20 % weniger Xenon gelöst wurde als im frischen Lipofundin<sup>®</sup>. Beide Plasmaexpander, Gelafundin und Voluven<sup>®</sup>, weisen mit 36 % bzw. 42 % ähnlich gute Lösungsvermögen auf, welche ausreichend hohe Signale für komplexere Experimente liefern. Der Vergleich des Wertes für die isotonische Kochsalzlösung (21 %) mit einem Literaturwert (ca. 22,5 %, NaCl 0,9 % : Intralipid<sup>®</sup> 20 % [Venkatesh 00, Goodson 02]) beweist noch einmal die Zuverlässigkeit der dargestellten Ergebnisse.

Flüssigkeit	$L/L_{\text{Lipofundin}} / \%$	$\Delta L/L_{\text{Lipofundin}} / \%$
Lipofundin <sup>®</sup>	100	-
Lipofundin <sup>®</sup> (alt)	80	36
NaCl (0,9%)	21	7
Gelafundin	36	11
Voluven <sup>®</sup>	42	16

Tabelle 4.3: Ergebnisse der Messungen des Lösungsvermögens für  $^{129}\text{Xe}$ , normiert auf den Lipofundin<sup>®</sup>-Wert und statistische Messfehler.

In [Münnemann 96] wurde gezeigt, dass die chemische Verschiebung linear von der Dichte der Wechselwirkungspartner abhängt. Die chemische Verschiebung verändert sich mit steigender  $^{129}\text{Xe}$ -Konzentration zu höheren Werten in Lösungsmitteln, in denen sowohl Xe-Xe- als auch Xe-Lösungsmittel-Wechselwirkungen eine Rolle spielen. In den hier gezeigten Ergebnissen ist diese Tendenz auch beim Vergleich der verschiedenen Flüssigkeiten zu erkennen, so dass im Lipofundin<sup>®</sup> vermutlich die Xe-Xe-Wechselwirkungen bereits eine messbar größere Wirkung haben als etwa im 0,9% NaCl.

### 4.3 Bestimmung der $T_1$ -Zeiten des gelösten HP $^{129}\text{Xe}$

Eine zur Beurteilung der Anwendbarkeit einer Flüssigkeit als Träger des HP  $^{129}\text{Xe}$  unerlässlicher Parameter ist die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  des gelösten HP  $^{129}\text{Xe}$ . Sie ist die charakteristische Größe für den exponentiellen Zerfall der Hyperpolarisation aufgrund diverser Mechanismen wie Relaxation durch Stöße oder durch Magnetfeldinhomogenitäten. Ausführliche Erklärungen zur Bedeutung der  $T_1$ -Zeit im Allgemeinen sowie im speziellen Fall hyperpolarisierter Gase finden sich in den Abschnitten 2.1.2 bzw. 2.3.3.

Standardexperiment zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeit thermisch polarisierter Kerne ist das *Inversion Recovery*-Experiment, bei welchem nach einem  $180^\circ$ -Inversionspuls die Rückkehr der Magnetisierung in ihr thermisches Gleichgewicht beobachtet wird. Da der Zustand der Hyperpolarisation jedoch ein energetisches Nicht-Gleichgewicht bedeutet, kann diese Technik für HP Gase nicht

angewandt werden. Gewöhnlich wird deren Relaxationszeit mit Hilfe mehrerer kleiner Flipwinkel in definierten Zeitabschnitten bestimmt (*FLASH*-Sequenz). Durch die Winkel von meist nur ca.  $5^\circ$  wird lediglich ein geringer Teil der Magnetisierung angeregt, so dass für die weiteren Messungspunkte ein ausreichendes Signal zur Verfügung steht. Nach Kompensation des Signalverlusts durch die bereits eingestrahnten RF-Pulse kann dann aus dem zeitlichen Signalabfall die  $T_1$ -Zeit angefitet werden (siehe Kapitel 2.2.3). Voraussetzung für diese Methode ist jedoch ein genügend hohes Signal auch bei schwacher Anregung, welche unter den Bedingungen in dieser Arbeit leider nicht erfüllt war.

Es wurde daher folgendes Experiment mit dem bereits in 4.1 und 4.2 verwendeten Aufbau konzipiert: Die Flüssigkeit wird durch die Versuchsanordnung zirkuliert, so dass sie mit dem HP  $^{129}\text{Xe}$  gesättigt wird. Nach 60s wird die Membranpumpe angehalten, indem mittels eines pneumatischen Ventils die Druckluftzufuhr unterdrückt wird. Nach einer definierten, variablen Zeitdauer  $t$  wird ein FID ( $90^\circ$ , 1 Scan) aufgenommen, aus dem die bis zu diesem Zeitpunkt verbliebene Signalintensität bestimmt wird. Danach beginnt der Messzyklus mit einer anderen Intervallzeit von Neuem. Um eine optimale Synchronisation von Membranpump-Aktivität und NMR-Messung zu erreichen, wurde das Experiment mit Hilfe eines MatLab-Programms, dessen Quellcode in Anhang B.2 zu finden ist, automatisch gesteuert und ausgewertet. Zur Verringerung der statistischen Fehler der Ergebnisse wurden für die meisten Flüssigkeiten mehrere dieser Experimente durchgeführt und die Einzelergebnisse gemittelt. Exemplarisch ist in Abbildung (4.4) pro Flüssigkeit eine Messung angegeben. Für die Berechnung der  $T_1$ -Zeiten wurden die um das gemittelte Rauschen korrigierten und auf den Wert  $M(t = 0)$  normierten Signalintensitäten  $M$ , welche sich aus den Integralen über die Signalpeaks ergaben, gegen die Zeit  $t$  aufgetragen, die zwischen Anhalten der Pumpe und NMR-Messung verging. An diese Punkte wurde in Origin<sup>®</sup> (Origin<sup>®</sup> 7.5, OriginLab Corp., Northampton, USA) folgende normierte Exponentialfunktion angefitet:

$$M(t) = \exp \frac{-t}{T_1} + M_0. \quad (4.2)$$

Der Parameter  $M_0$  dient der Stabilisierung des Fits durch Ausgleichen von Ungenauigkeiten des gemittelten Rauschens und liegt im Bereich weniger Prozent, ebenso wie die jeweiligen Fitfehler. Eine Übersicht der ermittelten  $T_1$ -Zeiten

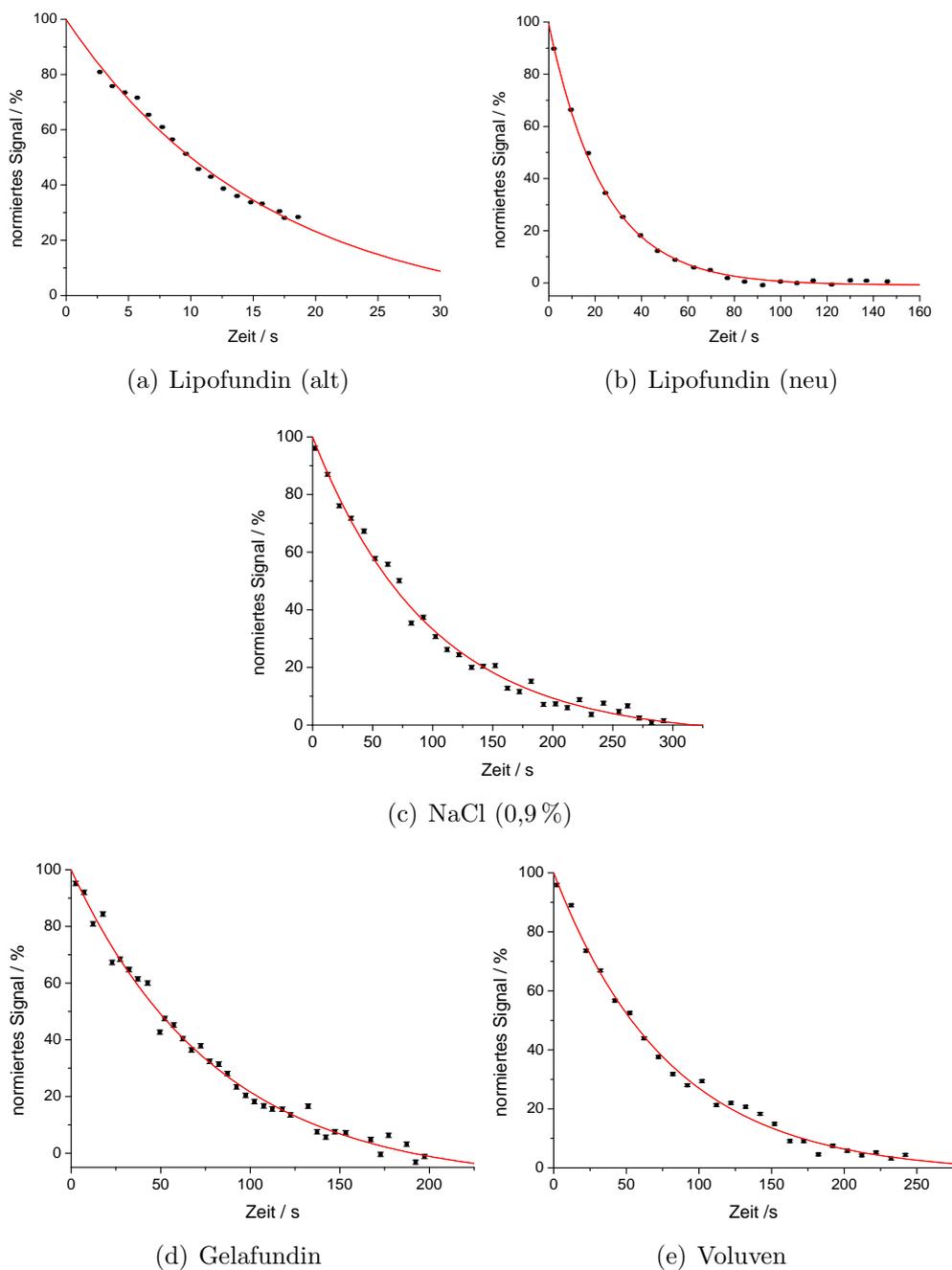


Abbildung 4.4:  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeit-Messungen. Die rote Linie beschreibt die Fitfunktion (4.2).

Flüssigkeit	$T_1 / \text{s}$	$\Delta T_1 / \text{s}$
Lipofundin <sup>®</sup>	23,7	0,5
	24,6	0,9
	<b>24,2</b>	<b>0,5</b>
Lipofundin <sup>®</sup> (alt)	16,1	0,7
	15,9	3,4
	<b>16,0</b>	<b>1,7</b>
NaCl (0,9%)	<b>97,4</b>	<b>5,5</b>
Gelafundin	80,7	5,1
	91,1	8,6
	<b>85,9</b>	<b>5,0</b>
Voluven <sup>®</sup>	83,6	11,3
	79,2	3,8
	73,8	9,6
	<b>78,9</b>	<b>5,1</b>

Tabelle 4.4: Ergebnisse der Messungen der  $T_1$ -Relaxationszeiten des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  und Fehler  $\Delta T_1$ . Die fettgedruckten Werte sind die Mittelwerte der darüber angegebenen Einzelmessungen.

ist in Tabelle (4.4) gezeigt, wobei die angegebenen Fehler aus dem Fitfehler hervorgehen. Als weitere Fehlerquelle ist die Schwankung der Polarisation zu berücksichtigen, da für die Einzelmessungen Messzeiten von ca. 2 h benötigt wurden. Über diese Dauer war bisweilen auch ein Druckabfall oder -anstieg des  $^{129}\text{Xe}$ -Gasgemisches im Membranmodul von maximal 0,3 bar zu beobachten. Insbesondere für Messpunkte, die kurz nach Anhalten der Pumpe aufgenommen wurden, sind Effekte durch zunächst noch nachfließende Polarisation sowie kleine Fehler in der Zeitmessung nicht gänzlich auszuschließen.

Betrachtet man die  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeiten im Vergleich zu den Löslichkeiten, so fällt auf, dass sich mit steigender Löslichkeit die Relaxationszeit verkürzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei stärkerer Wechselwirkung zwischen den  $^{129}\text{Xe}$ -Atomen und Lösungsmittelmolekülen das Xenon zwar besser in der Flüssigkeit gebunden wird, der Zustand der Hyperpolarisation jedoch schneller in sein thermisches Gleichgewicht relaxieren kann. Daher sind bei

der Wahl des optimalen  $^{129}\text{Xe}$ -Trägers die Erfordernisse des geplanten Experiments zu berücksichtigen: Kann es innerhalb kurzer Zeit (weniger Sekunden) durchgeführt werden und sind dabei hohe Signalintensitäten notwendig, so ist sicherlich das Lipofundin<sup>®</sup> zu bevorzugen. Wird hingegen ein zeitintensiveres Experiment aufgesetzt, so sollte entsprechend auf die Flüssigkeiten mit längeren  $T_1$ -Zeiten, wie Voluven<sup>®</sup>, Gelafundin oder die isotonische Kochsalzlösung, zurückgegriffen werden, von welchen auch größere Mengen injiziert werden können.



## Kapitel 5

# MRI von HP $^{129}\text{Xe}$ in biorelevanten Flüssigkeiten

Erste *in-vivo* MR-Bilder von zuvor gelöstem HP  $^{129}\text{Xe}$  wurden in den 1990er Jahren von Goodson et al. sowie Möller et al. durchgeführt (siehe Abbildung 5.1). Sie lösten das HP  $^{129}\text{Xe}$  zuvor in Kochsalzlösung bzw. 30 % Intralipid<sup>®</sup>. In Abbildung (5.1)(b) konnten bereits die Vena iliaca und die untere Hohlvene

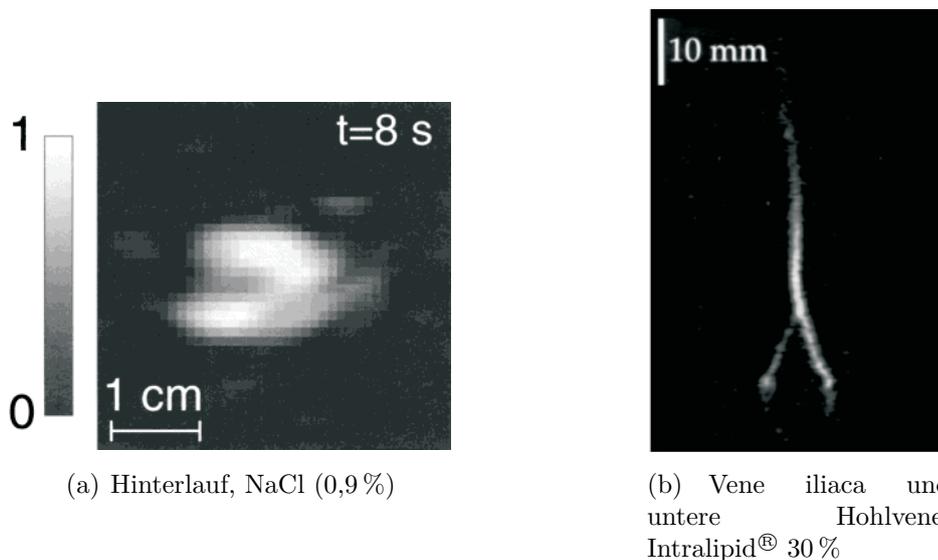


Abbildung 5.1: (a) 10 mm-Slice-Bilder nach Injektion einer HP  $^{129}\text{Xe}$ /Kochsalz-Lösung in den oberen Hinterlauf einer Ratte [Goodson 97]. (b) Koronale Projektion der Vena iliaca und der unteren Hohlvene einer Ratte ( $\text{SNR} \approx 24$ ) nach intravenöser Injektion einer HP  $^{129}\text{Xe}$ /Intralipid<sup>®</sup> 30 %-Lösung. Die Flussrichtung verläuft von unten nach oben [Möller 99].

unterschieden werden, weitere Verbesserungen im Bereich der Auflösung und

Signalintensität sind jedoch für klinische Anwendungen unerlässlich. Daher wird in diesem Kapitel die Qualität der MR-Bilder gezeigt und verglichen, welche mit in den im vorangegangenen Kapitel charakterisierten Flüssigkeiten (Lipofundin<sup>®</sup>, isotonische Kochsalzlösung, Gelafundin und Voluven<sup>®</sup>) *in-vitro* erreicht werden konnten. Dazu wurde wie für Kapitel 4 die Probe aus einer 8 mm PU-Schlauch Schlaufe mit einem 4 mm Gas-Referenz-Schlauch verwendet (siehe Abbildung 4.2) und mit Hilfe einer Gradientenechosequenz vermessen. Um ein möglichst hohes Signal zu erhalten, wurden stets Projektionen auf die YX oder YZ-Ebene aufgenommen (Y: Read-Richtung, X,Z: Phase-Richtung).

## 5.1 Referenz- $^1\text{H}$ -Bilder

Damit die nachfolgenden  $^{129}\text{Xe}$ -Bilder besser bewertet und die optimalen Bildparameter festgelegt werden können, wurden zunächst Protonenbilder der mit Gelafundin gefüllten Probe aufgenommen (siehe Abbildung 5.2). Dabei wurden hier für optimale Vergleichbarkeit die auch im Abschnitt 5.3 gewählten Fields Of View (FOV) eingestellt. In Abbildungen (5.2)(a) und (c) sind jeweils MR-Bilder bei angehaltenem Fluss gemacht worden, während die Flüssigkeit in (b) und (d) mit einer Pumpfrequenz von 2,5 Hz ( $\approx 5 - 7,5$  ml/min) zirkuliert. Es sind deutlich die Signalverluste in Flussrichtung zu erkennen (vgl. Abschnitt 2.2.5 über Flussartefakte). Da Experimente mit einer Fluss-Kompensations-Pulssequenz bereits an dieser Stelle für  $^1\text{H}$  zu geringe Signale lieferten, wurde diese Technik im Folgenden nicht weiter verfolgt.

## 5.2 Einstellung des auf die chemische Verschiebung selektiven RF-Pulses

Für alle bisherigen Messungen wurde die für das System maximal verträgliche Verstärkerleistung von 36 % der Maximalleistung ausgenutzt. Das mit dieser Einstellung erzielte MR-Bild der mit Gelafundin gefüllten Probe ist in Abbildung (5.3)(a) gezeigt. Die hin- und rückführenden Gelafundin-Schläuche und der Referenz- $^{129}\text{Xe}$ -Gasschlauch sind darin nicht eindeutig zuzuordnen, nicht zuletzt wegen der starken Flussartefakte in Phase- (X-) Richtung. Erst das Referenzbild bei angehaltenem Gelafundin-Fluss zeigt unzweifelhaft die

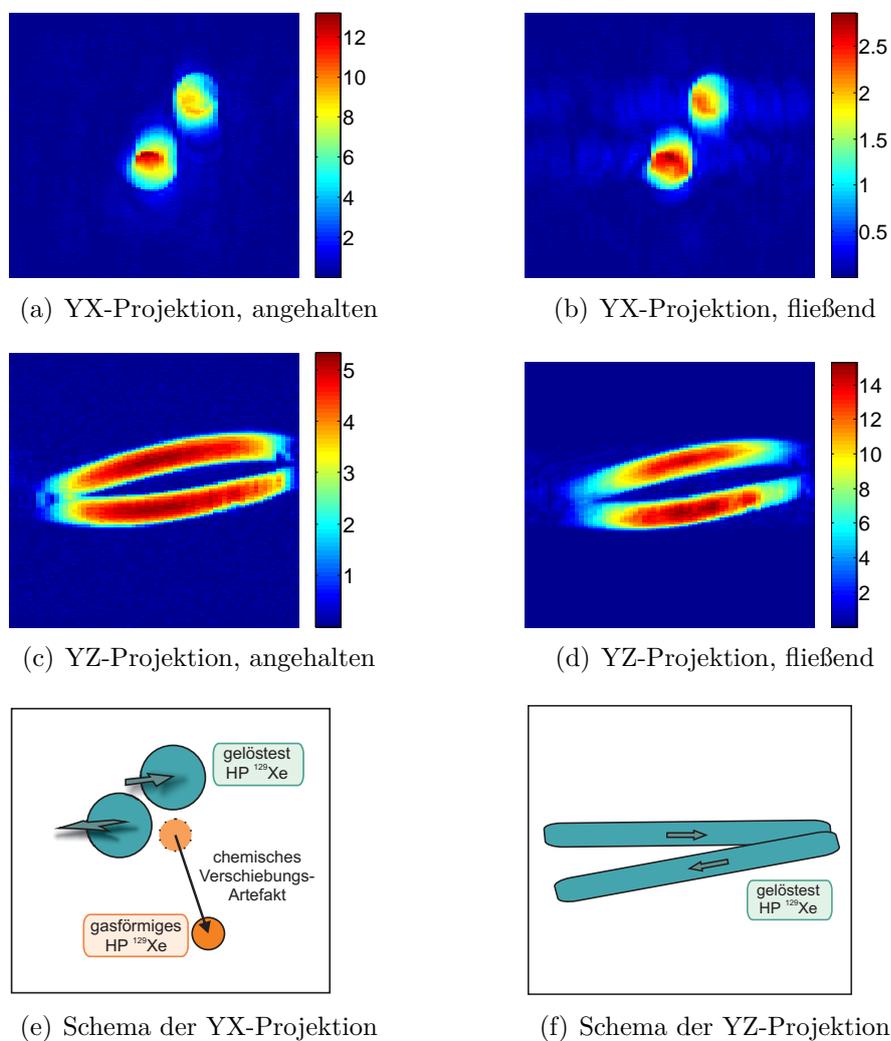


Abbildung 5.2:  $^1\text{H}$ -Bilder in (a), (b) YX-Projektion. FOV:  $(48 \times 101)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px. (c), (d) YZ-Projektion FOV:  $(174 \times 363)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px. Gemessen bei (a), (c) angehaltenem und (b), (d) aktivem Gelafundinfluss. Jeweils 1 Scan. (e), (f) zeigen die entsprechenden schematischen Darstellungen.

Position des Gasschlauchs. Um diesen Effekt der gleichzeitigen Anregung von

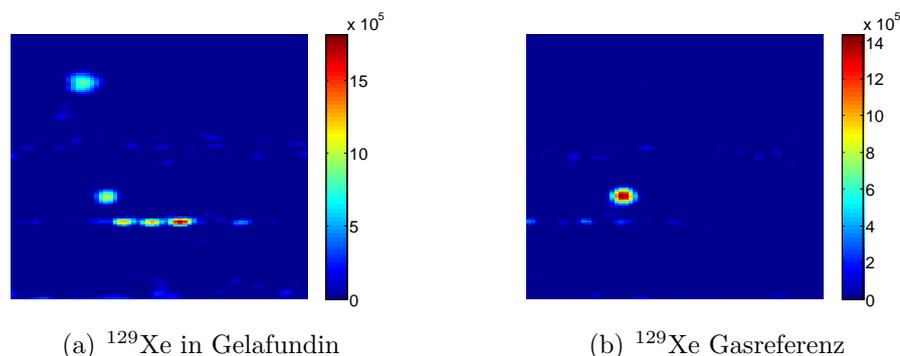


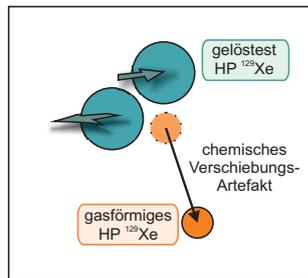
Abbildung 5.3: (a) Gelafundin RFA0=36, FOV:  $(155 \times 147)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px, mit einfachem Zerofilling und Gaußfilter; 4 Scans, Repititionszeit  $TR = 500$  ms

$^{129}\text{Xe}$ -Gas- und -Flüssigkeitsresonanz zu vermeiden, wurde die große chemische Verschiebung von ca. 200 ppm zur Anwendung eines chemisch selektiven RF-Pulses genutzt. Da eine schmalere Anregung im Frequenzraum einer längeren Einstrahldauer im Zeitraum entspricht, wurde für die weiteren Experimente die Amplitudenverstärkung von 36 % auf 20 % verringert und die RF-Pulslänge entsprechend verlängert.

### 5.3 MR-Bilder von gelöstem HP $^{129}\text{Xe}$

#### Axialprojektions-Bilder

Mit dem bereits in Kapitel 4 verwendeten Aufbau und den in den vorangegangenen Abschnitten optimierten Parametern wurden nun zunächst auf der Resonanz des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  Axialprojektionen der Schlauchprobe (siehe Abbildung 4.2) in Form von Gradientenecho-Projektionen auf die YX-Ebene (Y: Read-, X: Phaserichtung) gemacht. Die Ergebnisse sind für die diversen  $^{129}\text{Xe}$ -Trägerflüssigkeiten in Abbildung (5.4) dargestellt. Die MR-Bilder wurden stets mit einem gleich bleibenden FOV von  $(145 \times 137)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten gemessen und mit Hilfe eines einfachen Zerofillings und eines Gaußfilters bearbeitet (siehe Abschnitt 2.1.3). Zur Verdeutlichung der Unterschiede sind stets die gleichen  $(128 \times 64)$  Px Ausschnitte aus den bearbeiteten



(a) Schematische Darstellung

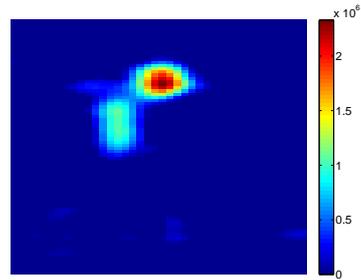
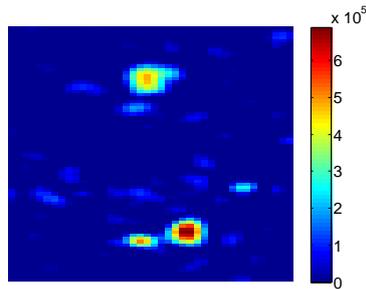
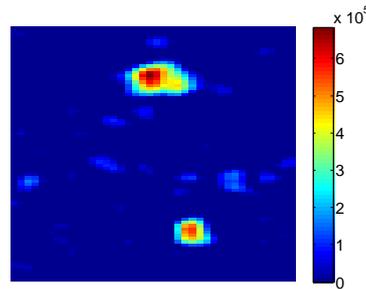
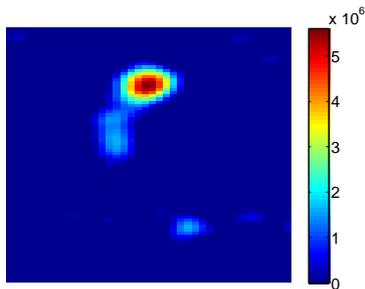
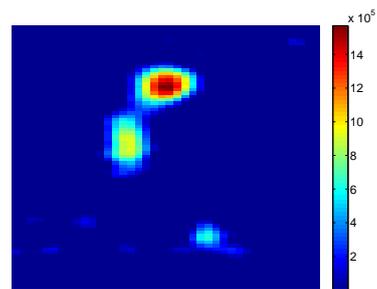
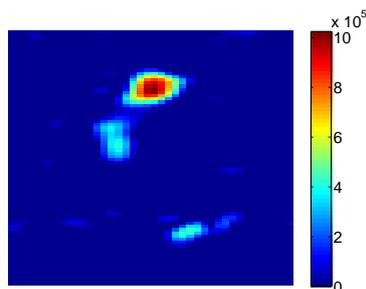
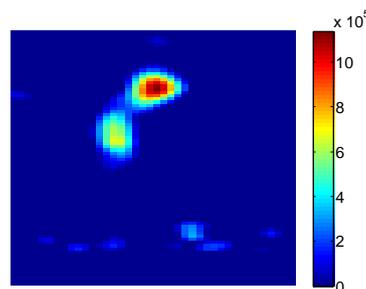
(b)  $^{129}\text{Xe}$  in Lipofundin<sup>®</sup>(c)  $^{129}\text{Xe}$  in NaCl (0,9%)(d)  $^{129}\text{Xe}$  in NaCl (0,9%)(e)  $^{129}\text{Xe}$  in Gelafundin(f)  $^{129}\text{Xe}$  in Gelafundin(g)  $^{129}\text{Xe}$  in Voluven<sup>®</sup>(h)  $^{129}\text{Xe}$  in Voluven<sup>®</sup>

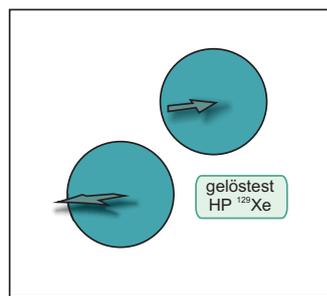
Abbildung 5.4: Axial-(YX-)Projektionen, jeweils  $(128 \times 64)$  Px-Ausschnitte. FOV:  $(145 \times 137)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten mit einfachem Zerofilling und Gaußfilter. 4 Scans, (a), (c), (e), (g)  $TR = 2$  s; (b), (d), (f)  $TR = 500$  ms.

Bildern gezeigt. Für die Bilder auf der linken Seite, (b), (d), (f), wurden kurze Repititionszeiten von  $TR = 500$  ms verwendet, um die Gesamtmesszeit zu minimieren. Das Signal ist dadurch im rückführenden Schlauch bereits stark durch Puls-Effekte verringert. Durch Verlängerung der Repititions- (und dadurch auch der Mess-) Zeit um einen Faktor vier kann eine starke Verbesserung dieses Signals erreicht werden. Insbesondere im Falle der Plasmaexpander Gelafundin und Voluven<sup>®</sup>, welche eine längere  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeit haben als das Lipofundin<sup>®</sup>, ist im Zentrum des rückführenden Schlauches eine hohe Signalverstärkung zu erkennen. Die isotonische Kochsalzlösung weist zwar die größte  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeit auf, die Xenon-Löslichkeit ist jedoch offensichtlich zu gering, um bei diesen Bildeinstellungen ein gutes Signal zu liefern. Die Signalstärke liegt hier im Bereich derer, die trotz des selektiven RF-Pulses noch vom  $^{129}\text{Xe}$ -Gas ausgeht. Dabei ist deutlich das chemische Verschiebungs-Artefakt (vgl. 2.2.5) zu sehen, da der Gas-Referenzschlauch in der Probe direkt neben den Flüssigkeits-Schläuchen platziert war.

Die unterschiedlichen Vorzüge der einzelnen Flüssigkeiten werden noch einmal in Abbildung (5.5) anhand des Vergleichs von Lipofundin<sup>®</sup> und Voluven<sup>®</sup> bei einem kleineren FOV und somit einer besseren Auflösung gezeigt. Der obere, hinführende Schlauch ist in (a) sehr gut zu erkennen, während der rückführende Schlauch offenbar mit Hilfe des in Voluven<sup>®</sup> gelösten  $^{129}\text{Xe}$  (c) besser darstellbar ist. Die Gegenüberstellung von (b) und (c) hebt erneut hervor, dass mit kurzen Repititionszeiten  $TR$  im hinführenden Schlauch ein stärkeres Signal gemessen werden kann, während für eine gleichmäßige Darstellung längere  $TR$ -Werte benötigt werden.

## Längsprojektions-Bilder

Alle bei den Axialprojektionen beobachteten Effekte konnten auch für MR-Bilder mit der Phasenkodierrichtung entlang der Flussrichtung der  $^{129}\text{Xe}$ -Träger und des Referenzgases, also entlang des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ , reproduziert werden (vgl. Abb. 5.6), wie etwa das zu geringe Signal in der isotonischen Kochsalzlösung oder die Verbesserung der Bildqualität durch längere Repititionszeiten  $TR$ . Die scheinbare Verbindung des hin- und rückführenden Schlauches in (a) ist dabei auf eine Kreuzung der Schläuche an dieser Stelle zurückzuführen.



(a) Schematische Darstellung

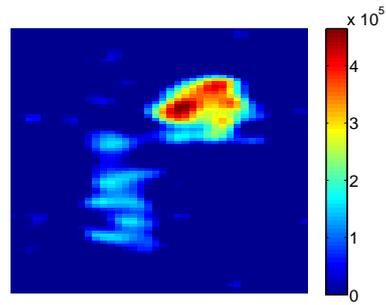
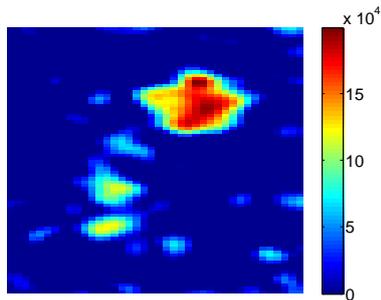
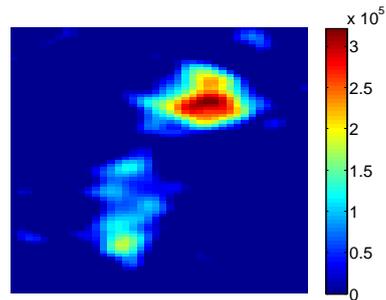
(b)  $^{129}\text{Xe}$  in Lipofundin®(c)  $^{129}\text{Xe}$  in Voluven®(d)  $^{129}\text{Xe}$  in Voluven®

Abbildung 5.5: Axial-(YX-)Projektionen, jeweils  $(80 \times 40)$  Px Ausschnitte. FOV:  $(72 \times 69)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten mit einfachem Zero-filling und Gaußfilter. 4 Scans, (a), (c)  $TR = 2$  s; (b)  $TR = 500$  ms.

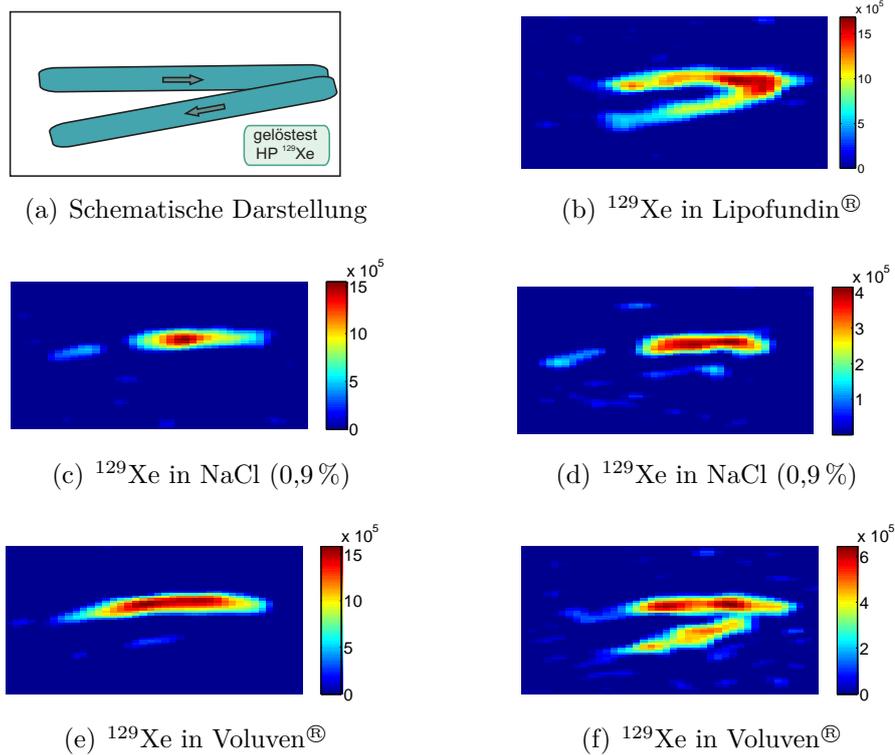


Abbildung 5.6: Längs-(YZ-)Projektionen), jeweils  $(60 \times 40)$  Px-Ausschnitte. FOV:  $(174 \times 363)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten mit einfachem Zerofilling und Gaußfilter. (a), (c), (e) 4 Scans,  $TR = 2$  s; (b), (d) 16 Scans,  $TR = 500$  ms.

## Kapitel 6

# Experimente an Lungenphantomen

Mittels herkömmlicher  $^1\text{H}$ -MRI kann der Gasraum der Lunge aufgrund der geringen Protonendichte nicht dargestellt werden. Während inhaliertes hyperpolarisiertes  $^3\text{He}$  sich insbesondere für Ventilationsmessungen und die Darstellung der Lungenmorphologie eignet, bietet HP  $^{129}\text{Xe}$  beispielsweise für Perfusionsmessungen große Vorteile, da es in Flüssigkeiten wie Blut eine bessere Löslichkeit zeigt. MRI mit HP  $^{129}\text{Xe}$  könnte daher die Verknüpfung von Lungenstruktur und -funktion weiter aufklären, Ventilations-Perfusions-Ungleichgewichte bei Patienten mit Lungenembolien aufzeigen oder Erfolge von Therapien gegen chronische Atemwegserkrankungen verfolgen. Auch für die Identifizierung möglicher Patienten für Lungentransplantate oder -reduktionen könnte diese Technik gezielt angewandt werden. Im Jahr 1994 führten Albert et al. Ventilationsmessungen an operativ entfernten Mäuselungen mit gasförmigem HP  $^{129}\text{Xe}$  durch [Albert 94]. Die Ergebnisse sind in Abbildung (6.1) (a-c) gezeigt, in (d) und (e) sind zum Vergleich ein  $^1\text{H}$ -Bilder des Herzens bzw. eine Skizze der Lage der Lunge zum Herz dargestellt. Um gleichzeitig die Perfusion der Lunge messen zu können, kann das HP  $^{129}\text{Xe}$  zunächst in einer geeigneten Trägerflüssigkeit gelöst und so in den Blutkreislauf injiziert werden. In Folge der großen chemischen Verschiebung des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  zum  $^{129}\text{Xe}$ -Gas von ca. 200 ppm kann dann selektiv die Perfusion oder die Ventilation untersucht werden.

Vorbereitende *in-vitro* NMR- und MRI-Messungen wurden in den vorangegangenen Kapiteln durchgeführt, deren Ergebnisse nun für erste Messungen an einem Lungenphantom genutzt werden sollen. Dazu wurde ein weiteres Membranmodul (siehe Kapitel 3.3) verwendet, da es auch in seiner ursprünglichen Anwendung als Oxygenator eben eine solche Funktion als künstliche Lunge

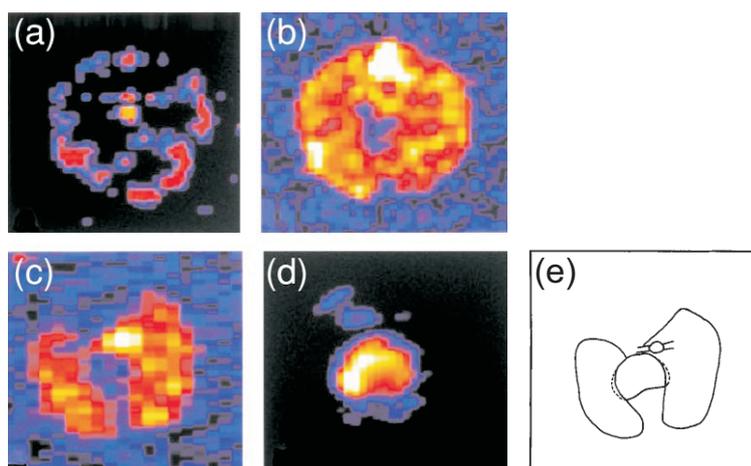


Abbildung 6.1: MR-Bilder etwa (a) 1 s, (b) 2 s bzw. (c) 7 s nach Zufuhr des HP  $^{129}\text{Xe}$ -Gases durch die Luftröhre, (d) entsprechendes  $^1\text{H}$ -Bild des Herzens, (e) Skizze des Präparates für (c) und (d) mit Luftröhre, Lunge und Herz. Px-Auflösungen: (a-b)  $(0,37 \times 0,37)$  mm, (c)  $(0,37 \times 0,74)$  mm [Albert 94].

übernimmt. Dieses Modul (M2) wurde, wie in Abbildung (6.2) skizziert, direkt hinter das Xenoniziermodul (M1) integriert und seine Gasanschlüsse miteinander verbunden, um das aus der Flüssigkeit über die Membranen ausgegaste HP  $^{129}\text{Xe}$  anzusammeln. Zur Erzeugung einer geringen Strömung wurde an einer Membranpumpe ein leichter Unterdruck von ca. 50 – 100 mbar eingestellt. Das Modul konnte so entweder selbst als NMR-Probe dienen oder wahlweise mit einem separaten Probenvolumen für das ausgegaste  $^{129}\text{Xe}$  verbunden werden. Um Sauerstoff-induzierte Relaxationseffekte zu verhindern, wurde das Gasvolumen vor jeder Messung mit  $\text{N}_2$  gespült und evakuiert. Der Flüssigkeitsraum wurde für die folgenden Experimente mit etwa 180 ml Lipofundin<sup>®</sup> gefüllt, da in Kapitel 4.2 die beste Löslichkeit des Xenons in dieser Lipidemulsion auftrat. Das Lipofundin<sup>®</sup> wurde dann für die Messungen bei einem Fluss von ca. 5 – 7,5 ml/min im Aufbau zirkuliert.

## 6.1 NMR-Spektroskopie am Lungenphantom

Zunächst sollte erstmalig gezeigt werden, dass das HP  $^{129}\text{Xe}$  durch die Polypropylen (PP) Fasern der Membran in den Gasraum austritt, ohne Polarisationsverluste oder Verschlechterungen der spektroskopischen Eigenschaften wie der spektralen Breite zu zeigen. Hierzu wurde das Lungenphantom-Modul (M2)

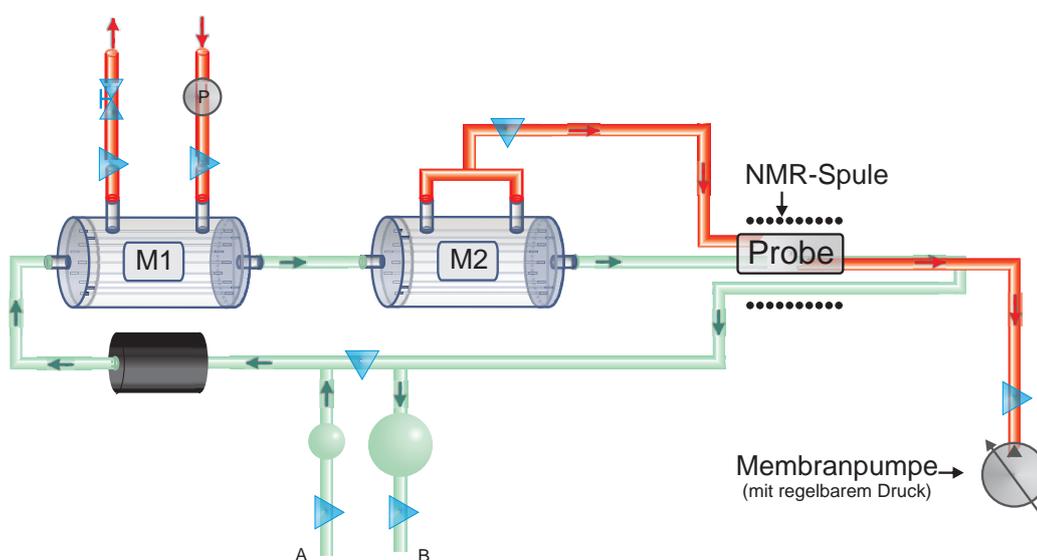


Abbildung 6.2: Aufbau zur Messung des Wieder-Ausgasens des  $^{129}\text{Xe}$  aus der Flüssigkeit

in der RF-Spule platziert, wobei im Unterschied zu den vorherigen Messungen (an der in Abbildung (4.2) dargestellten Probe) nunmehr keine Zentrierung vorgenommen werden konnte. Dies könnte eine weniger homogene Anregung zur Folge gehabt haben. Die in Abbildung (6.3) gezeigten Spektren wurden bei aktivem Lipofundin<sup>®</sup>-Fluss mit nur einem Scan auf der Resonanz des gelösten bzw. des wieder ausgegasten  $^{129}\text{Xe}$  aufgenommen. Die ppm-Skala der chemischen Verschiebung ist dabei auf die jeweilige Einstrahlfrequenz referenziert. Es ist aufgrund des chemisch selektiven RF-Pulses in beiden Spektren keine Anregung der jeweils anderen Resonanz zu erkennen. Der bei 150 ppm bzw. -100 ppm auftretende Peak ist trotz Filters auf das in das FOV zurückgefaltete Rauschen des Gradientenverstärkers zurückzuführen. Der Vergleich der Signalhöhen zeigt deutlich, dass das  $^{129}\text{Xe}$  auch beim Passieren der Membranen aus der Flüssigkeit nicht depolarisiert. Die Breite des Gaspeaks von 3,8 ppm im Vergleich zur Breite des gelösten  $^{129}\text{Xe}$ -Signal von 2,4 ppm entspricht den Beobachtungen in [Baumer 06b] und zeigt keine Verschlechterung der spektroskopischen Auflösung.

In [Zänker 07] wurde mit Hilfe eines Austauschexperiments die Dynamik des Lösungsprozesses des HP  $^{129}\text{Xe}$  durch die Xenonizer-Membrane näher untersucht und festgestellt, dass er auf einer Zeitskala von wenigen Millisekunden

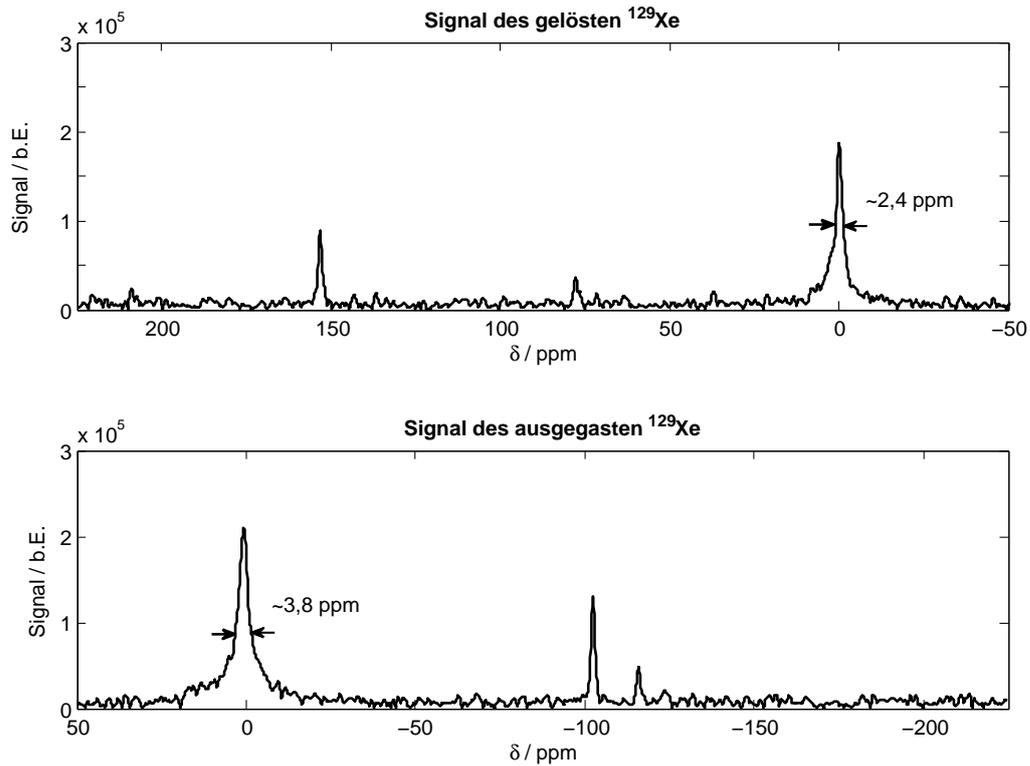


Abbildung 6.3: Spektren bei nur 1 Scan des (oben) im Lipofundin<sup>®</sup> gelösten  $^{129}\text{Xe}$  und (unten) des wieder ausgegasteten  $^{129}\text{Xe}$ . Die Spektren sind auf der jeweiligen Resonanz aufgenommen, so dass beide Peaks bei 0 ppm erscheinen. Aufgrund des chemisch selektiven Pulses ist bei  $\pm 200$  ppm die Gas-/Flüssigkeitssignal nicht angeregt. Die Signale bei 150 ppm bzw. -100 ppm sind, trotz Filters, auf (zurückgefaltetes) Rauschen des Gradientenverstärkers zurückzuführen.

geschieht. Um die Annahme zu verifizieren, dass bei weiteren Versuchen das Gesamtsystem nicht durch die Lösung oder das Ausgasen durch die Membranfasern verlangsamt wird, wurde der Signalaufbau des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  simultan zum Aufbau des Gassignals gemessen. Dazu wurde die in Abbildung (6.4) dargestellte Probe an den Gasausgang des Lungenphantoms (M2) angeschlossen. Sie besteht aus einem in zwei Lagen spiralförmig gewickelten PU-Schlauch,

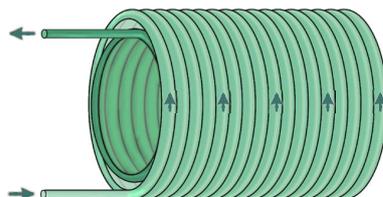


Abbildung 6.4: Probe zur Messung des wiederausgegasten  $^{129}\text{Xe}$ : spiralförmig in zwei Lagen gewickelter PU-Schlauch. Die  $^{129}\text{Xe}$ -Trägerflüssigkeit fließt zunächst durch die äußeren Windungen und daraufhin durch die inneren zurück in den Kreislauf.

durch welchen die Flüssigkeit außen hin- und innen zurückfließen kann. Durch das Zentrum wurde der Flüssigkeitsschlauch geführt. Vor der Messung wurde zunächst etwaige Restpolarisation mit Hilfe von 100  $90^\circ$ -Pulsen zerstört, bevor zu einem aufgrund der pneumatischen Ventile definierten Zeitpunkt  $t = 0$  die Flüssigkeitspumpe gestartet wurde. Jede Sekunde wurden dann nacheinander selektiv beide Resonanzen mit einem  $45^\circ$ -Puls angeregt und die FIDs aufgenommen. Nach der Hälfte der Messzeit (ca. 13 min) wurde dabei der Fluss des Lipofundin<sup>®</sup> gestoppt.

Das Ergebnis dieses Experiments ist in Abbildung (6.5) zu sehen, wobei die Verringerung der Signalintensität durch die Pulse und insbesondere nach Anhalten des Flusses  $T_1$ -Effekte zu berücksichtigen sind. Offenbar ist das Signal des ausgegasteten HP  $^{129}\text{Xe}$  auf der Zeitskala des Experiments von Sekunden synchron zum Signal in der Flüssigkeit zu beobachten. Dies verdeutlicht, dass die Dynamik im Modul um ca. drei Größenordnungen schneller stattfindet und daher keine Verzögerung des Gesamtprozesses bedeutet. Es bestätigt auch das Ergebnis zum Versuch der Optimierung des Xenonizers durch Anreicherung von hyperpolarisiertem  $^{129}\text{Xe}$  mittels Entgasung der Flüssigkeit in Abschnitt 3.3.2. Da die Entgasung keine Verbesserung des Signals des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  zeigte, wurde dort bereits vermutet, dass der Austausch des Gases aus der Flüssigkeit durch die Xenonizer-Membran hinreichend schnell stattfindet.

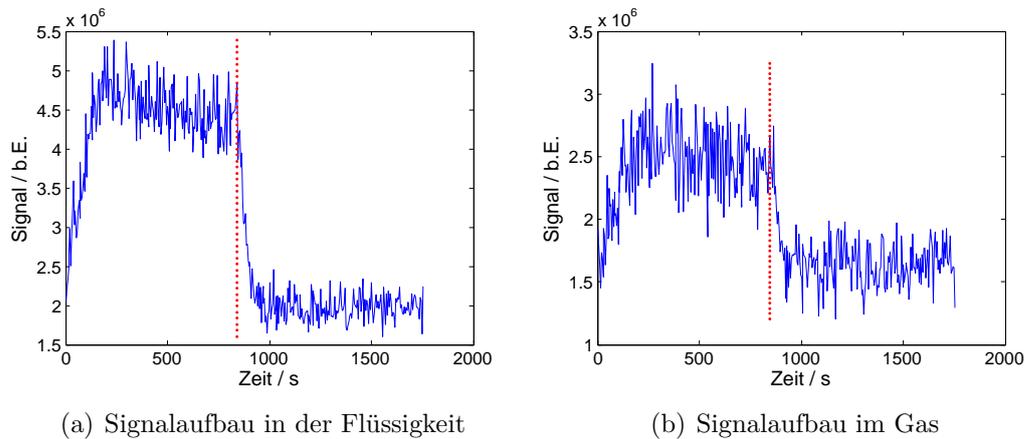


Abbildung 6.5: Signalaufbau in Flüssigkeits- und Gas-Raum. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  wurde der Lipofundin<sup>®</sup>-Fluss gestartet, zum mit der roten Linie gekennzeichneten Zeitpunkt gestoppt.

## 6.2 MR-Imaging am Lungenphantom

Da das wieder aus der Flüssigkeit ausgegaste HP  $^{129}\text{Xe}$  eine ausreichend hohe Signalintensität zeigte, wurden erste Imaging-Experimente durchgeführt. Dazu wurde zunächst die bereits in 6.1 verwendete Probe aus gewickeltem PU-Schlauch (siehe Abbildung 6.4) verwendet, um im ersten Schritt sicherzustellen, dass sich nur das gasförmige  $^{129}\text{Xe}$  in der NMR-Spule befindet. Die MR-Bilder wurden mit Hilfe einfacher Gradientenechosequenzen in Projektion auf die XY-Ebene aufgenommen. In Abbildung (6.6) (a-b) sind zum Vergleich vorab  $^1\text{H}$ -Messungen gezeigt. Darin wird auch verdeutlicht, wie sehr sich die Bildqualität bei Verwendung von  $90^\circ$ -Pulsen im Vergleich zu kleineren Flip-Winkeln bei gleicher Repetitionzeit  $TR$  verschlechtert. Für die  $^{129}\text{Xe}$ -Bilder mussten jedoch solch große Winkel verwendet werden, um bei der Einzelmessung ein ausreichendes Signal zu erhalten. Auch  $TR$  konnte nicht weiter verlängert werden, da sonst  $T_1$ -Relaxationseffekte dominant wurden und auch die Gesamtmesszeit so lang wurde, dass das Gesamtsystem nicht mehr zuverlässig stabil blieb (insbesondere Schwankungen von Druck und Polarisation des  $^{129}\text{Xe}$  aus dem Polarisator). In Abbildung (6.6) (c-e) sind die zu den Protonenbildern korrespondierenden  $^{129}\text{Xe}$ -Bilder mit kleiner werdendem FOV gezeigt. Die Ausschnittgröße ist dabei mit  $(108 \times 101)$  mm für bessere Vergleichbarkeit stets gleich gewählt. Die Ringstruktur (entsprechend der Projektion der Spirale) ist

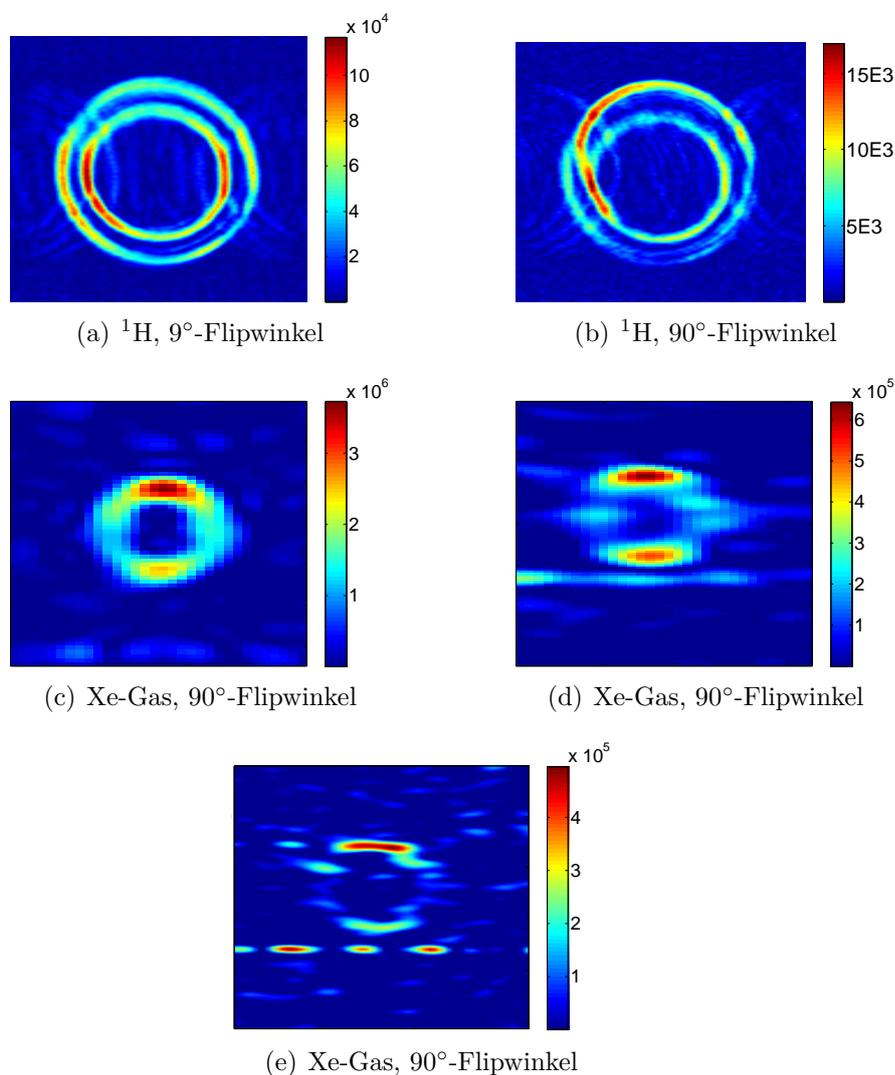


Abbildung 6.6: Gradientenecho-Bilder des Spiralphantoms in Projektion auf die XY-Ebene. (a), (b)  $^1\text{H}$ -Referenzen. FOV:  $(81 \times 76)$  mm, mit  $(128 \times 64)$  Px; 8 Scans,  $TR = 5$  s. MR-Bilder des ausgegasteten Xenons: (c)  $(64 \times 32)$  Px-Ausschnitt. FOV:  $(867 \times 822)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten, 4 Scans. (d)  $(128 \times 32)$  Px-Ausschnitt. FOV:  $(434 \times 404)$  mm bei  $(128 \times 32)$  Px Aufnahmepunkten, 4 Scans. (e)  $(256 \times 64)$  Px-Ausschnitt. FOV:  $(216 \times 202)$  mm bei  $(128 \times 32)$  Px Aufnahmepunkten, mit vierfachem Zerofilling und Gaußfilter; 8 Scans. Alle Bilder mit vierfachem Zerofilling und Gaußfilter,  $TR = 5$  s.

klar zu erkennen, wenngleich die einzelnen Schlauchlagen nicht aufgelöst werden konnten. In der Nebeneinanderstellung der drei Bilder wird auch deutlich, dass mit besser werdender Auflösung zwangsläufig ein Verlust von Signalintensität (pro Pixel) einhergeht. In den Bildern (c) und (d) sind Artefakte durch die Flussbewegung oder einen Rauschpeak als waagerechte Linie unterhalb des Rings zu erkennen.

Im nächsten Schritt in Richtung eines möglichen *in-vivo*-Lungenexperiments wurden nun auch MR-Bilder einer Probe gemacht, in der sich sowohl das aus dem Lungenmodell (M2) ausgegaste als auch das noch gelöste  $^{129}\text{Xe}$  befinden. Dazu wurde eine Probe verwendet, welche aus zwei ineinander liegenden Glaskugeln mit jeweils zwei Zugängen besteht (siehe Abbildung 6.7). Durch

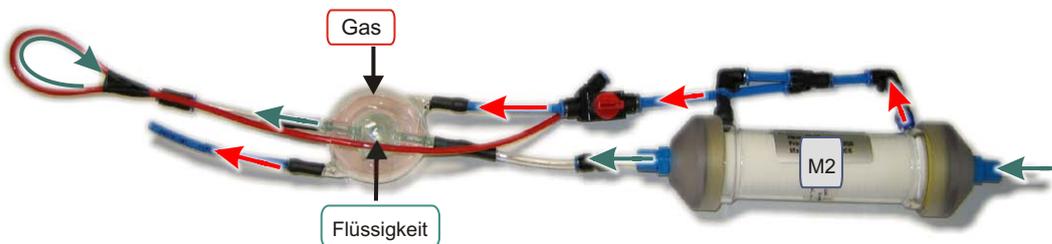


Abbildung 6.7: Probe aus zwei ineinander liegenden Glaskugeln mit Durchmessern von 3 cm bzw. 6 cm. Die innere Kugel wurde vom Lipofundin<sup>®</sup> durchflossen, der äußere vom ausgegasteten  $^{129}\text{Xe}$ .

die innere Kugel mit einem Durchmesser von  $\varnothing = 3\text{ cm}$  konnte die Flüssigkeit fließen, während durch den äußeren Bereich ( $\varnothing = 6\text{ cm}$ ) das  $^{129}\text{Xe}$ -Gas geführt wurde. Um den Flüssigkeitskreislauf zu schließen, wurde außen an der Kugel ein 4 mm dicker PU-Schlauch entlanggeführt. Der gesamte Flüssigkeitsraum wurde mit ca. 110 ml Lipofundin<sup>®</sup> gefüllt, der Gasraum mit  $\text{N}_2$  gespült und vor jeder Messung evakuiert. Die Gas- $T_1$ -Zeit des  $^{129}\text{Xe}$  in der Glaszelle wurde zu etwa 120 s bei 4 bar Überdruck bestimmt. Es wurden wiederum Gradientenecho-Bilder in Projektion auf die XY-Ebene gemessen. In Abbildung (6.8) sind die MR-Bilder gezeigt, die bei einem relativ großen FOV von  $(290 \times 270)\text{ mm}$  aufgenommen wurden. Dabei sind von allen Bildern jeweils  $(87 \times 82)\text{ mm}$ -Ausschnitte gezeigt. In (a) ist das Bild des ausgegasteten  $^{129}\text{Xe}$  zu sehen, während (b) eine Referenzmessung mit  $^{129}\text{Xe}$  direkt aus dem Polarisator bei 4 bar zeigt. Darunter sind in (c) und (d) die entsprechenden Bilder des ge-

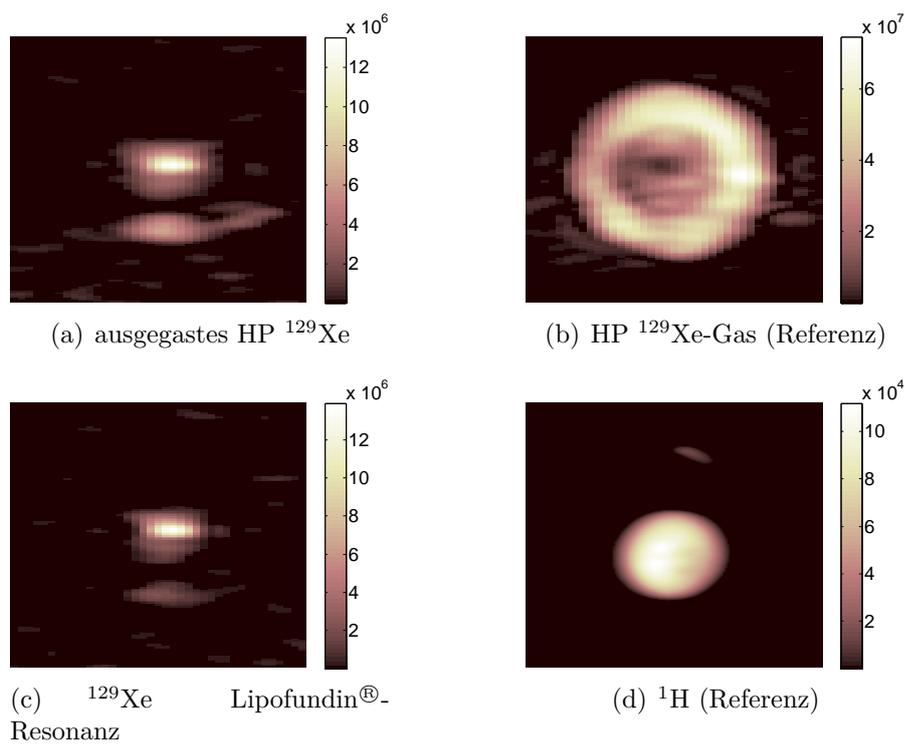


Abbildung 6.8: MR-Bilder der Glasprobe bei großem FOV, jeweils ( $87 \times 82$ ) mm-Ausschnitte. (a-c) FOV(1): ( $290 \times 270$ ) mm bei ( $128 \times 32$ ) Px Aufnahmepunkten; 32 Scans, (a-b)  $TR = 2$  s, (c)  $TR = 1$  s, (d) FOV: ( $81 \times 75$ ) mm bei ( $128 \times 64$ ) Px Aufnahmepunkten; 32 Scans,  $TR = 1$  s. Alle Bilder mit vierfachem Zerofilling und Gaußfilter.

lösten  $^{129}\text{Xe}$  bzw. (bei angehaltenem Fluss) von Protonen dargestellt. Analoge Bilder wurden noch einmal mit einem kleineren FOV gemacht und in Abbildung (6.9) ebenfalls mit einem Ausschnitt von jeweils  $(87 \times 82)$  mm dargestellt. Obwohl die Referenzbilder auf der rechten Seite die Struktur gut wiedergeben

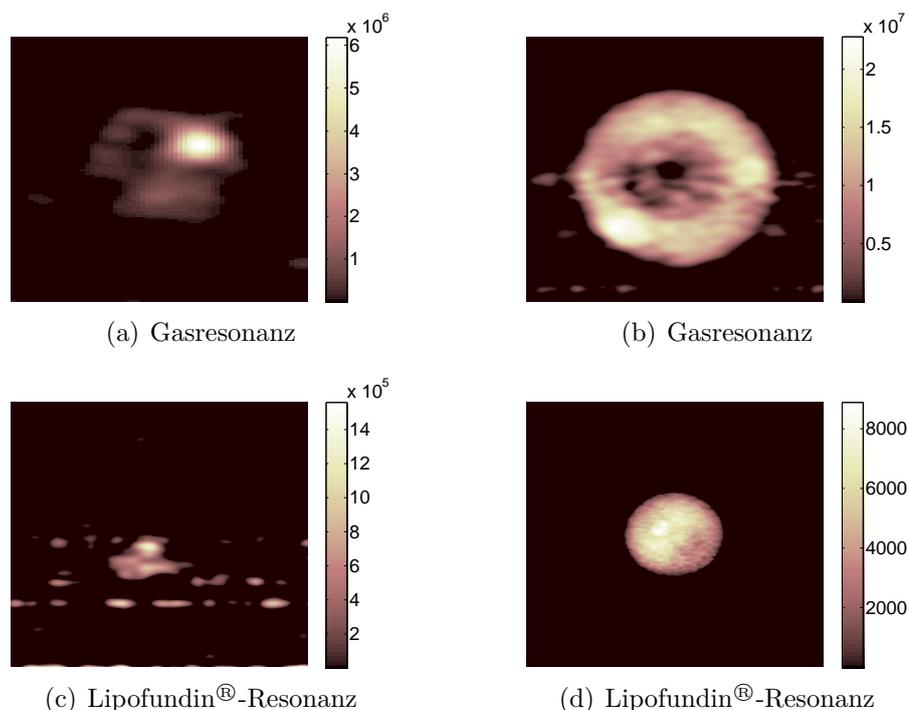


Abbildung 6.9: MR-Bilder der Glasprobe bei kleinem FOV, jeweils  $(87 \times 82)$  mm-Ausschnitte. (a-b) FOV:  $(174 \times 164)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten; 32 Scans,  $TR = 1$  s, (c) FOV:  $(116 \times 110)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten; 16 Scans,  $TR = 1$  s. (d) FOV:  $(32 \times 31)$  mm bei  $(128 \times 64)$  Px Aufnahmepunkten; 16 Scans,  $TR = 1$  s. Alle Bilder mit vierfachem Zero-filling und Gaußfilter.

und die Flüssigkeitsbilder (d) deutlich den dunklen Raum in der Mitte von (b) füllen, ist in den Bildern des ausgegasteten  $^{129}\text{Xe}$  (a), aber auch in dem des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  (c) insbesondere bei dem großen FOV nur der kleine Raumbe-  
 reich des jeweiligen Zugangs dargestellt. Bei den Einstellungen des kleineren FOV ist in (6.9)(a) neben der Eintrittsstelle des  $^{129}\text{Xe}$ -Gases noch ein geringer Teil des restlichen Kugelvolumens zu erkennen, wohingegen in (c) starke Flussartefakte auftreten. Vermutlich ist diese schlechte Wiedergabe der Strukturen besonders durch Diffusionseffekte und zu starke Pulse mit zu kurzer Repetitionzeit hervorgerufen worden.

# Kapitel 7

## Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Apparatur zur Lösung von hyperpolarisiertem (HP)  $^{129}\text{Xe}$  in biorelevanten Flüssigkeiten aufgebaut und optimiert sowie die Anwendungsmöglichkeiten des gelösten HP  $^{129}\text{Xe}$  für die MR-Bildgebung eingehend untersucht. Für die kontinuierliche, blasenfreie und möglichst praktikable Lösung des HP  $^{129}\text{Xe}$  wurden Module mit Oxygenator-Membranen verwendet [Baumer 06b, Zänker 07] und die Parameter dieses *Xenonizers*, wie der Xenongas- und der Flüssigkeitsfluss, optimiert. Des Weiteren wurde festgestellt, dass eine Entgasung der bereits für die MR-Messungen genutzten Flüssigkeit keine Anreicherung von frisch hyperpolarisiertem  $^{129}\text{Xe}$  bewirkt und demnach der Gasaustausch im Xenonizer-Modul sehr effizient stattfindet.

Um einen für die klinische MRT bestgeeigneten  $^{129}\text{Xe}$ -Träger zu bestimmen, wurden eine Lipidemulsion (Lipofundin<sup>®</sup>), isotonische Kochsalzlösung sowie zwei Plasmaexpander auf Gelatine- bzw. Hydroxyethylstärke (Gelafundin, Voluven<sup>®</sup>) zuerst auf ihre NMR-Eigenschaften hin geprüft. Die chemischen Verschiebungen des gelösten relativ zum gasförmigen  $^{129}\text{Xe}$  betragen in Lipofundin<sup>®</sup> ( $193,0 \pm 0,2$ ) ppm, in alten und teilweise phasenseparierten Lipofundin<sup>®</sup>-Proben ( $192,9 \pm 0,1$ ) ppm, in 0,9% NaCl ( $192,9 \pm 0,3$ ) ppm, in Gelafundin ( $192,0 \pm 0,1$ ) ppm und in Voluven<sup>®</sup> ( $192,3 \pm 0,3$ ) ppm. Auf Basis dieser großen Verschiebungen konnten chemisch selektive Pulse angewandt und somit wahlweise gasförmiges oder gelöstes  $^{129}\text{Xe}$  vermessen werden.

Die für die Bildgebung kritischen Charakteristika der Flüssigkeiten sind ihre  $^{129}\text{Xe}$ -Löslichkeiten sowie die  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeiten. Das Lösungsvermögen ist entscheidend für die maximal erreichbare Signalintensität, während die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  eine Aussage darüber macht, wie lang dieses Signal

aufgrund der zerfallenden Polarisation im jeweiligen Träger erhalten bleibt. Die Löslichkeiten wurden in Relation zur  $^{129}\text{Xe}$ -Löslichkeit im Lipofundin<sup>®</sup> ermittelt, da hierin aufgrund der starken Lipophilie des Xenons der höchste Wert gemessen wurde. In durch Lagerung gealtertem Lipofundin<sup>®</sup> konnte bereits nur noch etwa 80 %  $^{129}\text{Xe}$  gelöst werden. Wegen der Hydrophobie des Xenons betrug die Löslichkeit in isotonischer Kochsalzlösung nur 21 %, wohingegen in den Plasmaexpandern recht hohe Werte von  $(36 \pm 11) \%$  in Gelafundin bzw.  $(42 \pm 16) \%$  Voluven<sup>®</sup> gemessen wurden. Je besser das Xenon in einer Flüssigkeit gelöst werden kann, desto stärkere Wechselwirkungen sind zwischen den Xenon-Atomen und den Lösungsmittelmolekülen zu erwarten. Dies wurde durch den Vergleich der  $^{129}\text{Xe}$ - $T_1$ -Zeiten bestätigt, in dem etwa das Lipofundin<sup>®</sup> mit  $(24,2 \pm 0,5) \text{ s}$  (bzw.  $(16,0 \pm 1,7) \text{ s}$  in den alten Proben) die kürzeste Relaxationszeit zeigte. In der 0,9 % NaCl-Lösung wurde eine  $T_1$ -Zeit von  $(97,4 \pm 5,5) \text{ s}$  bestimmt, in Gelafundin ein Wert von  $(85,9 \pm 5,0) \text{ s}$  und in Voluven<sup>®</sup>  $(78,9 \pm 5,1) \text{ s}$ .

Die Anwendbarkeit der vermessenen Flüssigkeiten für die MR-Bildgebung wurde detailliert in Kapitel 5 gezeigt. Alle Messungen wurden bei aktivem Fluss des jeweiligen  $^{129}\text{Xe}$ -Trägers durchgeführt. Es wurden Gradientenechos in Axialprojektionen für verschiedene Fields of View (FOV) und Auflösungen sowie Längsprojektionen mit Phasenkodierung parallel zur Flussrichtung aufgenommen. Dabei konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit der Zeitabstände des Experiments die optimale Trägersubstanz gewählt werden muss: Für Anwendungen, bei denen das gelöste  $^{129}\text{Xe}$  innerhalb kurzer Zeit appliziert werden kann und gezielt an einer Stelle dargestellt werden soll, eignen sich Lipidemulsionen wie Lipofundin<sup>®</sup> aufgrund ihres hohen  $^{129}\text{Xe}$ -Lösungsvermögens. Vergehen jedoch zwischen Lösung des  $^{129}\text{Xe}$  im Xenonizer und dem Imaging Zeiten in der Größenordnung von Minuten oder sollen Bereiche dargestellt werden, in welche die Lösung erst während der Bildgebung gelangt, so sind Flüssigkeiten mit längeren  $T_1$ -Zeiten zu bevorzugen, wie etwa die vorgestellten Plasmaexpander oder isotonische Kochsalzlösung. Ein Vorteil der letztgenannten Flüssigkeiten ist darüber hinaus, dass sie in größeren Mengen injiziert werden können. Indessen können bei zu großen Lipidmengen im Blut starke Komplikationen auftreten.

Eine bedeutendes Einsatzgebiet des gelösten HP  $^{129}\text{Xe}$  könnte in der Lungenbildgebung liegen, da sowohl Ventilations- wie auch Perfusionsuntersuchung-

en der Lunge möglich sind. Daher wurden in dieser Arbeit erstmals *in-vitro* Experimente an einem Lungenphantom in Form einer weiteren Oxygenator-Membran konzipiert und durchgeführt (siehe Kapitel 6). Es konnte ein deutliches Signal des aus der Flüssigkeit wieder ausgegasteten  $^{129}\text{Xe}$  gemessen werden, welches weder Polarisationsverluste noch eine Verschlechterung der spektroskopischen Auflösung durch das Durchdringen der Membranfasern aufwies. In einem ersten Experiment zur Dynamik des Gasaustausches aus dem Flüssigkeits- in den Gasraum des Lungenphantoms wurde gezeigt, dass dieser innerhalb von weniger als einer Sekunde stattfindet.

In dieser Arbeit wurden außerdem erstmals MR-Bilder des wieder aus der Flüssigkeit ausgegasteten HP  $^{129}\text{Xe}$  gemacht. Der Vergleich zu Referenzbildern von HP  $^{129}\text{Xe}$  direkt aus dem Polarisator bzw. zu  $^1\text{H}$ -Bildern zeigte jedoch, dass weitere Verbesserungen notwendig sind, da hier lediglich der Bereich dargestellt wurde, in den das Xenon zuerst eintritt. Dabei sind zunächst Einstellungen wie insbesondere die Gradientenstärke zu überprüfen. Da auch in den Bildern des gelösten  $^{129}\text{Xe}$  die Phantomstruktur nur schlecht wiedergegeben wird, ist zu vermuten, dass die Gradientenstärke zu hoch war, so dass Diffusionseffekte dominant wurden.

Allgemeine Verbesserungen sind durch längere Repetitions- und damit Messzeiten erreichbar, für welche jedoch eine stabilere Funktion des Polarisators über mehrere Stunden Voraussetzung wäre. Auch der Polarisationsgrad von ca. 7 % läßt sich bereits heute auf bis zu über 65 % steigern [Zook 02, Knagge 04, Ruset 06] und würde sehr viel größere Auflösungen und besseren Kontrast ermöglichen. Darüber hinaus würde der Austausch der Membranmodule nach jeder Messung etwaige Komplikationen durch Flüssigkeitsdurchbruch in den Gasraum ausschließen.

Ein Gebiet, welches sicher neue Fortschritte ermöglicht, ist die Erforschung weiterer Trägersubstanzen des HP  $^{129}\text{Xe}$ . In [Albert 98] werden intramuskuläre Hilfsstoffe wie Dimethylsulfoxide oder Vitamin E als mögliche effektive Träger genannt. Ein dem Lipofundin<sup>®</sup> ähnlicher Stoff ist das stark hydrophobe Narkotikum Propofol ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ ), welches in handelsüblichen Präparaten in Lipidemulsionen gelöst wird. Aufgrund ihrer naturgemäßen Verträglichkeit ebenfalls zu erprobende Substanzen sind Blutersatzstoffe auf Basis tierischen oder menschlichen Hämoglobins (Hb) (siehe Tabelle 7.1).

Die erfolgversprechensten Substanzen schließlich sind Perfluorcarbone (PFC),

<b>Intravaskuläre Blutersatzstoffe</b>		
<b>Produkt</b>	<b>Status</b>	<b>Rohstoff</b>
Hemopure <sup>TM</sup>	Zulassung in Südafrika, 2001	Polymerisiertes Rinder-Hb
Hemolink <sup>TM</sup>	Phase III Studien abgeschlossen	Querverbundenes humanes Hb
Hemospan <sup>TM</sup>	Phase II Studien in Europa abgeschlossen	Gepaartes humanes Hb
Optro <sup>TM</sup>	Phase II Studien abgeschlossen	Querverbundenes Hb von genmodifizierten Bakterien

Tabelle 7.1: Blutersatzstoffe

an welche das Xenon sehr stark bindet. Sie wurden als künstliche Blutersatzstoffe entwickelt, da sie auch Sauerstoff gut binden. Sie sind nicht wasserlöslich und müssen deshalb vor der Applikation emulgiert werden. Die wesentlichen Vor- und Nachteile der PFCs sind in Tabelle (7.2) zusammengefasst. Nachdem bereits PFC-Emulsionen der sogenannten 1. Generation erhältlich waren, wurden sie in den vergangenen Jahren zurückgezogen, da es bei dem verwendeten Emulgator Pluronic<sup>TM</sup> F-68 nicht nur Schwierigkeiten mit der erforderlichen Lagerung im gefrorenen Zustand gab, er induzierte auch zahlreiche Nebenwirkungen wie Gefäßerweiterung [Sakas 94], Hypotension [Waxman 84], Blutviskositätserhöhung [Hunter 90] und Gerinnungsstörungen [Carr 91] bis hin zur Auflösung von Zellmembranen, Entzündungsreaktionen [Ingram 93], Zellwachstumsinhibition [Lane 88] sowie Leukozyten- und Thrombozytentoxizität [Smith 92, Smith 93]. Daher wird zur Zeit in diversen Unternehmen intensiv an neuen Emulsionen geforscht. Wie in Tabelle 7.3 zusammengestellt, sind die PFC-Emulsionen der neueren Generationen zum heutigen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Da einige der Zulassungsverfahren allerdings kurz vor der Vollendung stehen, sollten sie für zukünftige Experimente in jedem Fall als <sup>129</sup>Xe-Träger in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass bereits große Fortschritte im Bereich der Anwendungen von gelöstem hyperpolarisiertem <sup>129</sup>Xe für die NMR und besonders die MRI gemacht wurden, und durch Umsetzung der genannten Verbesserungsmöglichkeiten noch vielfältige Weiterentwicklungen in Aussicht sind.

<b>Eigenschaften von PFCs</b>	
<b>Eigenschaft</b>	<b>Erklärung</b>
<b>Vorteile</b>	
Hohe Atemgaslöslichkeit	PFCs lösen große O <sub>2</sub> - und CO <sub>2</sub> -Volumina, welche leicht durch das Körpergewebe extrahiert werden.
Aus nicht-biologischen Rohstoffen synthetisiert	Prinzipiell unbegrenztes Angebot; keine Möglichkeit der Krankheitsübertragung.
Höchst stabil	PFCs benötigen keine chemische Modifikation (wie hämoglobinbasierte Blutersatzstoffe), da sie keinen metabolischen Abbau im Körper zeigen. Die Stabilität erlaubt einfache Lagerbedingungen.
Chemisch inert	PFCs reagieren nicht biochemisch im Körper und können über die Lunge ausgeatmet werden.
Einfach sterilisierbar	Die stabile Struktur kann hohen Temperaturen Stand halten, was die Sterilisation gegen kontaminierende Fremdstoffe erlaubt.
Kostengünstig	PFCs können mit medizinisch notwendigem Qualitätsgrad auch in großkommerziellem Umfang produziert werden, was auch Entwicklungsländern deren Verfügbarkeit sichert.
<b>Nachteile</b>	
Nicht mischbar mit Wasser	Vor der Verabreichung müssen PFCs emulgiert werden, da sie nicht mit Blutplasma mischen. Diese Emulsionen sind manchmal instabil und somit im Kreislauf nur kurzlebig.
Grippe-ähnliche Symptome	Klinische Studien an Menschen haben bei einigen Patienten Grippe-ähnliche Symptome gezeigt.

Tabelle 7.2: Vor- und Nachteile von Perfluorcarbonen [EBS 07].

<b>PFC-Emulsionen</b>		
<b>Produkt</b>	<b>Status</b>	<b>Anwendung</b>
<b>1. Generation</b>		
Perftoran <sup>TM</sup>	Zulassung in Russland, 1996	Intravenöser Sauerstoffträger, Behandlung von Strahlungsverletzungen
Fluosol <sup>TM</sup>	Zulassung in GB und Europa, 1990	Präservierung von Organen vor Transplantationen, In Krebstherapie, Oxygenierung des Herzens während Angioplastie
<b>2. Generation</b>		
Pher-O <sub>2</sub> <sup>TM</sup>	Produktentwicklung	Nachfolger von Fluosol <sup>TM</sup> Intravenöser Sauerstoffträger
Oxygent <sup>TM</sup>	Phase III Studien in Europa abgeschlossen	Intravaskulärer Sauerstoffträger

Tabelle 7.3: PFC Emulsionen

# Anhang A

## Übersicht über Trägersubstanzen des HP $^{129}\text{Xe}$

Die folgende Tabelle gibt noch einmal eine Gesamtübersicht über die aktuellen Ergebnisse der Messungen mit in den verschiedenen Substanzen gelöstem  $^{129}\text{Xe}$ . Dabei sind in der Spalte  $T$  die Temperatur und in  $B_0$  das Hauptmagnetfeld als Messparameter angegeben.

Die Messungen, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, sind grün markiert.

Träger	T [°C]	B <sub>0</sub> [T]	Ostwald-Koeffizient L [cm <sup>3</sup> /cm <sup>3</sup> ]	T <sub>1</sub> [s]	T <sub>1</sub> in Gewebe [s]	Chemische Verschiebung [ppm]	Bemerkung	Quelle
Wässrige Lösungen								
Wasser	9,4			130		196,1		[Miller 81]
	2,35			26,3±1,4		189,8		[Albert 95]
	37,15		0,0834(2)					[Ors 04]
			0,1			190,9		[Baumer 06]
		4,7	0,09	64,8±1,2				[Venkatesh 00]
Isotonische Kochsalzlösung (0,9% NaCl)	27	9,4	0,0945 bzw. 0,0926	66	5 (RBC)	≈ 192		[Goodson 02]
	37,15		0,078(7)	1000 (in D <sub>2</sub> O)				[Ors 04]
Glukose	23	4,7	ca. 21% L(Lipofundin 20% N)	97,4±5,5		191,2±0,3	Messung bei 4bar Xenon-Gasdruck	Amor
						203,7	gesättigte Glukose-Lösung	[Zänker 07]
Alkohole								
Methanol						148		[Baumer 06]
Ethanol						165		[Baumer 06]
Aceton						175		[Baumer 06]
Hexanol			4,7					[Baumer 06]
Toluol			3,7			188,5		[Baumer 06]
Benzol			3,1					[Baumer 06]
Öle und fettige Lösungen								
Öl			1,9					[Baumer 06]
Pflanzenöl	36±1	2,35		10,0±0,6		191,6	@atm. Sauerstoffdruck	[Albert 95]
Oliveneöl	27	9,4	≈ 2,04	40	16 (Blut)	198		[Goodson 02]
	37,15	4,7	1,79(4)	49				[Ors 04]
Distefel							Bestandteil kommerziell erhältlicher Ölemulsionen, die (in USA) für Injektionen zugelassen sind	[Möller 99]
(Ei-)Phosphatide							• Kleinstes Phospholipid (auch "Phosphatidäure") • Emulgator für PFC	[Möller 99]
Intralipid (20%) <sup>®</sup> (Sojaöl-Emulsion)	2		~ 0,4	25	16 (Blut)	194		[Goodson 02]
	4,7			47,2±5,1		(ca. <200)		[Goodson 02]
	9,4			40±3			Durchmesser emulgierter Fettpartikel ca. 0,5µm	[Möller 99]
Intralipid (30%) <sup>®</sup> (Sojaöl-Emulsion)	2		≈ 0,6	23		194,5	T <sub>1</sub> kleiner als für Intralipid 20% mögliches Indiz für Feldabhängigkeit	[Goodson 02]
	22		0,6(9)	30				[Duhamel 01]
	25		≈ 0,6	25,3±2,1				[Möller 99]
Liposyn II <sup>®</sup> (10% Fettemulsion)			≈ 0,4			194,5		[Goodson 02]
						193,4		[Zänker 07]
Lipofundin (20%) N <sup>®</sup>	23	4,7		24,2±0,5		193,0±0,2	Messung bei 4bar Xenon-Gasdruck	Amor
Lipofundin (20%) N <sup>®</sup> , >1 Jahr alt	23	4,7	ca. 80% L(Lipofundin 20% N)	16,0±1,7		192,9±0,1	Messung bei 4bar Xenon-Gasdruck	Amor
Lecithin	37		1,477			200,6		[Goodson 02]

Träger	T [°C]	B <sub>0</sub> [T]	Ostwald-Koeffizient L [cm <sup>3</sup> /cm <sup>3</sup> ]	T <sub>1</sub> [s]	T <sub>1</sub> in Gewebe [s]	Chemische Verschiebung [ppm]	Bemerkung	Quelle
<b>PFCs</b>								
PFOB			~ 1,2	110	97 (Ratte) 34 bzw. 67 (Blut: RBC bzw. PFOB)	106	L abgeschätzt aus der Xenonlöslichkeit in purem PFOB und dem Volumen/Volumen Verhältnis der Mischung	[Goodson 02]
PFOB (20%)			~ 0,22	83,4± 3,3	32,8 ± 9 (RBC), 67,6 ± 5,6 (PFC em.) (Blut in vitro), 97,3 ± 4,8 (Rattenvene)	~ 110	→ RBCs und besonders PFC-Emulsionen als Reservoir für HP Xenon	[Venkatesh 00]
PFOB (60%)	4,7		1,2			105,5		[Möller 99]
PFOB (90%)			~ 0,62			111	L abgeschätzt aus der Xenonlöslichkeit in purem PFOB und dem Volumen/Volumen Verhältnis der Mischung	[Goodson 02]
PFTBA	20		1,513					[Goodson 02]
Fluosol 20%			~ 0,3		13 (Blut: RBC)	~ 110	• 110ppm-Peak (für Xenon in Fluosol in Blut) ca. 80ppm wide → unvorteilhaft um lokalen Blutfluß zu messen • T <sub>1</sub> in Blut erhöht im Vgl. zu Zuführung mit NaCl → Fluosol als Xenonreservoir für CSI und lokaler Gewebespektroskopie	[Goodson 02]
FMA								[Rebel 99]
PFDCO								[Rebel 99]
<b>Plasmaexpander</b>								
Gehafundin®	23	4,7	ca. 36% L(Lipofundin 20% N)	46,6 ± 7,0		192,3	• Gelatine-Basis • Messung bei 4bar Xenon-Gasdruck	[Zänker 07]
Voluten®	23	4,7	ca. 42% L(Lipofundin 20% N)	58,8 ± 7,3		192,3±0,1	• Hydroxyäthylstärke-Basis • Messung bei 4bar Xenon-Gasdruck	Amor
<b>DMSO</b>								
DMSO	25		~ 0,66 0,9	hunderte		245,8 243,5		[Goodson 02] [Baumer 06]

Träger	T [°C]	B <sub>0</sub> [T]	Ostwald-Koeffizient L [cm <sup>3</sup> /cm <sup>3</sup> ]	T <sub>1</sub> [s]	T <sub>1</sub> in Gewebe [s]	Chemische Verschiebung [ppm]	Bemerkung	Quelle
Plasma	37,15		0,091(2) (Luft) 0,090(2) (N <sub>2</sub> ) 0,093(2) (O <sub>2</sub> )					[Oros 04]
	36±1	2,35		10 9,6±2		194		[Bifone 96] [Albert 95]
	21,15		1,9 (Mol Xe/Mol Lösungsmittel)					[Oros 04]
Metahaemoglobin	21,15		1,9 (Mol Xe/Mol Lösungsmittel)					[Oros 04]
RBC	36±1	2,35		4,5±1	5	216 216 216		[Bifone 96] [Albert 95] Goodson
	37,15		0,190(8) (Luft) 0,200(8) (N <sub>2</sub> ) 0,170(10) (O <sub>2</sub> )					[Oros 04]
Erythrocyten				4,5				[Bifone 96]
10% Fe(III) metmyoglobin		9,4		0,005				[Albert 95]
Albumin	25,15		0,2382					
	30,15		0,1954					
	37,15		0,1493					
	21,15		1,1 (Mol Xe/Mol Lösungsmittel)					[Oros 04]
Fett	25,15							
	30,15		2,0606 1,9630					
	37,15		1,8345					[Oros 04]
Fettgewebe Octanol		9,4	1,3	80		197,7 194,7		[Zänker 07] [Baumer 06]
							Standard-Zellmembranmodell	[Baumer 06] [Albert 95]

Träger	T [°C]	B <sub>0</sub> [T]	Ostwald-Koeffizient L [cm <sup>3</sup> /cm <sup>3</sup> ]	T <sub>1</sub> [s]	T <sub>1</sub> in Gewebe [s]	Chemische Verschiebung [ppm]	Bemerkung	Quelle
Oxyphenol 20%			0,251	118 (114 in NaCl)	45 (Blut), 54 (Ratte)	≈ 0,5		[Goodson 02]
Gasgefüllte Lyposome		4,7		116,2 ± 6,2	47,2 ± 7,5 (Blut in vitro), 54,6 ± 7,2 (Rattenvene)	0,7		[Goodson 02]
Hexabrix ( <sup>3</sup> He Mikrobubbles)			Ca. 20% des injizierten Volumens war polarisiertes Heliumgas in Form von microbubbles.	≥42 (für <sup>3</sup> He)		≈ 0	• Größe: (32 ± 10) µm → zu groß (besser: Größe von RBC) • hohes Signal → Blutflussmessung	[Goodson 02]
<sup>3</sup> He Mikrosphären			Konzentration von 0,9–7,0 Volumen-% Gas	63,8±9,4 @ max. Konzentration 24,6±1,7 @ min. Konzentration	13,4 ± 3,2 (deoxygeniertes Blut)		• mittlerer Durchmesser von (5,3 ± 1,3) µm und (10,9 ± 3,0) µm • Doppelwand: - innen: bioabsorbierbares Polymer (bietet physikalische Struktur) - außen: querverbundenes humanes Serum-Albumin • Trend: T <sub>1</sub> wächst mit <sup>3</sup> He-Anteil in Gas-Phase	[Goodson 02]



# Anhang B

## MatLab Programme

### B.1 Programme zur Eichung der Gradientenstärke

#### Quellcode des Messprogramms „NANormGrad.m“

```
1 % ReadZ_PhaseY
2 outfile='F:\amor\0704\070416_CalibCyl\ReadZ_PhaseY_';
3 RI=actxserver('rinmr.nmr');
4 Grad=0;
5 num=20;
6 gfac=1.13;
7
8 for i=1:num
9   Grad=Grad+500;
10  g2(i)=Grad;
11  g1(i)=gfac*Grad;
12
13  invoke(RI,'execute','\tilde{ }AMODE');
14  invoke(RI,'execute','LOAD_PBSE2D');
15  invoke(RI,'execute','SF_201.01');
16  invoke(RI,'execute','O1_4055.00');
17  invoke(RI,'execute','RD_500M');
18  invoke(RI,'execute','NS_4');
19  invoke(RI,'execute','DS_0');
20  invoke(RI,'execute','P90_84');
21  invoke(RI,'execute','P180_168');
22  invoke(RI,'execute','RFA0_36');
23  invoke(RI,'execute','RG_10');
24  invoke(RI,'execute','PH1_0213');
25  invoke(RI,'execute','PH2_0213');
26  invoke(RI,'execute','PH3_0011');
27  invoke(RI,'execute','DW_40');
28  invoke(RI,'execute','SI_128');
29  invoke(RI,'execute','IG2_128');
30
31  str=['G1_',num2str(g1(i),'%3.3g')];
32  invoke(RI,'execute',str);
```

```
33 str=['G2_', num2str(g2(i), '%3.3g')];
34 invoke(RI, 'execute', str);
35 str=['GPHASE_', num2str(g2(i), '%3.3g')];
36 invoke(RI, 'execute', str);
37
38 invoke(RI, 'execute', 'GReadX_0');
39 invoke(RI, 'execute', 'GReadY_0');
40 invoke(RI, 'execute', 'GReadZ_1');
41 invoke(RI, 'execute', 'GPhaseX_0');
42 invoke(RI, 'execute', 'GPhaseY_1');
43 invoke(RI, 'execute', 'GPhaseZ_0');
44 invoke(RI, 'GO');
45 str=['WRI_', outfile, num2str(g2(i))];
46     invoke(RI, 'execute', str);
47 end
48
49 % ReadZ_PhaseX
50 outfile='F:\amor\0704\070416_CalibCyl\ReadZ_PhaseX_';
51 RI=actxserver('rinmr.nmr');
52 Grad=0;
53 num=20;
54
55 for i=1:num
56 Grad=Grad+500;
57 g2(i)=Grad;
58 g1(i)=gfac*Grad;
59
60 invoke(RI, 'execute', '~AMODE');
61 str=['G1_', num2str(g1(i), '%3.3g')];
62 invoke(RI, 'execute', str);
63 str=['G2_', num2str(g2(i), '%3.3g')];
64 invoke(RI, 'execute', str);
65 str=['GPHASE_', num2str(g2(i), '%3.3g')];
66 invoke(RI, 'execute', str);
67
68 invoke(RI, 'execute', 'GReadX_0');
69 invoke(RI, 'execute', 'GReadY_0');
70 invoke(RI, 'execute', 'GReadZ_1');
71 invoke(RI, 'execute', 'GPhaseX_1');
72 invoke(RI, 'execute', 'GPhaseY_0');
73 invoke(RI, 'execute', 'GPhaseZ_0');
74 invoke(RI, 'GO');
75 str=['WRI_', outfile, num2str(g2(i))];
76     invoke(RI, 'execute', str);
77 end
78
79 % ReadY_PhaseX
80 outfile='F:\amor\0704\070416_CalibCyl\ReadY_PhaseX_';
81 RI=actxserver('rinmr.nmr');
82 Grad=0;
83 num=20;
84
85 for i=1:num
```

```
86 Grad=Grad+500;
87 g2(i)=Grad;
88 g1(i)=gfac*Grad;
89
90 invoke(RI,'execute','~AMODE');
91 str=['G1_ ',num2str(g1(i),'%3.3g')];
92 invoke(RI,'execute',str);
93 str=['G2_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
94 invoke(RI,'execute',str);
95 str=['GPHASE_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
96 invoke(RI,'execute',str);
97
98 invoke(RI,'execute','GReadX_0');
99 invoke(RI,'execute','GReadY_1');
100 invoke(RI,'execute','GReadZ_0');
101 invoke(RI,'execute','GPhaseX_1');
102 invoke(RI,'execute','GPhaseY_0');
103 invoke(RI,'execute','GPhaseZ_0');
104 invoke(RI,'GO');
105 str=['WRI_ ',outfile,num2str(g2(i))];
106     invoke(RI,'execute',str);
107 end
108
109 % ReadY_PhaseZ
110 outfile='F:\amor\0704\070416_CalibCyl\ReadY_PhaseZ_';
111 RI=actxserver('rinmr.nmr');
112 Grad=0;
113 num=20;
114
115 for i=1:num
116 Grad=Grad+500;
117 g2(i)=Grad;
118 g1(i)=gfac*Grad;
119
120 invoke(RI,'execute','~AMODE');
121 str=['G1_ ',num2str(g1(i),'%3.3g')];
122 invoke(RI,'execute',str);
123 str=['G2_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
124 invoke(RI,'execute',str);
125 str=['GPHASE_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
126 invoke(RI,'execute',str);
127
128 invoke(RI,'execute','GReadX_0');
129 invoke(RI,'execute','GReadY_1');
130 invoke(RI,'execute','GReadZ_0');
131 invoke(RI,'execute','GPhaseX_0');
132 invoke(RI,'execute','GPhaseY_0');
133 invoke(RI,'execute','GPhaseZ_1');
134 invoke(RI,'GO');
135 str=['WRI_ ',outfile,num2str(g2(i))];
136     invoke(RI,'execute',str);
137 end
138
```

```
139 % ReadX_PhaseY
140 outfile='F:\amor\0704\070416_CalibCyl\ReadX_PhaseY_';
141 RI=actxserver('rinmr.nmr');
142 Grad=0;
143 num=20;
144
145 for i=1:num
146 Grad=Grad+500;
147 g2(i)=Grad;
148 g1(i)=gfac*Grad;
149
150 invoke(RI,'execute','~AMODE');
151 str=['G1_ ',num2str(g1(i),'%3.3g')];
152 invoke(RI,'execute',str);
153 str=['G2_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
154 invoke(RI,'execute',str);
155 str=['GPHASE_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
156 invoke(RI,'execute',str);
157
158 invoke(RI,'execute','GReadX_1');
159 invoke(RI,'execute','GReadY_0');
160 invoke(RI,'execute','GReadZ_0');
161 invoke(RI,'execute','GPhaseX_0');
162 invoke(RI,'execute','GPhaseY_1');
163 invoke(RI,'execute','GPhaseZ_0');
164 invoke(RI,'GO');
165 str=['WRI_ ',outfile,num2str(g2(i))];
166 invoke(RI,'execute',str);
167 end
168
169 % ReadX_PhaseZ
170 outfile='F:\amor\0704\070416_CalibCyl\ReadX_PhaseZ_';
171 RI=actxserver('rinmr.nmr');
172 Grad=0;
173 num=20;
174
175 for i=1:num
176 Grad=Grad+500;
177 g2(i)=Grad;
178 g1(i)=gfac*Grad;
179
180 invoke(RI,'execute','~AMODE');
181 str=['G1_ ',num2str(g1(i),'%3.3g')];
182 invoke(RI,'execute',str);
183 str=['G2_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
184 invoke(RI,'execute',str);
185 str=['GPHASE_ ',num2str(g2(i),'%3.3g')];
186 invoke(RI,'execute',str);
187 invoke(RI,'execute','GReadX_1');
188 invoke(RI,'execute','GReadY_0');
189 invoke(RI,'execute','GReadZ_0');
190 invoke(RI,'execute','GPhaseX_0');
191 invoke(RI,'execute','GPhaseY_0');
```

```
192 invoke(RI,'execute','GPhaseZ_1');
193 invoke(RI,'GO');
194 str=['WRI_',outfile,num2str(g2(i))];
195     invoke(RI,'execute',str);
196 end
```

## Quellcode des Auswertungsprogramms „NAAnaNormGrad.m“

```

1 clear
2 close all
3
4 infile='D:\Daten\0704\070416_CalibCyl\READX_PHASEY_'; %attention to sample
   diameters!
5 step=500;
6 num=20;
7 gamma=42.6;           % in MHz / T
8 Re = 6.5e-3;          % sample diameter in m in Read direction
9 Ph = 6.5e-3;          % sample diameter in m in Phase direction
10
11 for i=1:num
12     grad(i)=i*step;
13     file=riread([infile num2str(grad(i)) '.RIImage']);
14     im=abs(nmrft(file.data));
15     dim=size(im);
16         SI=dim(1);
17         IG2=dim(2);
18         DW=file.acq.DW*1e6;      % in musec
19 % -----
20     for j=1:IG2
21         sumRe(j)=sum(im(j,:));
22     end
23     WidRe(i)=length(find(sumRe>max(sumRe/3)));
24
25     WidReV(1)=WidRe(1);
26     if i>1 && abs(WidRe(i)-WidRe(i-1))>.0005*abs(WidRe(2)-WidRe(1))
27         WidReV(i)=length(find(sumRe>max(sumRe/3)));
28     else
29         WidReV(i:end)=[];
30     end
31 % -----
32     for j=1:SI
33         sumPh(j)=sum(im(:,j));
34     end
35
36     WidPh(i)=length(find(sumPh>max(sumPh/3)));
37
38     WidPhV(1)=WidPh(1);
39     if i>1 && abs(WidPh(i)-WidPh(i-1))>.0005*abs(WidPh(2)-WidPh(1))
40         WidPhV(i)=length(find(sumPh>max(sumPh/3)));
41     else
42         WidPhV(i:1:end)=[];
43     end
44 %-----
45     figure;
46     plot(im(SI/2,:), 'r'); %Phase
47     oplot(im(:,IG2/2), 'b'); %Read
48     title(num2str(grad(i)))

```

```

49 end % ----- end of for-slope
50
51 for i=1:num %slope to delete all points where
    image overlaps
52     if i<=length(WidReV)&& WidReV(i) == 0
53         WidReV(i:end)=[];
54     end
55     if i<=length(WidPhV)&& WidPhV(i) == 0
56         WidPhV(i:end)=[];
57     end
58 end
59
60 GRe=WidReV/(Re*SI*gamma*Dw);
61 [fitRe]=linreg(grad(1:length(WidReV)),GRe);
62 figure;
63 plot(grad(1:length(WidReV)),GRe,'o');
64 oplot(grad(1:length(WidReV)),fitRe(1)*grad(1:length(WidReV))+fitRe(2),'r-')
65 xlabel('MARAN_scale')
66 ylabel('Read_gradient [T/m]');
67 text(grad(end)*.05,GRe(end)*.95,['G_{Read}= ' num2str(fitRe(1),3) ' * (MARAN_
    scale) + ' num2str(fitRe(2),3) ' T/m'])
68 text(grad(end)*.05,GRe(end)*.89,[' ' num2str(fitRe(3),3) ' ' num2str(fitRe(4),3) ' ' T/m'])
69
70 GPh=WidPhV/(Ph*gamma*SI*Dw);
71 [fitPh]=linreg(grad(1:length(WidPhV)),GPh);
72
73 figure;
74 plot(grad(1:length(WidPhV)),GPh,'o');
75 oplot(grad(1:length(WidPhV)),fitPh(1)*grad(1:length(WidPhV))+fitPh(2),'r-')
76 xlabel('MARAN_scale')
77 ylabel('Phase_gradient [T/m]');
78 text(grad(end)*.05,GPh(end)*.95,['G_{Phase}= ' num2str(fitPh(1),3) ' * (MARAN_
    scale) + ' num2str(fitPh(2),3) ' T/m'])
79 text(grad(end)*.05,GPh(end)*.89,[' ' num2str(fitPh(3),3) ' ' num2str(fitPh(4),3) ' ' T/m'])

```

## B.2 Programme zur $T_1$ -Messung und -Berechnung

### Quellcode des Programms „XeT1.m“ zur $T_1$ -Messung

```
1 close all
2 clear
3 clc
4
5 dt=7.5;
6 t=0;
7 np=4096;
8 SW=25000;
9 ntest=15;
10
11 RI=actxserver('rinmr.nmr');
12 invoke(RI,'minimize');
13 invoke(RI,'execute','~AMODE');
14 VAL_gas
15 invoke(RI,'execute','LOAD_FID');
16
17 %T1-Messung
18 for i=1:ntest
19     pause(30)
20     VAL_off
21     time(i)=cputime;
22     pause(t)
23     invoke(RI,'execute','~AMODE');
24     invoke(RI,'GO');
25     time(i)=cputime-time(i);
26     DataA=get(RI,'DataA');
27     DataB=get(RI,'DataB');
28     % data(t,:)=complex([DataA{:}], [DataB{:}]);
29     data=complex([DataA{:}], [DataB{:}]);
30
31     VAL_gas
32     ftdat=abs(nmrft(data,np));
33     ftdata(i,:)=ftdat;
34     subplot(ntest,1,i); plot(abs(nmrft(data,np)));
35     drawnow;
36
37     outfile=(['F:\amor\0709\070924_LipofundinNEU\T1\FID_T1_' num2str(t) '.mat'
38             ]);
39     save(outfile,'data','ftdata','ntest','dt','time')
40
41     t=t+dt;
42
43 end
44 Val_off
```

## Quellcode des Programms „T1einlese.m“ zur nachträglichen $T_1$ -Berechnung und Speichern

```

1 close all
2 clear
3 clc
4
5 num=8;
6 % anf=1;
7 ftdata=zeros(num,4096);
8
9 % j=i; %die ersten FIDs rausnehmen, wenn nötig
10 for i=1:8
11     infile='D:\Daten\0709\070924_LipofundinNEU_Voluven\FID.0000';
12     file=riread([infile num2str(i) '.RIDat']);
13     dim=file.acq.Dim(1:2);
14     % fw=[dim(1) dim(2)]/5;
15     %filter = apod('g',dim,dim/2,fw);
16     filter = ones(dim(1),dim(2));
17     dat=file.data.*filter;
18     ftdat=abs(nmrft(dat,file.acq.SI));
19     ftdata(i,:)=ftdat;
20     figure;
21     % plot(abs(nmrft(file.data,file.acq.SI)));
22     scale=linspace(-file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.SI);
23     plot(linspace(-file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.SI),abs(
        nmrft(file.data,file.acq.SI)));
24 end
25
26 % for i=10:num
27 %     infile='D:\Daten\0709\070905\Lipofundin\FID_T1.000';
28 %     file=riread([infile num2str(i) '.RIDat']);
29 %     dim=file.acq.Dim(1:2);
30 %     % fw=[dim(1) dim(2)]/5;
31 %     %filter = apod('g',dim,dim/2,fw);
32 %     filter = ones(dim(1),dim(2));
33 %     dat=file.data.*filter;
34 %     ftdat=abs(nmrft(dat,file.acq.SI));
35 %     ftdata(i,:)=ftdat;
36 % %     figure;
37 % %         plot(abs(nmrft(file.data,file.acq.SI)));
38 % % %         scale=linspace(-file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.
        SI);
39 % %         plot(linspace(-file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.SW/(2*55.6),file.acq.
        SI),abs(nmrft(file.data,file.acq.SI)));
40 %
41 % end
42 %
43 ftdata=ftdata';
44 [maxGas,IGas]=(max(ftdata(1:500,:)));
45 [maxLiq,ILiq]=max(ftdata(2000:2500,:)); %manuelle Angabe, bis wohin Peak
        gesucht wird

```

```
46 IGas=IGas+500;
47 ILiq=ILiq+2000;
48 maxGL=[maxGas;maxLiq]';
49
50 summe=zeros(3,num);
51 g=0;
52 l=50;
53 for i=1:num
54 summe(1,i)=sum(ftdata(IGas(i)-30:IGas(i)+30,i));
55 summe(2,i)=sum(ftdata(ILiq(i)-30:ILiq(i)+30,i));
56 summe(3,i)=(sum(ftdata(:,i))-summe(2,i)-summe(1,i))./(file.acq.SI-200));
57 end
58 summe=summe';
59
60 Ind=zeros(2,num);
61 Ind(1,:)=-IGas*file.acq.SW/(file.acq.SI*55.6);
62 % Ind(2,:)=-(((ILiq-file.acq.SI/2)*file.acq.SW/(file.acq.SI*55.6))+Ind(1,:));
63 Ind(2,:)=-ILiq*file.acq.SW/(file.acq.SI*55.6);
64 Ind(2,:)=Ind(2,)-Ind(1,);
65 Ind=Ind';
66
67 speicher=[Ind,maxGL,summe];
68 save speicher2.dat speicher -ascii;
```

## B.3 Programm zur Flusskompensation

```

1 PROGRAM NAGEFLOW;
2
3 {2 Dim Gradient Echo mit Flusskompensation}
4 {Nadia 2007}
5
6 {$I COMPILE.INC }
7
8 USES Grad, {$I UNITSDIG.INC }
9
10 {*****}
11
12 PROCEDURE BinProc;
13 Var
14   Index : LongInt;
15
16 BEGIN
17   Index:=BinCounter MOD (GradCount(IG2));
18   DataBin(Index); {Index goes from 0 to IG2 and restarts at 0}
19 END;
20
21 {*****}
22 PROCEDURE GradOffs;
23 BEGIN
24   If (FP1 > 0.1) or (FP1 < -0.1) then FP1:=0;
25   If (FP2 > 0.1) or (FP2 < -0.1) then FP2:=0;
26   If (FP3 > 0.1) or (FP3 < -0.1) then FP3:=0;
27
28   GXOffset:=FP1;
29   GYOffset:=FP2;
30   GZOffset:=FP3;
31
32 END;
33 {*****}
34
35 PROCEDURE Sequence;
36 VAR
37   Gcomp: INTEGER;
38
39 BEGIN
40   MultiAcquire(SI,GradCount(IG2),1,1,StdMulti); {Set Up Data Buffer}
41
42   GradOffs;
43   Duration(D5,0);
44
45   StartSequence;           {Loop for NS}
46   StartSequence;         {Loop for Grads}
47   ZeroTime;               {Time Origin}
48   Duration(D1,TXEnable);  {Enable RF}
49
50   Duration(P90,RF(PH1));  {Hard 90 Degree Pulse Phase PH1}

```

```
51     Duration(D1, TXDisable);
52
53     Gradient((SI*DW)/4, GRead(G1)+IGPhase(IG2));
54     {GComp:=500;}
55     {Gradient(10, GPhase(0));}
56     Gradient(SI*DW/4, IGPhase(IG2));
57     {Gradient(SI*DW/4, GPhase(0)+IGSlice(IG2));}
58     Gradient(D9, GRead(0)+GPhase(0)+GSlice(0));
59     { GPhase:=-GPhase;}
60     Gradient(D1, GRead(-G1));      {Read change and Phase Gradient Off}
61     Acquire(PH2);
62     Gradient(D2, GRead(0));
63     Gradient(D4, GSlice(G4));
64     Gradient(D1, GSlice(0));
65
66     RepeatSequence(NS);                {End Loop for Scans}
67     Duration(10, Next(PH1)+Next(PH2)+Next(PH3)); {Increment Phase lists}
68     NextGrad(IG2);
69     RepeatSequence(GradCount(IG2));    {End Loop for Grads}
70 END;
71
72 BEGIN
73 Run(Sequence);
74 END.
```

# Literaturverzeichnis

- [Abragam 78] A. Abragam, M. Goldman. Principles of Dynamic Nuclear Polarisation. *Reports on Progress in Physics* **41**, 395–467 (1978).
- [Abragam 83] A. Abragam. Principles of Nuclear Magnetism. Oxford University Press, 1. edition (1983).
- [Albert 94] M. S. Albert, G. D. Cates, B. Driehuys, W. Happer, B. Saam, C. S. Springer Jr., A. Wishnia. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Nature* **370**, 199–201 (1994).
- [Albert 95] M. S. Albert, V. D. Schepkin, T. F. Budinger. Measurement of  $^{129}\text{Xe}$  T1 in Blood to Explore the Feasibility of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  NMR. *Journal of Computer Assisted Tomography* **19**, 975–978 (1995).
- [Albert 98] M. S. Albert, D. Balamore. Development of hyperpolarized noble gas MRI. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **402**, 441–453 (1998).
- [Anderson 93] C. M. Anderson, R. R. Edelman, P. A. Turski. Clinical Magnetic Resonance Angiography. Raven Press, 1. edition (1993).
- [Appelt 98] S. Appelt, A. Ben-Amar Baranga, C. J. Erickson, M. V. Romalis, A. R. Young, W. Happer. Theory of spin-exchange optical pumping of  $^3\text{He}$  and  $^{129}\text{Xe}$ . *Physical Review A* **58**, 1412–1439 (1998).
- [Appelt 04] Stephan Appelt. *From Photon Spin to Magnetic Resonance Imaging*. Dissertation (2004).

- [Arnold 51] J. T. Arnold, S. S. Dharmatti, M. E. Packard. Chemical Effects on Nuclear Induction Signals from Organic Compounds. *Journal of Chemical Physics* **19**(4), 507–507 (1951).
- [Bartlett 62] N. Bartlett. Xenon Hexafluoroplatinate(V)  $\text{Xe}^+[\text{PtF}_6]^-$ . *Proc. Chem. Soc.* p. 218 (1962).
- [Baumer 03] D. Baumer, A. Fink, E. Brunner. Measurement of the  $^{129}\text{Xe}$  NMR chemical shift of supercritical xenon. *Z. Phys. Chemie* **217**, 289–293 (2003).
- [Baumer 06a] D. Baumer. *Herstellung von hyperpolarisiertem Xenon-129 und Anwendungen in der Flüssigkeits-NMR-Spektroskopie*. Dissertation, Universität Regensburg (2006).
- [Baumer 06b] D. Baumer, E. Brunner, P. Blümli, P. P. Zänker, H. W. Spiess. NMR spectroscopy of laser-polarised  $^{129}\text{Xe}$  under continuous flow. A method to study aqueous solutions of biomolecules. *Angewandte Chemie International Edition* **45**, 7282–7284 (2006).
- [Beek 04] E. J. R. van Beek, J. M. Wild, H.-U. Kauczor, W. Schreiber, J. P. Mugler III, E. E. de Lange. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas. *Journal of Magnetic Resonance* **20**, 540–554 (2004).
- [Bifone 96] A. Bifone, Y.-Q. Song, R. Seydoux, R. E. Taylor, B. M. Goodson, T. Pietrass T., T. F. Budinger, G. Navon, A. Pines. NMR of laser-polarized xenon in human blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **93**, 12932–12936 (1996).
- [Blümich 92] B. Blümich, W. Kuhn. *Magnetic resonance microscopy*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 1. edition (1992).
- [Bloch 46] F. Bloch. Nuclear Induction. *Physical Review* **70**, 460–474 (1946).
- [Bloembergen 48] N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. *Physical Review* **73**, 679–712 (1948).

- [Bouchiat 60] M. A. Bouchiat, T. R. Carver, C. M. Varnum. Nuclear Polarization in  $^3\text{He}$  Gas Induced by Optical Pumping and Dipolar Exchange. *Physical Review Letters* **5**, 373–375 (1960).
- [Brasch 83] R. C. Brasch. Work in Progress: Methods of Contrast Enhancement for NMR Imaging and Potential Applications. *Radiology* **147**, 781–788 (1983).
- [Breeze 99] S. R. Breeze, S. Lang, I. Moudrakovski, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, B. Simard. Coatings for optical pumping cells and extending the lifetime of hyperpolarized xenon. *Journal of Applied Physics* **86**, 4040–4042 (1999).
- [Breit 31] G. Breit, I. I. Rabi. Measurement of Nuclear Spin. *Physical Review* **38**, 2082–2083 (1931).
- [Brunner 98] E. Brunner, R. Seydoux, M. Haake, A. Pines, J. A. Reimer. Surface NMR Using Laser-Polarized  $^{129}\text{Xe}$  under Magic Angle Spinning Conditions. *Journal of Magnetic Resonance* **130**, 145–148 (1998).
- [Callaghan 91] P. T. Callaghan. Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy. Oxford University Press, 1. edition (1991).
- [Caravan 99] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chemical Reviews* **99**, 2293–2352 (1999).
- [Carr 91] M. E. Carr Jr., P. L. Powers, M. R. Jones. Effects of poloxamer 188 on the assembly, structure and dissolution of fibrin clots. *Thrombosis and Haemostasis* **66**, 565–568 (1991).
- [Cates 88] G. D. Cates, S. R. Schaefer, W. Happer. Relaxation of spins due to field inhomogeneities in gaseous samples at low magnetic fields and low pressures. *Physical Review A* **37(8)**, 2877–2885 (1988).
- [Cates 92] G. D. Cates, R. J. Fitzgerald, A. S. Barton, P. Bogorad, M. Gatzke, N. R. Newbury, B. Saam. Rb– $^{129}\text{Xe}$  spin-exchange rates due to binary and three-body collisions at high Xe pressures. *Phys. Rev. A* **45**, 4631–4639 (1992).

- [Chann 02] B. Chann, I. A. Nelson, L. W. Anderson, B. Driehuys, T. G. Walker.  $^{129}\text{Xe}$ -Xe Molecular Spin Relaxation. *Physical Review Letters* **88**, 113–201 (2002).
- [Chupp 87] T. E. Chupp, M. E. Wagshul, K. P. Coulter, A. B. McDonald, W. Happer. Polarized, high-density, gaseous  $^3\text{He}$  targets. *Physical Review C* **36**, 2244–2251 (1987).
- [Clever 79] H. L. Clever. Bd. 2: Krypton, Xenon and Radon. Pergamon Press (1979).
- [Coherent Inc. 01] Coherent Inc. Operator's Manual 2xFAP System (2001).
- [Driehuys 95] B. Driehuys, G. D. Cates, W. Happer. Surface Relaxation Mechanisms of Laser-Polarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Physical Review Letters* **74**, 4943–4946 (1995).
- [Driehuys 96] B. Driehuys, G. D. Cates, E. Miron, K. Sauer, D. K. Walter, W. Happer. High-volume production of laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Appl. Phys. Lett.* **69**, 1668–1670 (1996).
- [Duhamel 01] G. Duhamel, P. Choquet, E. Grillon, L. Lamalle, J.-L. Leviel, A. Ziegler, A. Constantinesco. Xenon-129 MR Imaging and Spectroscopy of Rat Brain Using Arterial Delivery of Hyperpolarized Xenon in a Lipid Emulsion. *Magnetic Resonance in Medicine* **46**, 208–212 (2001).
- [EBS 07] EBS, EuroBloodSubstitutes Consortium (2007).  
<http://www.eurobloodsubstitutes.com/pfcProducts.htm>.
- [Ernst 92] R. R. Ernst. Nuclear Magnetic Resonance Fourier Transform Spectroscopy (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **31**, 805–930 (1992).
- [Frisch 33] R. Frisch, O. Stern. Über die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekülen und das magnetische Moment des Protons. I. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei* **85**, 4–16 (1933).
- [Fujiwara 01] H. Fujiwara, A. Kimura, Y. Yanagawa, T. Kamiya, M. Hattori, T. Hiraga. Relaxation behavior of laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$

- gas: Size dependency and wall effect of the t1 relaxation time in glass and gelatin bulbs. *Journal of Magnetic Resonance* **150**, 150–160 (2001).
- [Goodson 97] B. M. Goodson, Y.-Q. Song, R. E. Taylor, V. D. Schepkin, K. M. Brennan, G. C. Chingas, T. F. Budinger, G. Navon, A. Pines. Using Injectable Carriers of Laser-Polarized Noble Gases for Enhancing NMR and MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **94**, 14725–14729 (1997).
- [Goodson 99] B. M. Goodson. Using Injectable Carriers of Laser-Polarized Noble Gases for Enhancing NMR and MRI. *Concepts in Magnetic Resonance* **11**, 203–223 (1999).
- [Goodson 02] B. M. Goodson. ADVANCES IN MAGNETIC RESONANCE, Nuclear Magnetic Resonance of Laser-Polarized Noble Gases in Molecules, Materials, and Organisms. *Journal of Magnetic Resonance* **155**, 157–216 (2002).
- [Grover 78] B. C. Grover. Noble-Gas NMR detection through noble-gas rubidium hyperfine contact interaction. *Physical Review Letters* **40**, 391–392 (1978).
- [Haacke 99] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, R. Venkatesan. Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design. John Wiley & Sons, Inc., 1. edition (1999).
- [Haake 97] M. Haake, A. Pines, J. A. Reimer, R. Seydoux. Surface-Enhanced NMR Using Continuous-Flow Laser-Polarized Xenon. *Journal of the American Chemical Society* **119**, 11711–11712 (1997).
- [Haase 86] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Haenicke, K.-D. Merboldt. FLASH imaging, rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance* **67**, 258–266 (1986).
- [Hahn 50] E. L. Hahn. Spin Echoes. *Physical Review* **80**, 580–594 (1950).
- [Hahn 60] E. L. Hahn. Detection of sea-water motion by nuclear precession. *Geophysical Research* **65**, 776–777 (1960).

- [Haken 03] H. Haken, H. Wolf. Atom- und Quantenphysik. Springer Verlag, 8. edition (2003).
- [Han 05] S.-I Han, S. Garcia, T. J. Lowery, E. J. Ruiz, J. A. Seeley, L. Chavez, D. S. King, D. E. Wemmer, A. Pines. NMR-Based Biosensing with Optimized Delivery of Polarized  $^{129}\text{Xe}$  to Solutions. *Analytical Chemistry* **77**, 4008–4012 (2005).
- [Happer 84] W. Happer, E. Miron, S. Schaefer, D. Schreiber, W. A. van Wijngaarden, X. Zeng. Polarization of the nuclear spins of noble-gas atoms by spin exchange with optically pumped alkali-metal atoms. *Physical Review A* **29**, 3092–3110 (1984).
- [Heiland 06] S. Heiland. Physikalische und technische Grundlagen der MRT (2): Vom Spin zum Bild. *Vorlesung im SS06 an der Universitätsklinik Mainz* (2006).
- [Hoppe 62] R. Hoppe, W. Dähne, H. Mattauch, K. M. Rödder. Fluorierung von Xenon. *Angewandte Chemie* **74**, 903 (1962).
- [Hunter 90] R. Hunter, C. Papadea, C. H. Gallagher, D. Finlayson, I. Check. Increased whole blood viscosity during coronary artery bypass surgery. *Thrombosis and Haemostasis* **63**, 6–12 (1990).
- [Ingram 93] D. A. Ingram, M. B. Forman, J. J. Murray. Activation of complement by Fluosol attributable to the pluronic detergent micelle structure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **22**, 456–461 (1993).
- [Jameson 73] C. J. Jameson, A. K. Jameson, S. M. Cohen. Temperature and density dependence of  $^{129}\text{Xe}$  chemical shift in xenon gas. *Journal of Chemical Physics* **59**(7), 4540–4546 (1973).
- [Jameson 88] C. J. Jameson, A. K. Jameson, J. K. Hwang. Nuclear spin relaxation by intermolecular magnetic dipole coupling in the gas phase.  $^{129}\text{Xe}$  in oxygen. *Journal of Chemical Physics* **89**(7), 4074–4081 (1988).
- [Kastler 50] A. Kastler. Quelques suggestions concernant la production optique et la détection optique d'une inégalité de population

- des niveaux de quantification spatiale des atomes. *Journal de Physique et le Radium* **11**, 255–265 (1950).
- [Knagge 04] K. Knagge, J. Prange, D. Raftery. A continuously recirculating optical pumping apparatus for high xenon polarization and surface NMR studies. *Chemical Physics Letters* **397**, 11–16 (2004).
- [Lane 88] T. A. Lane, V. Krukons. Reduction in the toxicity of a component of artificial blood substitute by supercritical fluid fractionation. *Transfusion* **28**, 375–378 (1988).
- [Lauterbur 73] P. C. Lauterbur. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* **242**, 190–191 (1973).
- [Lehnertz 07] K. Lehnertz (2007). Klinik für Epileptologie, Universität Bonn  
<http://www.epileptologie-bonn.de/upload/homepage/lehnertz/mrt05.pdf>.
- [Levitt 05] M. H. Levitt. Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance. John Wiley & Sons, Ltd, 3. edition (2005).
- [Li 06] X. Li, C. Newberry, I. Saha, P. Nikolaou, N. Whiting, B. M. Goodson. Interactions between xenon and phospholipid bicelles studied by  $^2\text{H}/^{129}\text{Xe}/^{131}\text{Xe}$  NMR and optical pumping of nuclear spins. *Chemical Physics Letters* **419**, 233–239 (2006).
- [Ljunggren 83] S. Ljunggren. A simple graphical representation of fourier-based imaging methods. *Journal of Magnetic Resonance* **54**, 338–343 (1983).
- [Lynch 00] C. Lynch, J. Baum, R. Tenbrinck. Xenon Anesthesia. *Anesthesiology* **92**, 865–870 (2000).
- [Mansfield 73] P. Mansfield, P. K. Grannell. NMR 'diffraction' in solids? *Journal of Physics C* **6**, L422–L426 (1973).
- [Mansfield 77] P. Mansfield. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C* **10**, L55–L58 (1977).

- [Martin 97] C. C. Martin, R. F. Williams, J.-H. Gao, L. D. H. Nickerson, J. Xiong, P. T. Fox. The pharmacokinetics of hyperpolarized xenon: Implications for cerebral MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **7**, 848–854 (1997).
- [Mühlbauer 07] F. Mühlbauer. *Polarimetrie an hyperpolarisiertem  $^{129}\text{Xe}$* . Dissertation, Universität Mainz (2007).
- [Miller 81] K. W. Miller, N. V. Reo, A. J. M. Schoot Uiterkamp, D. P. Stengle, T. R. Stengle, K. L. Williamson. Xenon NMR: Chemical Shifts of a General Anesthetic in Common Solvents, Proteins, and Membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **78**, 4946–4949 (1981).
- [Müller-Lisse 96] G. U. Müller-Lisse, U. L. Kretschmar, L. Jäger, A. Dreher, G. Grevers, M. Reiser. Wertigkeit der fettsignalunterdrückenden MRT-Pulssequenzen für die Diagnostik maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. *Radiologe* **36**, 199–206 (1996).
- [Möller 99] H. E. Möller, M. S. Chawla, X. J. Chen, B. Driehuys, L. W. Hedlund, C. T. Wheeler, G. A. Johnson. Magnetic resonance angiography with hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  dissolved in a lipid emulsion. *Magnetic Resonance in Medicine* **41**, 1058–1064 (1999).
- [Münnemann 96] K. Münnemann. *Xenon NMR with spectroscopic, spatial, and temporal resolution*. Dissertation, RWTH Aachen (1996).
- [Morton 97] D. Morton, J. A. Safron, D. W. Rice, D. M. Wilson, R. D. White. Effects of infusion rates in rats receiving repeated large volumes of saline solution intravenously. *Journal of Laboratory Animal Science* **47**, 656–659 (1997).
- [Moudrakovski 01] I. L. Moudrakovski, S. R. Breeze, B. Simard, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, T. Seideman, J. S. Tse, G. Santyr, I. Zuger. Coatings for optical pumping cells and short-term storage of hyperpolarized xenon. *Journal of Chemical Physics* **114**, 4040–4042 (2001).
- [Mugler III 97] J. P. Mugler III, B. Driehuys, J. R. Brookeman, G. D. Cates, S. S. Berr, R. G. Bryant, T. M. Daniel, E. E. de Lange, J. H.

- Downs III, C. J. Erickson, W. Happer, D. P. Hinton, N. F. Kassel, T. Maier, C. D. Phillips, B. T. Saam, K. L. Sauer, M. E. Wagshul. MR imaging and spectroscopy using hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  gas: preliminary human results. *Magnetic Resonance in Medicine* **37**, 809–815 (1997).
- [Natterer 97] J. Natterer, J. Bargon. Parahydrogen Induced Polarization. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **31**, 293–315 (1997).
- [Navon 96] G. Navon, Y.-Q. Song, T. Room, S. Appelt, R. E. Taylor, A. Pines. Enhancement of Solution NMR and MRI with Laser-Polarized Xenon. *Science* **271**, 1848–1851 (1996).
- [NIST 07] NIST, National Institute of Standards and Technology (2007).  
<http://physics.nist.gov/cuu/Constants/index.html>.
- [Nossov 03] A. Nossov, F. Guenneau, M.-A. Springuel-Huet, E. Haddad, V. Montouillout, B. Knott, F. Engelke, C. Fernandez, A. Gédéon. Continuous flow hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$ -MAS NMR studies of microporous materials. *Physical Chemistry Chemical Physics* **5**, 4479–4483 (2003).
- [Nyquist 28] H. Nyquist. Certain topics in telegraph transmission theory. *American Institute of Electrical Engineers Transactions* **47**, 617–644 (1928).
- [Oros 04] A. Oros, N. J. Shah. Hyperpolarized xenon in NMR and MRI. *Physics in Medicine and Biology* **49**(20), R105–R153 (2004).
- [Peled 96] S. Peled, F. A. Jolesz, C. H. Tseng, L. Nascimben, M. S. Albert, R. L. Walsworth. Determinants of tissue delivery for  $^{129}\text{Xe}$  magnetic resonance in humans. *Magnetic Resonance in Medicine* **36**, 340–344 (1996).
- [Pfeffer 95] M. Pfeffer, O. Lutz. Observation of Diffusion in Xenon Gas by NMR. *Journal of Magnetic Resonance A* **113**, 108–113 (1995).
- [Pietraß 95] T. Pietraß, H. C. Gaede. Optically Polarized  $^{129}\text{Xe}$  in NMR Spectroscopy. *Adv. Mater* **7**, 826–838 (1995).

- [Proctor 50] W. G. Proctor, F. C. Yu. The Dependence of a Nuclear Magnetic Resonance Frequency upon Chemical Compound. *Physical Review* **77**, 717–717 (1950).
- [Purcell 46] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review* **69**, 37–38 (1946).
- [Rabinovich 87] V. A. Rabinovich, A. A. Vasserman, V. I. Nedostup, L. S. Veksler. Thermophysical properties of neon, argon, krypton, and xenon. Hemisphere Publishing Corporation, New York, 1. edition (1987).
- [Raftery 91] D. Raftery, H. Long, T. Meersmann, P. J. Grandinetti, L. Reven, A. Pines. High-field NMR of adsorbed xenon polarized by laser pumping. *Phys. Rev. Lett.* **66**, 584–587 (1991).
- [Rebel 99] A. Rebel, T. Frietsch, M. Quintel, C. Lenz, K. F. Waschke. Zerebrale Effekte von Perfluorcarbonen. *Nervenarzt* **70**, 679–687 (1999).
- [Rich 02] J. R. Rich, T. R. Gentile, T. B. Smith, A. K. Thompson, G. L. Jones. Spin exchange optical pumping at pressures near 1 bar for neutron spin filters. *Appl. Phys. Lett.* **80**, 2210–2212 (2002).
- [Römpp 99] H. Römpp, J. Falbe, M. Regitz von Thieme. Lexikon Chemie. Georg Thieme Verlag, 10. edition (1999).
- [Romalis 97] M. V. Romalis, E. Miron, G. D. Cates. Pressure broadening of Rb D1 and D2 lines by  $^3\text{He}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $\text{N}_2$ , and Xe: Line cores and near wings. *Physical Review A* **56**, 4569–4578 (1997).
- [Ruset 06] I. C. Ruset, S. Ketel, F. W. Hersman. Optical Pumping System Design for Large Production of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Physical Review Letters* **96**, 0530021–0530024 (2006).
- [Sakas 94] D. E. Sakas, R. M. Crowell, K. Kim, K. Korosue, N. T. Zervas. Effects of lecithin-emulsified perfluorochemical compounds in ischemic brain injury. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology* **22**, 83–89 (1994).

- [Schearer 65] L. D. Schearer, G. K. Walters. Nuclear Spin-Lattice Relaxation in the Presence of Magnetic-Field Gradients. *Physical Review* **139**, 1398–1402 (1965).
- [Schmiedeskamp 06a] J. Schmiedeskamp, H.-J. Elmers, W. Heil, E. W. Otten, Yu. Sobolev, W. Kilian, H. Rinneberg, T. Sander-Thömmes, F. Seifert, J. Zimmer. Relaxation of spin polarized  $^3\text{He}$  by ferromagnetic contaminants. *European Physical Journal D* **38**, 445–454 (2006).
- [Schmiedeskamp 06b] J. Schmiedeskamp, W. Heil, E. W. Otten, R. K. Kremer, A. Simon, J. Zimmer. Paramagnetic relaxation of spin polarized  $^3\text{He}$  at bare glass surfaces. *European Physical Journal D* **38**, 427–438 (2006).
- [Schrobilgen 78] G. J. Schrobilgen. NMR and the Periodic Table. Academic Press, 1. edition (1978).
- [Shah 00] N. J. Shah, T. Ünlü, H.-P. Wegener, H. Halling, K. Zilles, S. Appelt. Measurement of rubidium and xenon absolute polarization at high temperatures as a means of improved production of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$ . *NMR in Biomedicine* **13**, 214–219 (2000).
- [Smith 92] D. J. Smith, T. A. Lane. Effect of a high concentration perfluorocarbon emulsion on platelet function. *Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology* **20**, 1045–1049 (1992).
- [Smith 93] D. J. Smith, T. A. Lane. Effect of a high concentration perflubron emulsion on platelet function. *Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology* **21**, 173–181 (1993).
- [Sorensen 97] A. G. Sorensen, A. L. Tievsky, L. Ostergaard, R. M. Weisskopf, B. R. Rosen. Contrast Agents in Functional MR Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **7**, 47–55 (1997).
- [Spiess 71] H. W. Spiess, D. Schweitzer, U. Haeberlen, K. H. Hausser. Spin-rotation interaction and anisotropic chemical shift in  $^{13}\text{CS}_2$ . *Journal of Magnetic Resonance* **5**, 101–108 (1971).

- [Stengle 81] T. R. Stengle, N. V. Reo, K. L. Williamson. Nuclear Magnetic Resonance Solvent Shifts of Xenon. A Test of the Reaction Field Model. *Journal of Physics C* **85**, 3772–3775 (1981).
- [Swanson 97] S. D. Swanson, M. S. Rosen, B. W. Agranoff, K. P. Coulter, R. C. Welsh, T. E. Chupp. Brain MRI with Laser-Polarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Magnetic Resonance in Medicine* **38**, 695–698 (1997).
- [Twieg 83] D. B. Twieg. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. *Medical Physics* **10**, 610–621 (1983).
- [Venkatesh 00] A. K. Venkatesh, L. Zhao, D. Balamore, F. A. Jolesz, M. S. Albert. Evaluation of carrier agents for hyperpolarized xenon MRI. *NMR in Biomedicine* **13**, 245–252 (2000).
- [Wagshul 89] M. E. Wagshul, T. E. Chupp. Optical pumping of high-density Rb with a broadband dye laser and GaALAs diode laser arrays: Application to  $^3\text{He}$  polarization. *Physical Review A* **40**, 4447–4454 (1989).
- [Wagshul 94] M. E. Wagshul, T. E. Chupp. Laser optical pumping of high-density Rb in polarized  $^3\text{He}$  targets. *Physical Review A* **49**, 3854–3869 (1994).
- [Walker 97] T. G. Walker, W. Happer. Spin Exchange optical pumping of noble-gas nuclei. *Rev. Mod. Phys.* **69**, 629–642 (1997).
- [Waxman 84] K. Waxman, C. K. Cheung, K. R. Mason. Hypotensive reaction after infusion of a perfluorochemical emulsion. *Critical Care Medicine* **12**, 609–610 (1984).
- [WE 07] WE, WebElements (2007).  
<http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Xe/nucl.html>.
- [Wolber 00] J. Wolber, A. Cherubini, M. O. Leach, A. Bifone. On the oxygenation-dependent  $^{129}\text{Xe}$  T1 in blood. *NMR in Biomedicine* **13**, 234–237 (2000).
- [Zänker 07] P. P. Zänker. *NMR Spectroscopy and Imaging of Hyperpolarized Gases: Fundamental Aspects and Applications*. Dissertation, Universität Mainz (2007).

- 
- [Zook 02] A. L. Zook, B. B. Adhyaru, C. R. Bowers. High capacity production of >65% spin polarized xenon-129 for NMR spectroscopy and imaging. *Journal of Magnetic Resonance* **159**, 175–182 (2002).



# Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal all denjenigen danken, die mir diese Arbeit ermöglicht und mich im letzten Jahr unterstützt haben.

Als Erstes möchte ich Prof. Dr. H. W. Spiess für die Möglichkeit danken, diese Diplomarbeit in seinem Arbeitskreis am Max-Planck-Institut für Polymerforschung anzufertigen und damit beste Bedingungen sowohl bezüglich des Arbeitsklimas als auch der Infrastruktur nutzen zu können.

Prof. Dr. W. Heil danke ich dafür, dass er sich als Mitbetreuer aus dem Fachbereich Physik zur Verfügung gestellt hat.

Meinem Projektleiter Dr. Jörg Schmiedeskamp möchte ich für seine individuelle Betreuung und die Motivation in „schlechten Zeiten“ danken und dafür, dass er bei Bedarf immer für guten Rat genauso wie für praktische Hilfe zur Verfügung stand, mir aber auch viel Freiheit gab, um eigenen Ideen nachzugehen und selbstständig zu arbeiten.

Den Herren Dr. Paul P. Zänker, Dr. Luis Agulles-Pedrós und Dr. Jochen Schmidt danke ich für ihre Unterstützung und geduldige Beantwortung meiner Fragen. Außerdem bin ich nicht zuletzt dank ihnen jetzt Experte in der hohen Kunst des Doktorhut und -wagendesigns...

Auch den restlichen Mitgliedern des AKs danke ich herzlich für die gute Stimmung, viele freudreiche Stunden und das Verständnis für Frust ebenso wie für gelegentliche Begeisterungstürme.

An dieser Stelle möchte ich auch Fr. Schipper, der Sekretärin des Prüfungsamtes, noch einmal für ihre Einsatzbereitschaft danken.

Dipl.-phys. Georg Eitel, danke ich für sein Vertrauen, seine Unterstützung, seine Aufrichtigkeit - für seine liebevolle Art, mir zur Seite zu stehen und großen Rückhalt zu geben.

Meiner Familie, vor allem meinen Eltern, Marlies und Hamed Amor, gilt mein besonderer Dank: Ihre bedingungslose Unterstützung, ihr Vertrauen, Zuspruch und unglaubliche Warmherzigkeit waren Grundvoraussetzung für dieses Studium und diese Arbeit.

**DANKE!**

# Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift