

# „Bau und Entwicklung eines Applikators zur Verabreichung hyperpolarisierter Gase in der MRT der Lunge“

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor

der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Physik, Mathematik und Informatik

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Manuela Güldner  
geb. in Mainz

Mainz, den 31.10.2011

Dissertation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

D77

# Zusammenfassung

Im Rahmen meiner Dissertation habe ich gemäß dem Medizinproduktegesetz ein MR-kompatibles Verabreichungsgerät entwickelt, um Patienten hyperpolarisierte Gas Boli ( $^3\text{He}$ ,  $^{129}\text{Xe}$ ) als Kontrastgas zur MRT der Lunge zu applizieren. Das Gerät wurde dazu optimiert, die Gase oder Gasmischungen (z. B. HP Gas +  $\text{N}_2$ ) in definierten Mengen und zu definierten Zeitpunkten während der Inspiration mit hoher Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit zu verabreichen, ohne dabei die MR-Qualität zu beeinträchtigen. Aus Sicherheitsgründen und zur späteren Datenanalyse werden die Atemflusskurven der Patienten kontinuierlich angezeigt und aufgezeichnet. Ein Kolbenkompressor ist integriert, um die gesamte gespeicherte  $^3\vec{\text{He}}$ -Menge nutzen zu können. Weiterhin ist es möglich, die Polarisation vor Ort zu bestimmen und das abgeatmete  $^3\text{He}$  zur späteren Rückgewinnung aufzufangen. Diese Auffangeffizienz konnte durch Untersuchungen mit  $^4\text{He}$  (als  $^3\text{He}$ -Ersatz) gesteigert werden. Die ersten MR-Aufnahmen von 10 gesunden Probanden wurden mit diesem Aufbau im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt. Die Analyse der bestimmten MR-Parameter Signal-Rausch-Verhältnis ( $SNR$ ), Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), Scheinbarer Diffusionskoeffizient ( $ADC$ =apparent diffusion coefficient) sowie die Signalanstiegszeit (rise-time) zeigt eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit bei der Verabreichung des  $^3\vec{\text{He}}$  mit dem Applikator anstelle eines Tedlarbags (= kleine heliumdichte Plastiktüte).

## Abstract

In my thesis, an MRI-compatible administration unit was built according to the Medical Devices Law to administer patients hyperpolarized (HP) noble gas boli ( $^3\text{He}$ ,  $^{129}\text{Xe}$ ) as a contrast agent for MRI of the lung. This device has been optimized in order to administer these gases or gas admixtures (HP gas +  $\text{N}_2$  e. g.) in defined quantities and at a predefined time during inspiration with high reproducibility and reliability as well as without reducing MR-quality. For safety reasons and later data analysis, the patient's airflows are monitored and recorded. A piston pump is included to make the whole amount of stored  $^3\vec{\text{He}}$  usable for MRI. Further, it is possible to measure the polarization on-line and to collect the exhaled gas for later recycling. This collection efficiency was increased during test series with  $^4\text{He}$ . The first MR-images with 10 healthy volunteers were taken with this setup in a clinical study and the following MR-parameters were measured : signal-to-noise-ratio ( $SNR$ ), partial oxygen pressure ( $pO_2$ ), apparent diffusion coefficient ( $ADC$ ) and rise-time (which is a measure of the duration of signal increase). All four MR-parameters achieved by application of  $^3\vec{\text{He}}$  with the administration unit showed a better reproducibility compared to Tedlarbag results.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Motivation</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medizinische Grundlagen der Lungenphysiologie</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b>	<b>11</b>
3.1	Atom- und kernphysikalische Grundlagen . . . . .	11
3.1.1	Verhalten in äußeren Feldern (Zeeman-Effekt) . . . . .	11
3.1.2	Boltzmann-Polarisation . . . . .	13
3.1.3	NMR-Prinzip . . . . .	14
3.2	Relaxation . . . . .	16
3.2.1	Magnetfeldgradienten-bedingte Relaxation . . . . .	17
3.2.2	Wand-Relaxation . . . . .	18
3.2.3	Sauerstoffbedingte Relaxation . . . . .	19
3.2.4	Dipolare Relaxation . . . . .	19
3.2.5	Destruktivität der NMR-Messung . . . . .	20
3.3	Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren . . . . .	20
3.3.1	Schichtselektion . . . . .	22
3.3.2	Phasenkodierung . . . . .	22
3.3.3	Frequenzkodierung und Signalauslese . . . . .	23
3.4	$\xrightarrow{\text{He}}$ <sup>3</sup> He-MRT-Methoden . . . . .	26
<b>4</b>	<b>Helium-Zyklus</b>	<b>30</b>
4.1	Aufpolarisation . . . . .	30
4.2	Transport . . . . .	34
4.3	Anwendung mit Auffangen von <sup>3</sup> He . . . . .	34
4.4	Rückgewinnung von <sup>3</sup> He . . . . .	36
<b>5</b>	<b>Konstruktion und Funktionsweise des Applikators</b>	<b>39</b>
5.1	Anforderungen an den Applikator . . . . .	39
5.2	Applikatoraufbau . . . . .	40
5.3	Steuereinheit . . . . .	42
5.4	Haltefeldeinheit . . . . .	45
5.4.1	Transportzelle und Haltefeldspulen . . . . .	46
5.4.2	Kolbenkompressor . . . . .	47

5.4.3	Berechnung des Hubvolumens bei Verwendung von Ventil 3 . . . . .	52
5.5	Administrationseinheit und Patientenschnittstelle . . . . .	53
5.5.1	Beschreibung der verwendeten Sicherheitsventile . . . . .	53
5.5.2	Funktionsweise der Administrationseinheit und Patientenschnittstelle	57
5.5.3	Einsatz eines Beatmungsgerätes zur Atemunterstützung . . . . .	67
5.6	Beschreibung der Software . . . . .	67
5.7	Auffangen des Gases . . . . .	74
<b>6</b>	<b>Strefeldkompensation</b>	<b>78</b>
6.1	Spulenfeldsimulation und Messungen der erreichten Homogenität . . . . .	78
<b>7</b>	<b>Polarimetrie</b>	<b>86</b>
7.1	Polarimetrie mittels Induktionsverfahren . . . . .	87
7.1.1	Messprinzip . . . . .	87
7.1.2	Sauerstoff-Eichung . . . . .	92
7.1.3	Verstärkeroptimierung . . . . .	93
7.1.4	Erzeugung der benötigten magnetischen Flussdichte bei Auslagerung des Polarimeters zur Eichung innerhalb der Haltefeldeinheit des Ap- plikators . . . . .	94
7.2	Polarimetrie mittels Fluxgate-Sonde . . . . .	104
<b>8</b>	<b>Materialauswahl und Leistungsbewertung</b>	<b>108</b>
8.1	Heliumdichtigkeit . . . . .	108
8.1.1	Heliumdichtigkeit der Ventile im Kompressorkopf . . . . .	109
8.1.2	Heliumdichtigkeit des Zwischenspeichervolumens . . . . .	111
8.1.3	Funktionstest des Verabreichungsventils . . . . .	112
8.2	Bestimmung der Polarisationserhaltung . . . . .	115
8.2.1	Messung der Induktion beim Bolusverfahren . . . . .	115
8.2.2	Messung der Magnetisierung mittels Magnetfeld-Sonde . . . . .	115
8.2.3	Messung der Polarisation durch NMR-Messung im Niederfeld ( $\approx 1\text{mT}$ )	118
8.2.4	Messung der Polarisation durch Bildakquisition . . . . .	120
8.3	Erreichtes noise-level . . . . .	127
8.4	Erreichte Reproduzierbarkeit des $^3\text{He}$ -Bolus . . . . .	129
8.4.1	Zeitliche Reproduzierbarkeit . . . . .	129
8.4.2	Berechnung des Totvolumens des Kompressors . . . . .	130
8.4.3	Erreichte Volumenreproduzierbarkeit . . . . .	133
<b>9</b>	<b>Klinische Studie</b>	<b>137</b>
9.1	Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandenauswahl . . . . .	137
9.2	Zielsetzung und Durchführung der klinischen Studie . . . . .	138
9.3	Verwendete statistische Methoden . . . . .	140
9.3.1	Boxplot . . . . .	140
9.3.2	Bland-Altman-Diagramm . . . . .	141
9.3.3	Variabilität . . . . .	142

9.4	Morphologische Bildgebung . . . . .	143
9.4.1	Beschreibung der Methode . . . . .	143
9.4.2	Berechnung der Signalintensitäten und des Signal-Rausch-Verhältnisses ( $SNR$ ) . . . . .	146
9.4.3	Reproduzierbarkeit des Parameters $SNR$ . . . . .	153
9.4.4	Abhängigkeit des $SNR$ vom inhalierten $^3\text{He}$ -Bolusvolumen . . . . .	156
9.5	Sauerstoffpartialdruckbestimmung . . . . .	162
9.5.1	Grundlagen der $pO_2$ -Messung . . . . .	162
9.5.2	Berechnung des Sauerstoffpartialdrucks und der Transferrate . . . . .	167
9.6	Diffusionsgewichtete Bildgebung . . . . .	177
9.6.1	Beschreibung der Methode . . . . .	177
9.6.2	Berechnung der $ADC$ -Werte . . . . .	185
9.7	Dynamische Bildgebung . . . . .	189
9.7.1	Beschreibung der Methode . . . . .	189
9.7.2	Berechnung der „rise-time“ Parameter . . . . .	195
9.7.3	Berechnung der Differenzzeit . . . . .	202
9.7.4	Korrelation „rise-time“ und Differenzzeit zu den gemessenen Spirometerdaten beim Applikator . . . . .	204
9.7.5	Direkter Wertevergleich von Applikator und Tedlarbag . . . . .	206

**10 Zusammenfassung und Ausblick 207**

**A 209**

A.1	Anforderungen an den Applikator . . . . .	209
A.2	Vorteile der Auslagerung der $^3\text{He}$ -Zelle . . . . .	211
A.3	Leistungsbewertung des Applikators . . . . .	212
A.3.1	Morphologische Bildgebung . . . . .	212
A.3.2	Sauerstoffpartialdruckbestimmung . . . . .	213
A.3.3	Einfluss der Signalstärke und des Bolusvolumen auf den Sauerstoffpartialdruck und die Transferrate . . . . .	218
A.3.4	Diffusionsgewichtete Bildgebung, Messung des $ADC$ . . . . .	222
A.3.5	Reproduzierbarkeit der $ADC$ -Werte . . . . .	224
A.3.6	Einfluss des $^3\text{He}$ -Bolusvolumen auf den $ADC$ . . . . .	227
A.3.7	Dynamische Bildgebung . . . . .	229
A.3.8	Reproduzierbarkeit der „rise-time“-Werten . . . . .	232
A.3.9	Einfluss des Bolusvolumen auf die „rise-time“ . . . . .	236

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Darstellung verschiedener bildgebender Verfahren zur Darstellung der Lunge von gesunden Probanden . . . . .	4
1.2	Darstellung verschiedener funktioneller $^3\text{He}$ -MRT Methoden zur Bildgebung der Lunge . . . . .	4
2.1	Thoraxvolumenverhältnisse während In- und Expiration . . . . .	6
2.2	Atemwege . . . . .	8
2.3	Lungengenerationen und Querschnitt durch einen Bronchus . . . . .	9
3.1	NMR-Prinzip . . . . .	15
3.2	Anregung mittels Sinc-Puls . . . . .	23
3.3	Schema einer Spoiled-Gradient-Echo-Sequenz (SGRE) . . . . .	24
3.4	Terminologie der Lagebezeichnungen . . . . .	25
3.5	Morphologische Aufnahme, Spindichtebildgebung . . . . .	27
3.6	Funktionelle MR-Bildgebung zur Messung des Sauerstoffpartialdrucks sowie der Transferrate. . . . .	28
3.7	Berechnete <i>ADC</i> -Karte eines gesunden Probanden (#10) . . . . .	28
3.8	Dynamische Bildgebung am Beispiel eines gesunden Probanden (#10) der durchgeführten klinischen Studie . . . . .	29
4.1	Heliumzyklus . . . . .	31
4.2	Tedlarbag . . . . .	35
4.3	Schemazeichnung und Foto der Rückgewinnungsanlage . . . . .	38
5.1	Foto und Prinzipskizze des Messaufbaus mit dem Applikator . . . . .	41
5.2	Steuereinheit mit Steuerrechner . . . . .	43
5.3	Glasfaser-LED-Ampelschaltung zur Atemkommandogabe innerhalb des Tomographen . . . . .	45
5.4	Haltefeldeinheit . . . . .	46
5.5	Volumenabfüllung mittels Kolbenkompressor . . . . .	49
5.6	Anschlüsse am Kolbenkompressorkopf . . . . .	50
5.7	Foto und Schemazeichnung eines Patientenventils . . . . .	54
5.8	Foto und Schemazeichnung des Notluftventils . . . . .	55
5.9	Schema des Verabreichungsventils . . . . .	56
5.10	PEEP-Ventil . . . . .	57
5.11	Beatmungsmasken mit Filter und Maskenfixierung . . . . .	58

5.12	Schemazeichnung der Administrationseinheit . . . . .	60
5.13	Aufbau und Funktionsweise der Verabreichung . . . . .	63
5.14	Foto des Verabreichungsventils . . . . .	64
5.15	Ausschnitt aus Bildschirmausdruck der Benutzeroberfläche des Applikationsprogrammes . . . . .	66
5.16	Bildschirmausdruck der Benutzeroberfläche des Applikationsprogrammes . . .	69
5.17	Bildschirmausdruck des Volumeneinstellungsmenüs . . . . .	70
5.18	Bildschirmausdruck der manuellen Steuerung . . . . .	71
5.19	Atemschutzmaske . . . . .	75
5.20	Auffangen und Speichern des abgeatmeten $^3\text{He}$ . . . . .	76
6.1	Räumliche Geometrie der Streufeldkompensation . . . . .	80
6.2	Erreichte Homogenität mit und ohne Streufeldkompensation als Schnitte entlang der verschiedenen Achsen . . . . .	81
6.3	Erreichte Homogenität in z-Richtung in 2D-Projektionen . . . . .	82
6.4	Erreichte Homogenität mit und ohne Streufeldkompensation in dreidimensio- naler Darstellung . . . . .	83
7.1	Flächennormale . . . . .	88
7.2	Messprinzip . . . . .	89
7.3	Messprinzip . . . . .	89
7.4	Foto und Schema des Spulenpaares . . . . .	90
7.5	Altes Messbeispiel . . . . .	91
7.6	Verstärkervergleichsmessung mit thermisch polarisiertem Sauerstoff . . . . .	93
7.7	Polarimeter mit Magnetfeldspulen . . . . .	94
7.8	Funktionsschema des Pulsgenerators . . . . .	95
7.9	Messsignal der Induktionsspule bei niedrigem Spulenstrom . . . . .	97
7.10	Messsignal der Induktionsspule bei hohem Spulenstrom . . . . .	97
7.11	Schaltbilder der verwendeten Messvariationen . . . . .	98
7.12	Messungen zur Rauschunterdrückung bei niedrigem Spulenstrom . . . . .	100
7.13	Widerstandskompensation bei Messungen mit hohem Strom (1 A) . . . . .	101
7.14	Magnetfeldsolenoid des Polarimeters . . . . .	102
7.15	Messsignal bei Verwendung eines Magnetfeldsolenoiden um das Polarimeter .	103
7.16	Erzeugtes Dipolfeld einer Kugel mit konstanter Magnetisierung . . . . .	105
7.17	Polarimetrie mittels Fluxgate-Sonde . . . . .	106
8.1	Aufbau zum Test auf Heliumdichtigkeit . . . . .	109
8.2	Test auf Heliumdichtigkeit . . . . .	110
8.3	Aufbau zum Test auf Heliumdichtigkeit der Zwischenspeichervolumina . . . .	111
8.4	Durchfluss-Testaufbau . . . . .	113
8.5	Spirometerdaten des Durchflusstests . . . . .	114
8.6	Messaufbau zur Bestimmung der Polarisationserhaltung der Ventile . . . . .	117
8.7	Messwerte der Fluxgate-Sonde . . . . .	117
8.8	Polarisationserhaltung der Zwischenspeichervolumina . . . . .	119



8.9	Messaufbau zur Bestimmung der Polarisationserhaltung am Tomographen . .	121
8.10	Konzept des Verabreichungsventils . . . . .	121
8.11	Befüllung des Messzylinders mittels Verabreichungsventil zur Messung der Polarisationserhaltung . . . . .	122
8.12	Abschirmung des Applikators . . . . .	127
8.13	Bestimmung des noise-level des Applikators . . . . .	128
8.14	Bestimmung des Bolusvolumen durch die Verdrängung von Wasser . . . . .	130
8.15	Totvolumen des Kompressorkopfes . . . . .	132
9.1	Boxplot-Beispiel . . . . .	140
9.2	Bland-Altman-Diagramm Beispiel . . . . .	141
9.3	Vergleich morphologischer Probanden-/Patientenaufnahmen . . . . .	143
9.4	Vergleich morphologischer Aufnahmen mittels Applikator und Tedlarbag- Methode . . . . .	145
9.5	Morphologische Aufnahme, Verteilung der ROIs . . . . .	146
9.6	Analyse einer morphologische Aufnahme zur Berechnung der <i>SNR</i> -Fehlerwerte	148
9.7	<i>SNR</i> -Verteilung innerhalb der Lunge . . . . .	149
9.8	Verteilung der <i>SNR</i> -Werte . . . . .	152
9.9	Variabilität der <i>SNR</i> -Werte . . . . .	153
9.10	Bland-Altman-Diagramm der <i>SNR</i> -Werte . . . . .	154
9.11	Bland-Altman-Diagramm der <i>SNR</i> -Werte . . . . .	155
9.12	Abhängigkeit der <i>SNR</i> -Werte vom verabreichten $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolusvolumen . . . . .	159
9.13	Bland-Altman-Diagramm der verabreichten $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Volumina mit Darstellung im Boxplot . . . . .	160
9.14	Korrelation der verabreichten $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Volumina mit erreichtem <i>SNR</i> . . . . .	161
9.15	$p_0$ und <i>R</i> -Werte einer Patientenaufnahme . . . . .	163
9.16	$p\text{O}_2$ -Aufnahmeserie eines gesunden Probanden (# 9) . . . . .	165
9.17	Einfluss verschiedener Pixelanzahlen bei der Mittelung auf die $p_0$ -, <i>R</i> -Werte und die Korrelationsmatrix . . . . .	168
9.18	Einfluss verschiedener Schwellenwerte bei der Mittelung auf die $p_0$ -, <i>R</i> -Werte und die Korrelationsmatrix . . . . .	170
9.19	Variation des Schwellenwertes und dessen Einfluss auf den berechneten $p_0$ - und <i>R</i> -Mittelwert über die gesamte Lunge . . . . .	171
9.20	Variation der Bandbreite und deren Einfluss auf den berechneten $p_0$ - und <i>R</i> -Mittelwert über die gesamte Lunge . . . . .	172
9.21	Regionale Sauerstoffpartialdruck-, Transferrate- und Korrelationskoeffizienten-Karte . . . . .	173
9.22	Verteilung der $p_0$ und <i>R</i> -Werte . . . . .	175
9.23	Diffusion im Lungengewebe . . . . .	178
9.24	Coronare <i>ADC</i> -Karte eines Patienten mit zystischer Fibrose und LTx links. .	179
9.25	Einfluss der Diffusionszeit . . . . .	181
9.26	Diffusion in Kapillaren . . . . .	182
9.27	Wirkung des Feldgradienten . . . . .	183

9.28	MR-Schichtaufnahmen für die anschließende <i>ADC</i> -Berechnung . . . . .	184
9.29	<i>ADC</i> -Schichtaufnahmen mit Verteilung der ROIs . . . . .	186
9.30	Verteilung der mittleren <i>ADC</i> -Werte . . . . .	188
9.31	Dynamische Bildgebung im Vergleich Applikator zu Tedlarbag . . . . .	190
9.32	Schnittbild einer dynamischen Bildgebungsserie, Verteilung der ROIs . . . . .	191
9.33	Mittleres Signal über die Lunge . . . . .	193
9.34	Signal in den 6 ROIs . . . . .	194
9.35	angepasste Fermi-Funktion . . . . .	196
9.36	Anfitten der angepassten Fermi-Funktion . . . . .	196
9.37	Verteilung „rise-time“-Werte . . . . .	199
9.38	Berechnung der „rise-time“ nach neuer Definition von 25 - 75 % des Maximalwertes . . . . .	199
9.39	Verteilung der „rise-time“-Werte nach „neuer“ Definition (25 - 75 % des Signalanstiegs) und Vergleich mit herkömmlicher Methode . . . . .	201
9.40	Verteilung „rise-time“-Werte mit zugehörigem Fehler . . . . .	201
9.41	Methode zur Berechnung der Differenzzeit $t_{\text{Diff}}$ . . . . .	203
9.42	Vergleich der berechneten Differenzzeit mit der „rise-time“ . . . . .	204
9.43	Vergleich Spirometerdaten mit MR-Aufnahmen bei Verwendung des Applikators . . . . .	205
9.44	Vergleich der Spirometerdaten mit berechneter „rise-time“-Werten . . . . .	205
9.45	Verhältnis „rise-time“-Werte Tedlarbag zu Applikator . . . . .	206
A.1	Verteilung der $p_0$ und $R$ -Werte . . . . .	214
A.2	Variabilität der $p_0$ und $R$ -Werte . . . . .	216
A.3	Bland-Altman-Diagramm der $p_0$ und $R$ -Werte . . . . .	217
A.4	Einfluss des $SNR$ auf die MR-Parameter $p_0$ und $R$ . . . . .	218
A.5	Einfluss des $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Volumens auf die MR-Parameter $p_0$ und $R$ . . . . .	220
A.6	Verteilung der <i>ADC</i> -Werte . . . . .	223
A.7	Variabilität der <i>ADC</i> -Werte . . . . .	224
A.8	Bland-Altman-Diagramm der <i>ADC</i> -Werte . . . . .	225
A.9	Einfluss des Bolusvolumens auf den <i>ADC</i> . . . . .	228
A.10	Verteilung „rise-time“-Werte . . . . .	230
A.11	Verteilung „rise-time“-Werte und Differenzzeiten bei Unterscheidung zwischen Messung 1 und 2 . . . . .	231
A.12	Variabilität der „rise-time“-Werte . . . . .	232
A.13	Bland-Altman-Diagramm der „rise-time“-Werte . . . . .	234
A.14	Volumenabhängigkeit der „rise-time“-Werte . . . . .	237

# Tabellenverzeichnis

1.1	Todesursachenstatistik in Deutschland . . . . .	2
6.1	Bohrungshöhen verschiedener Tomographen . . . . .	79
8.1	Erreichte $T_1$ -Zeiten der Zwischenspeichervolumina . . . . .	119
8.2	Erreichte Polarisationserhaltung vor der Ventiloptimierung . . . . .	124
8.3	Erreichte Polarisationserhaltung nach der Ventiloptimierung . . . . .	126
8.4	Messungen des Kompressortotvolumens . . . . .	131
8.5	Erreichte Volumenreproduzierbarkeit, Messbeispiel . . . . .	134
8.6	Erreichte Volumenreproduzierbarkeit für verschiedene, eingestellte Sollvolumina	136
9.1	Berechnung der $SNR$ -Werte . . . . .	150
9.2	Verabreichte Gasmischungs- und $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolusvolumina . . . . .	157
9.3	Verabreichte Gasmischungs- und $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolusvolumina . . . . .	158
9.4	Berechnung der $p_0$ und $R$ -Werte . . . . .	174
9.5	Berechnung des mittleren $ADC$ -Wertes über die gesamte Lunge . . . . .	187
9.6	Berechnung der $t_F$ -Werte . . . . .	198
9.7	Berechnung der $t_{25 - 75\%}$ -Werte . . . . .	200
9.8	Verhältnis der „rise-time“-Werte Tedlarbag zu Applikator . . . . .	206
A.1	Statistik der $SNR$ -Bestimmung . . . . .	212
A.2	Statistik der $p_0$ -Bestimmung . . . . .	215
A.3	Statistik der $R$ -Bestimmung . . . . .	215
A.4	Verabreichtes $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolusvolumen . . . . .	219
A.5	Berechnung der $ADC$ -Werte . . . . .	222
A.6	Statistik der ungewichteten $ADC$ -Werte . . . . .	226
A.7	Statistik der gewichteten $ADC$ -Werte . . . . .	226
A.8	Berechnung der $t_{\text{Diff}}$ -Werte . . . . .	229
A.9	Statistik der $t_{\text{Diff}}$ . . . . .	233
A.10	Statistik der $t_{\text{Fermi}}$ . . . . .	235
A.11	Statistik der $t_{25 - 75\%}$ . . . . .	235
A.12	Vergleich der Spirometerdaten mit MR-Daten . . . . .	236

# Kapitel 1

## Motivation

Nach der Gesundheitsberichterstattung des Bundes stellen Lungenerkrankungen in der deutschen Todesursachenstatistik einen gravierenden Beitrag dar. Die Tendenz ist steigend, wie Tabelle 1.1 deutlich zeigt [gbe11]. Inzwischen stellen bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge die vierthäufigste, sonstige chronische obstruktive Lungenerkrankungen die sechsthäufigste Todesursache dar. Berücksichtigt man weiterhin, dass Erkrankungen der Lunge durch den erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf das gesamte Herz-Kreislauf-System belasten und Herzinsuffizienzen hervorrufen können, wie beispielsweise beim Cor pulmonale, kommt der Erforschung von Lungenerkrankungen eine immer größere Bedeutung zu. Dabei sind Asthma bronchiale und COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) die häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen. In Deutschland sind zur Zeit schätzungsweise drei bis fünf Millionen Menschen an der COPD erkrankt, in den USA etwa 16 Millionen und weltweit etwa 600 Millionen. Symptome der COPD sind Auswurf, Husten und Atemnot. Als auslösende Faktoren gelten vor allem Umweltverschmutzungen, wie Dämpfe von Biokraftstoffen (insbesondere Schwefeldioxid), Rauchen sowie die Inhalation von organischen/anorganischen Stäuben (Webereien, Baumwollfabriken, Landwirtschaft, Bauarbeit) oder Exposition gegenüber chemischen Stoffen [Chr11]. Experten prognostizieren daher, dass die COPD im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache sein dürfte. Die Bedeutung der Forschung auf diesem Gebiet zeigt auch die Gründung eines bundesweiten und zentrenübergreifenden Projektes, dem „Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Asthma / COPD“, welches vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert wird. Das Projekt zielt auf die Ätiologie<sup>1</sup>, Pathogenese-, Diagnose-, Therapie- und Grundlagenforschung. Weiterhin sollen bildgebende Verfahren für die Lungendiagnostik bei Asthma und COPD in der klinischen Praxis etabliert werden [BMB11].

In meiner Diplomarbeit [Gue06] habe ich bereits Standard-Diagnose-Verfahren bei Lungenerkrankungen vergleichend vorgestellt. Diese möchte ich daher nur kurz erläuternd vorstellen, ein optischer Vergleich der bildgebenden Verfahren findet sich in Abb. 1.1 und 1.2:

- Spirometrie: Hier werden die Ein- und Ausatemflüsse, d. h. die ventilationsbedingten Volumenänderungen am Mund, registriert und als Volumen-Zeit-Diagramm aufgezeichnet.

---

<sup>1</sup>Ätiologie = Ursachenforschung.

Todesursache (ICD-Position)	Jahr 2009		Jahr 1999	
	Rang	Gestorbene	Rang	Gestorbene
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	1	73.899	1	96.715
I21 Akuter Myokardinfarkt	2	56.226	2	70.149
I50 Herzinsuffizienz	3	48.954	3	56.626
C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	4	42.221	5	37.615
I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	5	25.425	4	47.110
J44 Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheiten	6	25.216	9	17.371
J18 Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	7	21.029	7	18.163
I11 Hypertensive Herzkrankheit	8	19.771	16	11.183
C18 Bösartige Neubildung des Dickdarms	9	17.501	6	20.598
C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]	10	17.197	8	17.798
Summe der angezeigten ICD-Positionen A00-T98 Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen		347.439		393.328
		854.544		846.330

Tabelle 1.1: Todesursachenstatistik in Deutschland

*Dargestellt ist die Todesursachenstatistik im zeitlichen Vergleich von 10 Jahren. Die gelb markierten Felder betonen Lungenerkrankungen.*

- Thorax-Röntgenaufnahme: Radioaktive Strahlung (x-ray) wird dabei zur Durchleuchtung des Gewebes eingesetzt. Die Röntgenstrahlen schwärzen mit hoher Auflösung einen Film. Mit zunehmender Absorption (im Körper) wird die Schwärzung des Films vermindert. Helle Stellen signalisieren daher eine erhöhte, dunkle Stellen eine geringe Gewebedichte.
- Die Computertomographie (CT) fertigt Röntgenaufnahmen mit höchster Auflösung in einer Vielzahl von verschiedenen Winkeln und Ebenen. Aus der räumlichen Verteilung der Datenpunkte werden durch den Computer Querschnittsbilder erzeugt und somit gewissermaßen den Bildern eine dritte Dimension verliehen. Die Untersuchung mittels CT stellt inzwischen bei vielen Krankheitsbildern einen Goldstandard<sup>2</sup> dar.

<sup>2</sup>Fest etablierte Methode, an denen die Qualität neuer Methoden gemessen werden.

- Einsatz von Kontrastmittel bei den x-ray-Verfahren: Bei geringer Gewebedichte, wie es beispielsweise bei Hohlorganen (Magen, Darm, Harnblase, etc.) der Fall ist, kann ein zusätzliches künstliches Kontrastmittel verabreicht werden. Zur Darstellung der Lunge bietet sich z. B. Xenon ( $Z = 54$ ) an. Da das eigentliche Schnittbild sich dann durch Subtraktion mit einem Referenzbild (gefertigt mit Umgebungsluft) ergibt, kommt es durch unterschiedlich tiefe Atemzüge und Bewegungen zwischen den Aufnahmen zu Artefakten und zur "Verwaschung" der Daten.
- Szintigraphie: Durch den nuklearmedizinischen Einsatz kann bei Inhalation von kurzlebigen Radioisotopen (wie die Gase  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{81}\text{Kr}$  bzw. mit  $^{99}\text{Tc}$  beladene Aerosole) die Ventilation der Lunge dargestellt werden, indem die entstehende Gamma-Strahlung detektiert und aufgezeichnet wird. Höhere Aktivität führt zu einer besseren Auflösung, jedoch auch zu einer höheren Strahlenbelastung. Die Auflösung dieser Methode ist aus diesem Grund sehr begrenzt, und detaillierte morphologische Aufnahmen sind nur schwer zu gewinnen.
- Protonen-Magnetresonanztomographie (MRT): Die Technik dieses Verfahrens wird im Kapitel 3.3 detailliert vorgestellt. Diese Methode basiert auf den magnetischen Eigenschaften des Spins der vorhandenen Protonen im Gewebe. Diese sind im Gewebe in der Regel in hoher Dichte vorhanden. Die Lunge kann dagegen aufgrund ihrer geringen Gewebedichte nur sehr schlecht mit Hilfe dieser Methode dargestellt werden. Lediglich Krankheitsbilder mit veränderter Gewebedichte oder Erkrankungen der Lungengefäße können auf diese Weise diagnostiziert werden.
- Einsatz von Kontrastgasen in der MRT: durch den Einsatz hyperpolarisierter Gase, wie  $^3\vec{\text{He}}$  oder  $^{129}\text{Xe}$ , kann die geringe Gewebedichte kompensiert und die Lunge signalintensiv dargestellt werden. Ein großer Vorteil dieser Methode ist zum einen die hohe regionale Auflösung, aber auch die Möglichkeit zur Bestimmung von funktionellen MR-Parameter. So kann der regionale Sauerstoffpartialdruck ermittelt werden, der scheinbare Diffusionskoeffizient ( $ADC$ ), welcher Rückschlüsse über die Struktur der Lunge erlaubt, sowie die „rise-time“, welche ein Maß des zeitlichen Einatemprozesses darstellt. In der vorliegenden Arbeit wird ein Verabreichungsgerät für diese Kontrastgase vorgestellt, weshalb ich mich im weiteren Verlauf vor allem auf diese Methode in der Bildgebung konzentriere.
- Sauerstoffverstärkte MRT: Der Vollständigkeit halber soll hier auch die sauerstoffverstärkte MRT Erwähnung finden, die noch keine klinische Routine darstellt. Diese relativ neue Methode basiert auf den paramagnetischen Eigenschaften des Sauerstoffs<sup>3</sup>. Mit Hilfe der funktionellen Lungenbildgebung kann durch Inhalation verschiedener  $\text{O}_2$ -Konzentrationen eine Sauerstofftransferfunktion als Maß des lokalen Sauerstofftransports berechnet werden [Sta06], [Bee09a].

---

<sup>3</sup>Eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration führt zu einer Verkürzung der  $T_1$ -Zeit (siehe Kapitel 3.2) und erhöht daher das Signal bei  $T_1$ -gewichteten Bildern.

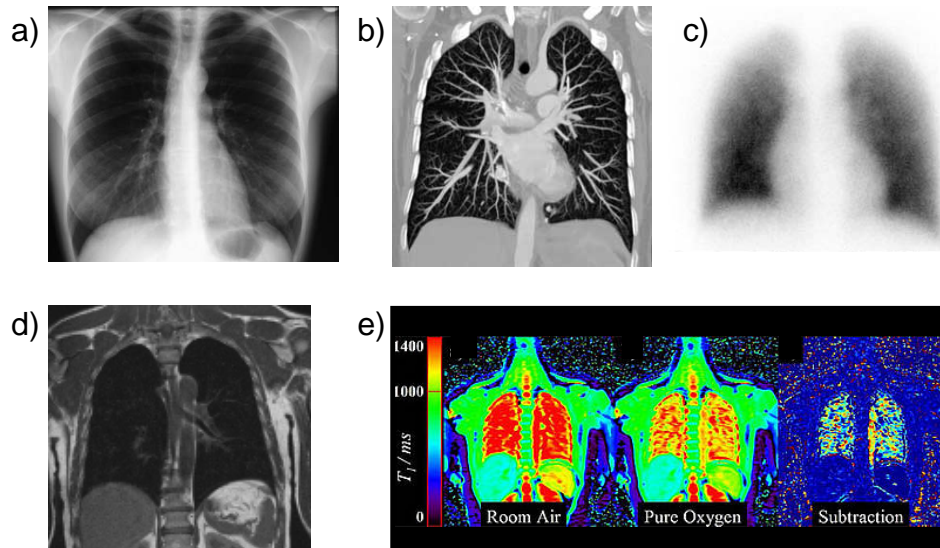


Abbildung 1.1: Darstellung verschiedener bildgebender Verfahren zur Darstellung der Lunge von gesunden Probanden

Dargestellt sind a) eine Thorax-Röntgenaufnahme, b) ein Thorax-CT, c) eine Lungen-Szintigraphie, d) eine Standard-Protonen-MRT-Aufnahme sowie e) eine sauerstoffverstärkte MRT-Aufnahme. Die Bilder wurden folgenden Quellen entnommen: [Dzh11], [RPr11], [RZS11], [RaB11], [Jak11].

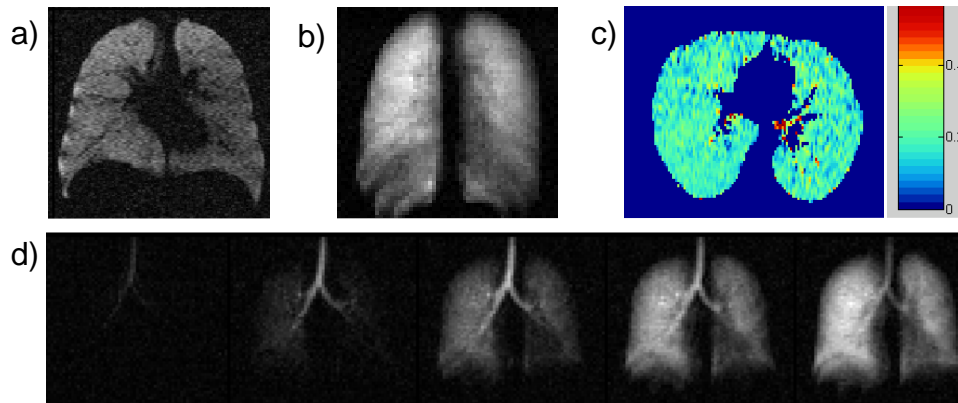


Abbildung 1.2: Darstellung verschiedener funktioneller  $^3\text{He}$ -MRT Methoden zur Bildgebung der Lunge

Dargestellt ist a) eine morphologische Übersichtsaufnahme, b) eine Aufnahme zur Sauerstoffpartialdruck-Bestimmung, c) eine berechnete ADC-Karte sowie in d) die ersten 5 Aufnahmen einer dynamischen Bildgebungsserie. Die Aufnahmen wurden im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten klinischen Studie erstellt.

Bereits 1995 gelang es durch Inhalation von hyperpolarisierten Gasen, Bilder der menschlichen Lunge zu erhalten. Seit dieser Zeit beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe QUANTUM, Untergruppe „Kernspinpolarisiertes  $^3\text{He}$ “, der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit dem Einsatz von  $^3\text{He}$  als Kontrastmittel in der MRT zur Abbildung der oberen Atemwege und der Lunge, vgl. u. a. [Ebe96], [Den00], [Kau00], [Sch00], [Fil01], [Gue06]. Wie bereits erwähnt, ist die Bildgebung auch mit  $^{129}\text{Xe}$  möglich, die erreichbaren Signalintensitäten sind jedoch um einen Faktor 20 - 30 geringer<sup>4</sup>. Zudem hat  $^3\text{He}$  als inertes, unpolares Gas den Vorteil, vollkommen gesundheitsunschädlich zu sein, während Xenon als polares Gas im Blut löslich ist. Es kann auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden und wirkt als Anästhetikum. Weiterhin ist der Transport von  $^{129}\text{Xe}$  erheblich aufwändiger. Aus diesen Gründen wurde die Verwendung von  $^3\text{He}$  favorisiert. Ein großer Nachteil des  $^3\text{He}$  liegt in dem in letzter Zeit stark angestiegenen Preis und den beschränkten Ressourcen. Daher wurde ein geschlossener Kreislauf erschaffen und optimiert<sup>5</sup>:

- Durch einen leistungsstarken Polarisator steht  $^3\vec{\text{He}}$  mit Hilfe des optischen Pumpens, wie in Kap. 4.1 und [Ebe00], [Wol04], [Sch06] beschrieben, mit hoher Durchflussrate zur Verfügung.
- Die Entwicklung spezieller Transportbehälter mit homogenem Haltefeld im Inneren und speziell aufbereiteten Glaszellen ermöglichen den verlustfreien Transport zum Einsatzort.
- Neben der bereits beschriebenen medizinischen Verwendung wird das  $^3\vec{\text{He}}$  vor allem zur physikalischen Grundlagenforschung sowie in der Detektor- und Kryotechnik genutzt. So kann mittels  $^3\vec{\text{He}}$  als polarisiertes Neutronentarget der elektrische und magnetische Formfaktor des Neutrons in einem Streuexperiment bestimmt werden [Mey89], [Mey94], [Roh98], [Bec99], [Ber01]. Ebenfalls kann das  $^3\vec{\text{He}}$  als Neutronen-Spin-Filter (NSF) eingesetzt werden, da Neutronen, deren Spins antiparallel zu den  $^3\vec{\text{He}}$ -Kernspins ausgerichtet sind, mit hoher Wahrscheinlichkeit absorbiert und auf diese Weise herausgefiltert werden. Dies ermöglicht Strukturuntersuchungen in der Festkörperphysik. In der Detektorentechnik kombinieren  $^3\text{He}$ -Detektoren einen hohen Einfangquerschnitt für Neutronen mit einem geringen Wirkungsquerschnitt für Gammastrahlung [GBS11]. Mit 3,19 K liegt der Siedepunkt des  $^3\text{He}$  noch um  $\approx 1$  K niedriger als von  $^4\text{He}$ , was den Einsatz in der Kryotechnik zur Folge hat.
- Um den Kreislauf zu schließen, kann aufgesammeltes Gas in der Rückführungsanlage im Institut für Physik rückgewonnen werden [Gro00], [Sal11].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Sicherheitsbestimmungen der Aufbereitung des  $^3\text{He}$  beim Polarisationsvorgang, der kontrollierten und standardisierten medizinischen Verabreichung des  $^3\vec{\text{He}}$  mit anschließender Bildgebung, dem möglichst verlustfreien Auffangen des abgeatmeten  $^3\text{He}$  und der anschließenden Aufbereitung des Gases zur Rückgewinnung. Ziel dieser Arbeit war es, sowohl durch Standardisierung als auch das Erfüllen der erforderlichen Normen und Gesetze (Arzneimittelgesetz (AMG) sowie Medizinproduktegesetz (MPG)) eine medizinische Zertifizierung des Prozesses zu ermöglichen. Dies gilt als Meilenstein bei der Etablierung der  $^3\vec{\text{He}}$ -Methode in der klinischen Praxis.

<sup>4</sup>Durch das geringere magnetische Moment und die geringere effektive Teilchendichte von  $^{129}\text{Xe}$  in natürlichem Xenon im Vergleich zu  $^3\vec{\text{He}}$ .

<sup>5</sup>Nähere Details werden in Kap. 4 behandelt.



## Kapitel 2

# Medizinische Grundlagen der Lungenphysiologie

Die Atmung dient der Sauerstoffversorgung der Zellen des Körpers sowie dem Abtransport des im Zellenstoffwechsels entstehenden  $\text{CO}_2$ . Die Einatmung (Inspiration) ist ein aktiver Prozess, d. h. sie findet bei Spontanatmung<sup>1</sup> unter Kontraktion des Zwerchfells und der Zwischenrippenmuskulatur statt, wodurch der Brustkorb (Thorax) sich hebt und eine Volumenvergrößerung entsteht, siehe Abb. 2.1.

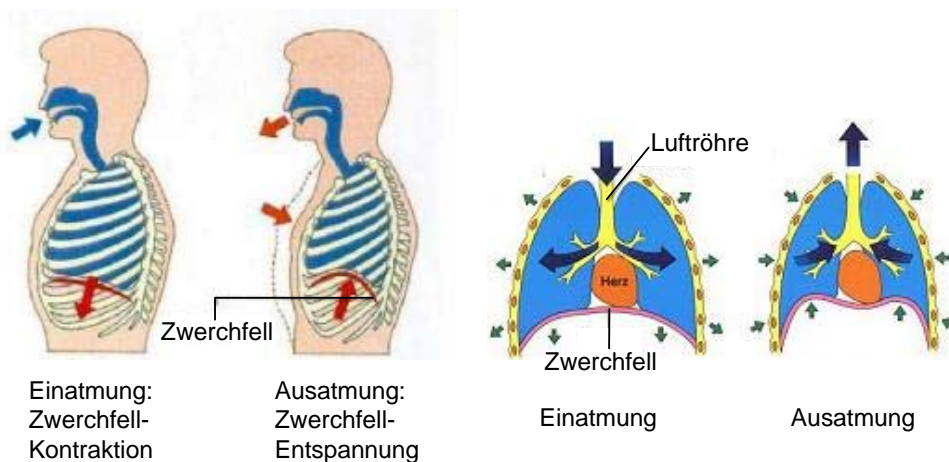


Abbildung 2.1: Thoraxvolumenverhältnisse während In- und Expiration  
*Dargestellt ist die Volumenvergrößerung durch die Zwerchfellbewegung und Thoraxvergrößerung bei Ein- und Ausatmung, die Abb. ist [Kur11] entnommen.*

Bei tiefer Einatmung kontrahiert zusätzlich die Atemhilfsmuskulatur. Die Innenseite des Brustkorbs ist vom Brustfell und dem Mittelfell ausgekleidet. Die beiden Lungenflügel, die

<sup>1</sup>Spontanatmung bedeutet, der Mensch atmet selbständig ohne künstliche Beatmung.

vom Lungenfell umgeben sind, folgen aufgrund von adhäsiven Kräften jeder Bewegung des Thorax. Die Adhäsion wird durch einen dünnen Flüssigkeitsfilm im Pleuraspalt zwischen den Fellen hergestellt. Durch die Volumenvergrößerung der Thoraxbewegung entsteht ein Unterdruck, durch den die Luft durch Nase/Mund in den Rachenraum angesaugt wird. Durch den Kehldeckel und die Stimmritze des Kehlkopfes gelangt die Luft in die Trachea, siehe Abb. 2.2. Diese zweigt an der Carina<sup>2</sup> in den rechten und linken Hauptbronchus ab. Der rechte Hauptbronchus teilt sich in drei, der linke in zwei Lappenbronchien. Im entstehenden Hohlraum der linken Lunge liegt das Herz.

Die Verästelung führt dabei immer weiter bis hin zur 23. Ordnung, siehe Abb. 2.3. Eine Darstellung der Größenverhältnisse findet sich im Zusammenhang mit den benötigten Diffusionszeiten in Abb. 9.25. Bis zu den Terminalbronchien der 16. Teilungsgeneration liegt die Aufgabe allein in der Luftleitungsfunktion (nur Konvektion). Ab der 17. - 19. Generation (Bronchioli respiratorii, Ductus alveolares<sup>3</sup> nimmt das Strömungsverhalten aufgrund des immer kleiner werdenden Querschnitts immer mehr ab und die Diffusion überwiegt [Doc11], [Lar09]. Die Bronchien enthalten je nach Generation Knorpelspannen (Generation 1. und 2.), Knorpelplättchen (ab Generation 3.) bzw. ab der 19. Generation (Bronchiolen) keine Knorpelverstärkungen mehr. Diese Verstärkungen werden benötigt, um auch bei hohen Atemflüssen die Atemwege offen zu halten. Weiterhin können die Bronchien durch Muskeln in der Bronchialwand verengt werden. Zum Schutz vor Infektionen und Fremdpartikeln sowie zum weiteren Anfeuchten der Atemluft sind die Bronchialwände mit einer Schleimhaut und Flimmerhärchen ausgekleidet. Abbildung 2.3 rechts zeigt einen Schnitt durch einen Bronchus eines gesunden Menschen sowie eines Asthmatikers. Dabei fällt eine deutliche Querschnittsverengung der Bronchie beim Asthmatiker auf: Diese wird zum einen durch eine verstärkte Schleimsekretion und Schleimhautschwellung des gereizten Bronchus, zum anderen aber auch durch eine Verkrampfung (Kontraktion) der Bronchialwandmuskulatur verursacht. Die Alveolargänge enden im Azinus, einer traubenförmigen Ansammlung von Alveolen. Einen histologischer Schnitt durch das alveolare Lungengewebe werde ich in Kapitel 9.6 dargestellt. Die Alveolen sind jeweils von einem dichten Kapillarnetz umgeben, siehe Vergrößerung rechts der Abb. 2.2. Dort diffundiert der Sauerstoff durch das Kapillarsystem in den Blutkreislauf. Die Ventilation (d. h. die Belüftung der Alveolen) und Perfusion (Durchblutung) hängen durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus (oder Euler-Liljestrand-Reflex) eng miteinander zusammen. Gebietsweise geringere Ventilation führt zu einer reflektorischen Vasokonstriktion (Gefäßverengung) der entsprechenden versorgenden Pulmonalarterie (daher manchmal auch der Name hypoxische pulmonale Vasokonstriktion). Auf diese Weise wird ein Shunt<sup>4</sup> verhindert, d. h. dass größere Mengen von nicht oder zu wenig oxygeniertem Blut den Lungenkreislauf verlassen und in die linke Herzkammer strömen [Hof02]. Analog wird das im Zellstoffwechsel entstandene CO<sub>2</sub> von den Kapillaren in die Alveolen abgegeben und mit der Ausatmung abgeatmet. Die Ausatmung ist ein passiver Vorgang. Das Zwerchfell erschlafft, das Thoraxvolumen sinkt, und die Luft wird ausgeatmet. Bei forcierter Ausatmung kann durch zusätzlichen Einsatz der Bauch-, Zwischenrippen- und Atemhilfsmuskulatur der Ausatemprozess beschleunigt und verstärkt werden.

---

<sup>2</sup>Luftröhrengabelung.

<sup>3</sup>Alveolargänge.

<sup>4</sup>Analog zu einer Öffnung in der Herzscheidewand, in dem nicht oxygeniertes Blut in die linke Herzkammer strömt, wird hier der Begriff „Shunt“ verwendet.

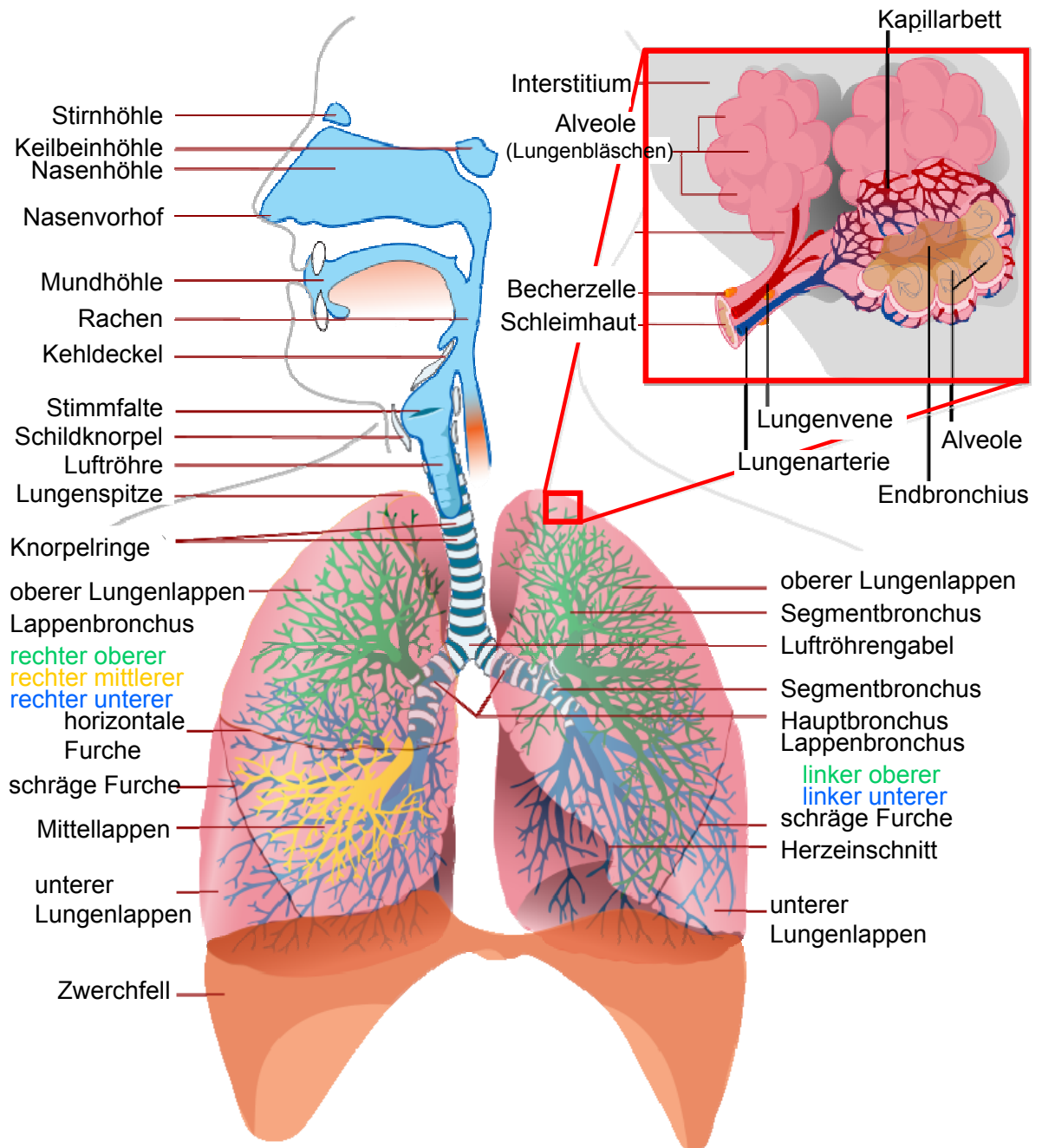


Abbildung 2.2: Atemwege

Dargestellt sind die menschlichen Atemwege. Rechts oben ist ein vergrößerter Ausschnitt eines Azinus zu sehen. Die Abb. ist [Loe11] entnommen.

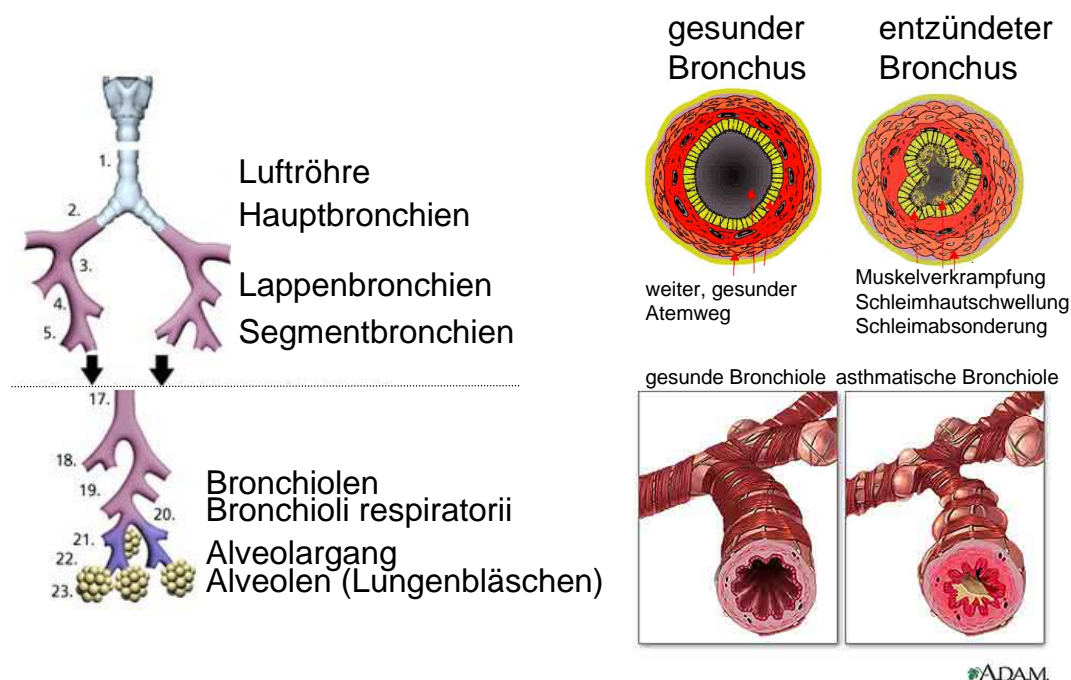


Abbildung 2.3: Lungengenerationen und Querschnitt durch einen Bronchus  
 Dargestellt sind links die verschiedenen Generationen der sich sukzessive teilenden Atemwege, die Abb. ist [Mon11] entnommen. Auf der rechten Seite ist der Querschnitt durch einen gesunden sowie eines asthmatischen Bronchus abgebildet [Sch11].

Die Atemtiefe kann sowohl bei Inspiration und Expiration innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden. Das normale Atemvolumen eines Erwachsenen in Ruhe beträgt ca. 0,5 Liter. Durch maximale Einatmung kann das Volumen um das inspiratorische Reservevolumen (ca. 3,5 l) gesteigert werden. Analog gibt es dann expiratorische Reservevolumen, bei forcierter maximaler Ausatmung können weitere ca. 1,5 l ausgeatmet werden. Um das Kollabieren der Alveolen zu vermeiden, sind diese zum einen mit einem Flüssigkeitsfilm (Surfactant) überzogen, zum anderen verbleibt immer ein gewisses Restvolumen, das Residualvolumen. Die Größe der Volumina ist dabei abhängig vom Alter, Geschlecht und der gesamten körperlichen Konstitution.

Verschiedene Krankheiten können Schaden an unterschiedlichen Stellen des Atmungssystems verursachen und die Atmung behindern. Nach [Wik11b] sind dabei insbesondere folgende Krankheitsbilder zu nennen: Thoraxtraumen (offen sowie geschlossen) haben Einfluss auf die Atemmechanik und können zum Kollabieren eines oder beider Lungenflügel führen. Kollabierte Areale, in denen die Alveolen keine oder zu wenig Luft enthalten, werden als Atelektasen bezeichnet. Bei restriktiven Lungenerkrankungen dagegen ist die Flexibilität der Lunge (Compliance) eingeschränkt, wodurch das Lungenvolumen reduziert und der Lungenwiderstand erhöht wird. Dazu gehören Sarkoidose, Pneumokoniose (Staublunge), Thorax-Missbildungen (Kyphose, Skoliose) sowie Erkrankungen, die mit Fibrose des Lungengewebes einhergehen. Beim Lungenödem handelt es sich um eine Flüssigkeitsansammlung

im Lungengewebe. Dies kann entweder durch eine „fehlerhaft“ große Durchlässigkeit der Kapillare geschehen (toxisches Lungenödem, Schocklunge (ARDS<sup>5</sup>) oder kreislaufbedingt (kardiales Ödem, Höhenödem), wenn der Druck in den Kapillaren zu stark ansteigt, so dass Flüssigkeit in die Alveolen übertritt. In beiden Fällen wird die Diffusion von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> eingeschränkt und die Atmung behindert. Das Bronchialkarzinom bezeichnet dagegen als Krebserkrankung die bösartige Neubildungen entarteter Zellen der Bronchien oder Bronchiolen. Auch Infektionen und Entzündungen schränken die Lungenfunktion ein. Eine Entzündung des Lungengewebes wird Pneumonie genannt, die Entzündung der Bronchien oder kleineren Bronchiolen dagegen Bronchitis bzw. Bronchiolitis. Die Bronchitis in ihrer chronischen Form gehört zu den chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD<sup>6</sup>), wie auch das Lungenemphysem, bei dem die Alveolen sackartig aufgeweitet sind. Häufige Atemnot (Dyspnoe), starker Husten und Auswurf sind typische Symptome der COPD. Sie wird durch Rauchen, Umweltgifte oder genetische Faktoren verursacht bzw. begünstigt. Eine weitere chronische Erkrankung der Lunge ist das so genannte Asthma bronchiale. Es handelt sich hierbei um eine Überempfindlichkeit durch eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege. Man unterscheidet das allergische Asthma vom nicht-allergischen Asthma. Während beim allergischen Asthma häufig Fremdeiweiße (z. B. Pollen, Insektenstiche, ...) den akuten Anfall auslösen, wird dies im zweiten Fall zumeist von Medikamentenunverträglichkeiten oder Infektionen ausgelöst. Beim akuten Asthmaanfall findet eine Atemwegsverengung sowohl durch eine erhöhte Schleimsekretion und Ödembildung in der Bronchialschleimhaut als auch durch die Verkrampfung der Bronchialmuskulatur statt. Ein Bronchodilator, der inhalativ verabreicht wird, kann diese Immunreaktion unterdrücken. Die <sup>3</sup>He-MRT ermöglicht, Erkrankungen zu erkennen, die Ventilations- oder Perfusionsdefekte verursachen oder die mit einem Strukturunterschied der Lunge einhergehen, d. h. mit einer Größenänderung der Alveolen.

---

<sup>5</sup>Acute Respiratory Distress Syndrome.

<sup>6</sup>Chronic obstructive pulmonary disease (= chronisch obstruktive Lungenerkrankung).

# Kapitel 3

## Theoretische Grundlagen

Um die Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebendes Verfahren zu erläutern, möchte ich zunächst die dazu benötigten theoretischen Grundlagen vorstellen. Insbesondere möchte ich auf die atom- und kernphysikalischen Aspekte eingehen. Dabei stehen vor allem die Spin-Eigenschaften, das Verhalten in äußeren magnetischen Feldern (Zeeman-Effekt), die Boltzmann-Polarisation, das Metastabile Optische Austauschpumpen sowie Relaxationsprozesse im Vordergrund. Die genannten Themen finden sich in ausführlicher Betrachtung in [May97], [Hak80].

### 3.1 Atom- und kernphysikalische Grundlagen

#### 3.1.1 Verhalten in äußeren Feldern (Zeeman-Effekt)

Betrachtet man das Verhalten von Atomen in äußeren magnetischen Feldern, so müssen auch die auftretenden magnetischen Momente betrachtet werden. Schon 1921 wurde durch Stern und Gerlach die Ablenkung von Atomstrahlen in zwei separate Gebiete durch inhomogene Magnetfelder beobachtet. Klassisch ist diese Separation nicht zu erklären. Sie gibt Aufschluss auf eine weitere Teilcheneigenschaft, den Spin, der den inneren Drehimpuls charakterisiert. Dabei tragen Protonen und Neutronen als Fermionen den Spin  $s = \frac{1}{2}$ . Der resultierende Drehimpuls ergibt sich aus der Kombination zum Kernspin  $I$ . Bei ungerader Nukleonenzahl ergibt sich bei Addition der Spins ein nicht verschwindender Gesamt-Kernspin  $I \neq 0$ . Diese Kerne sind in der Magnetresonanztomographie (MRT) einsetzbar, insbesondere zählen hierzu die Isotope  $^1\text{H}$  (die  $^1\text{H}$ -MRT gehört inzwischen zu den Standard-Bildgebenden Verfahren) und das  $^3\text{He}$ , welches in der vorliegenden Arbeit zur  $^3\text{He}$ -MRT verwendet wurde<sup>1</sup>; beide tragen  $I = \frac{1}{2}$ . Mit dem Drehimpuls  $I$  des Kerns ist ein magnetisches Moment  $\mu_I$  verbunden, und man schreibt in Analogie zum magnetischen Moment der Atomhülle:

$$\vec{\mu}_I = g_I \cdot \mu_K \cdot \frac{\vec{I}}{\hbar} \quad (3.1)$$

---

<sup>1</sup>Für die medizinische Anwendung kommen weiterhin die Kerne  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{39}\text{K}$  sowie  $^{42}\text{Ca}$  in Betracht.

mit dem Kernmagneton  $\mu_K = \frac{e\hbar}{2m_P} = 5,05 \cdot 10^{-27} \frac{\text{J}}{\text{T}}$ . Nach [Bat00], [May97] beträgt der g-Faktor für  ${}^3\text{He}$   $g_I = -4,255$ . Wird das Atom in ein äußeres Magnetfeld der Flussdichte  $\vec{B}_0$  gebracht, so findet eine Wechselwirkung zwischen dem Kernspin  $I$  und dem Führungsfeld  $\vec{B}_0$  statt. Die Wechselwirkungsenergie beträgt

$$V = -\vec{\mu}_I \cdot \vec{B}_0. \quad (3.2)$$

Der zuvor beliebig orientierte Kernspin  $I$  richtet sich dabei mit einer Richtungsquantelung der Drehimpulskomponente in Feldrichtung  $\vec{B}_0$  aus. Für den Fall  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  ergeben sich für die z-Komponente des Kernspins folgende Möglichkeiten:

$$I_z = m_I \cdot \hbar, \text{ wobei } m_I \in -I, -I+1, \dots, I-1, I, \text{ dabei gilt } I = \frac{\text{Max}(I_z)}{\hbar}. \quad (3.3)$$

Für Kerne mit  $I = \frac{1}{2}$ , wie z. B.  ${}^3\text{He}$  und  ${}^1\text{H}$ , gilt  $m_I = \pm \frac{1}{2}$ . Somit existieren nur zwei Einstellmöglichkeiten der Spinkomponente, nämlich parallel oder antiparallel zum äußeren Feld  $\vec{B}_0$ . Es gilt dann folglich:

$$I_z = \pm \frac{1}{2} \cdot \hbar. \quad (3.4)$$

Eingesetzt in Gl. 3.1 ergibt sich für das magnetische Moment:

$$\vec{\mu}_{I_z} = g_I \cdot \mu_K \cdot \frac{I_z}{\hbar} = g_I \cdot \mu_K \cdot m_I. \quad (3.5)$$

Die Wechselwirkungsenergie ergibt sich zu:

$$V = -\mu_{I_z} \cdot B_0 = -g_I \cdot \mu_K \cdot m_I \cdot B_0 \quad (3.6)$$

und hebt somit die Entartung im äußeren Feld auf. Es ergibt sich eine Aufspaltung des Systems in  $2I + 1$  Energieniveaus (= Anzahl der Einstellmöglichkeiten von  $m_I$ ), den so genannten Zeeman-Niveaus. Für ein äußeres Magnetfeld der Flussdichte  $B_0$  lässt sich die Energiedifferenz  $\Delta E$  mit Gleichung 3.6 berechnen:

$$|\Delta E| = \left| -2 \underbrace{g_I \cdot |m_I| \cdot \mu_K}_{\mu_I} \cdot B_0 \right| = |-2 \mu_I \cdot B_0|. \quad (3.7)$$

Die magnetischen Kernmomente für  ${}^3\text{He}$  und  ${}^1\text{H}$  betragen dabei:

$$\mu_{{}^3\text{He}} \approx 1,074 \cdot 10^{-26} \frac{\text{J}}{\text{T}} \quad (3.8)$$

$$\mu_{{}^1\text{H}} \approx 1,41 \cdot 10^{-26} \frac{\text{J}}{\text{T}}. \quad (3.9)$$

### 3.1.2 Boltzmann-Polarisation

Die Besetzung der gerade beschriebenen Energieniveaus findet im thermodynamischen Gleichgewicht gemäß der Boltzmann-Statistik statt. Die Boltzmann-Polarisation bildet die Grundlage der Protonenbildgebung im Tomographen. Einzelheiten zur Bildakquisition werden in einem späteren Abschnitt 3.3 näher erläutert. In der Zeeman-Aufspaltung sei nun ein Energieniveau mit  $m_I = +\frac{1}{2}$  mit der Besetzungszahl  $N_+$  belegt, das andere  $m_I = -\frac{1}{2}$  mit  $N_-$ . Beide Niveaus unterscheiden sich gemäß Gl. 3.7.

Das Verhältnis der Spinverteilung wird durch folgende Beziehung charakterisiert:

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}, \quad (3.10)$$

wobei  $k = 1,381 \cdot 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}}$  die Boltzmann-Konstante und  $T$  die absolute Temperatur darstellt.

Bei 300 K, d. h. Raumtemperatur, sind die Spins nahezu gleich verteilt, und es gilt  $\frac{N_+}{N_-} \approx 1$ . Dabei stellt  $N_-$  das energetisch günstigere Niveau dar und ist gegenüber  $N_+$  nur um einen Faktor  $10^{-2}$  ppm stärker besetzt.

Die Polarisation  $P$  wird nun als Maß für den Besetzungszahlenunterschied in folgender Weise definiert:

$$P = \frac{N_+ - N_-}{N_+ + N_-} = \frac{\frac{N_+}{N_-} - 1}{\frac{N_+}{N_-} + 1}. \quad (3.11)$$

Für die Boltzmann-Polarisation erhält man in diesem Fall mit Gl. 3.10:

$$P_B = \frac{e^{-\frac{\Delta E}{kT}} - 1}{e^{-\frac{\Delta E}{kT}} + 1}. \quad (3.12)$$

Bei Raumtemperatur ( $kT \gg \Delta E$ ) kann der Ausdruck durch Taylorentwicklung noch vereinfacht werden, denn es gilt näherungsweise:

$$e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \approx 1 - \frac{\Delta E}{kT} \quad (3.13)$$

und somit für die Boltzmann-Polarisation:

$$P_B \approx \frac{\left(1 - \frac{\Delta E}{kT}\right) - 1}{\left(1 - \frac{\Delta E}{kT}\right) + 1} \approx \frac{\Delta E}{2kT}. \quad (3.14)$$

Mit Gl. 3.7 ergibt sich folglich:

$$P_B \approx \frac{\mu_I \cdot B_0}{kT}. \quad (3.15)$$

Es ist daher festzuhalten, dass die Boltzmann-Polarisation sehr gering ist. Für  $^1\text{H}$  wird bei einer Raumtemperatur von  $T = 300 \text{ K}$  und einer magnetischen Flussdichte von typischerweise  $B = 1,5 \text{ T}$  eine Boltzmann-Polarisation von  $P_B = (^1\text{H}) \approx 5,1 \cdot 10^{-6}$ , bzw. für  $^3\text{He}$   $P_B (^3\text{He}) \approx 3,9 \cdot 10^{-6}$  erreicht. Den Einfluss der Polarisation sowie der übrigen Parameter auf die Signalstärke möchte ich im folgenden Abschnitt erläutern.



### 3.1.3 NMR-Prinzip

Bereits 1946 von Bloch und Purcell nachgewiesen, gewann die Kernspinresonanzmethode (NMR) mit der Entwicklung der Computer und der Möglichkeit zur schnellen Fouriertransformation immer mehr an Bedeutung. Die Magnetische Resonanztomographie (MRT) hat sich inzwischen als Schnittbildverfahren für die radiologische Diagnostik umfassend etabliert. Auch bildet das NMR-Prinzip Grundlage der MR-Spektroskopie. Hierbei werden die bereits beschriebenen magnetischen Spin-Eigenschaften ausgenutzt. Ausgangspunkt ist ein magnetisches homogenes Gleichfeld der Flussdichte  $B_0$ . Durch ein senkrecht dazu stehendes Hochfrequenzfeld  $B_{1,2}$  im MHz-Bereich wird eine Resonanz angeregt. Dazu muss die Frequenz des Resonanzfeldes  $B_{1,2}$  gerade der Larmorfrequenz  $\omega_L = \gamma \cdot B_0$  des Kerns entsprechen, wobei  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis des Kerns ist. Für  $^1\text{H}$  gilt  $\gamma(^1\text{H}) \approx 2,7 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{T}\cdot\text{s}}$ , für  $^3\text{He}$  gilt:  $\gamma(^3\text{He}) \approx 2,0 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{T}\cdot\text{s}}$ . Diese Frequenz wird in der Regel als Puls eingestrahlt. Die Dauer  $\tau$  und die Amplitude  $B_{1,2}$  des Pulses definieren dann den Flipwinkel<sup>2</sup>  $\alpha = \gamma \cdot B_{1,2} \cdot \tau$ , mit dem der Kernspin die Larmorpräzession ausführt. Die Rotation des Kernspins und des damit resultierenden magnetischen Moments induziert ein messbares Signal in den Spulen, welche transversal angebracht sind, siehe Abb. 3.1. Die Signalintensität ist dabei von folgenden Parametern abhängig:

$$I = U_{ind} \propto M_{\perp} \cdot \omega_L = M \cdot \sin \alpha \cdot \omega_L = P \cdot n \cdot \mu \cdot \sin \alpha \cdot \omega_L, \quad (3.16)$$

von der makroskopischen Magnetisierung  $M = P \cdot n \cdot \mu$ , der Polarisierung  $P$ , der Spindichte  $n = \frac{dN}{dV}$ , dem magnetischen Dipolmoment  $\mu$  des Kerns, dem Flipwinkel  $\alpha$  und der Larmorfrequenz  $\omega_L = \gamma \cdot B_0$ .

Außerhalb der Lunge liegt eine Gewebedichte von  $n_{1\text{H}} \approx 6,69 \cdot 10^{22} \frac{1}{\text{cm}^3}$  vor [Kau00]. Diese Dichte ist ausreichend, um die geringe Boltzmann-Polarisation der Protonen auszugleichen und genügend Signalstärke zu erhalten. Die Lunge dagegen besteht vor allem aus luftgefüllten Hohlräumen (Trachea, Bronchien, Bronchiolen, Alveolen) mit sehr geringer und dünnwandigen Gewebestrukturen mittlerer  $^1\text{H}$ -Dichte. Aus diesem Grund ist die Protonendichte im Vergleich zu normalem Gewebe um 3 Größenordnungen geringer<sup>3</sup>. Die Folge ist eine kleinere und somit unzureichende Signalstärke gegenüber normalem Gewebe. Durch Suszeptibilitätssprünge zwischen Luft und Gewebe kommt es zusätzlich zu einer starken Signaleinbuße, da dies eine extrem kurzen  $T_2$ -Zeit und schnelle Dephasierung der Spins verursacht. Die  $T_2$ -Zeiten<sup>4</sup> im Lungengewebe sind so gering, dass bereits 1 ms nach dem anregenden NMR-Puls (also zum Zeitpunkt der Bildakquisition) das  $^1\text{H}$ -NMR-Signal bereits abgeklungen ist. Sichtbar sind folglich nur die Blutgefäße sowie krankhafte Veränderungen der Lunge, die mit einer Dichtevergrößerung einhergehen, wie z. B. Tumore. Informationen über die Ventilationsverteilung in der Lunge können nicht gewonnen werden. Weiterhin führen die Herzpulsation sowie die Atembewegungen zu Bewegungsartefakten, was die Bildqualität weiterhin einschränkt. Die Lunge ist in Folge dessen quasi unsichtbar für die Standard- $^1\text{H}$ -MRT. Die Boltzmann-Polarisation von  $^3\text{He}$  ist, wie im vorherigen Abschnitt berechnet,

<sup>2</sup>Streng genommen ergibt sich der Flipwinkel aus einer Integration  $\alpha = \int \gamma \cdot B_{1,2}(\tau) d\tau$ , je nachdem mit welcher Pulsform  $B_{1,2}$  eingestrahlt wird.

<sup>3</sup>Die in der Lunge vorhandenen Gase führen zu einem Dichteunterschied von ca.  $\frac{\rho_{\text{Wasser}}}{\rho_{\text{Gas}}} \approx 10^3$ .

<sup>4</sup>Siehe Abschnitt 3.2.

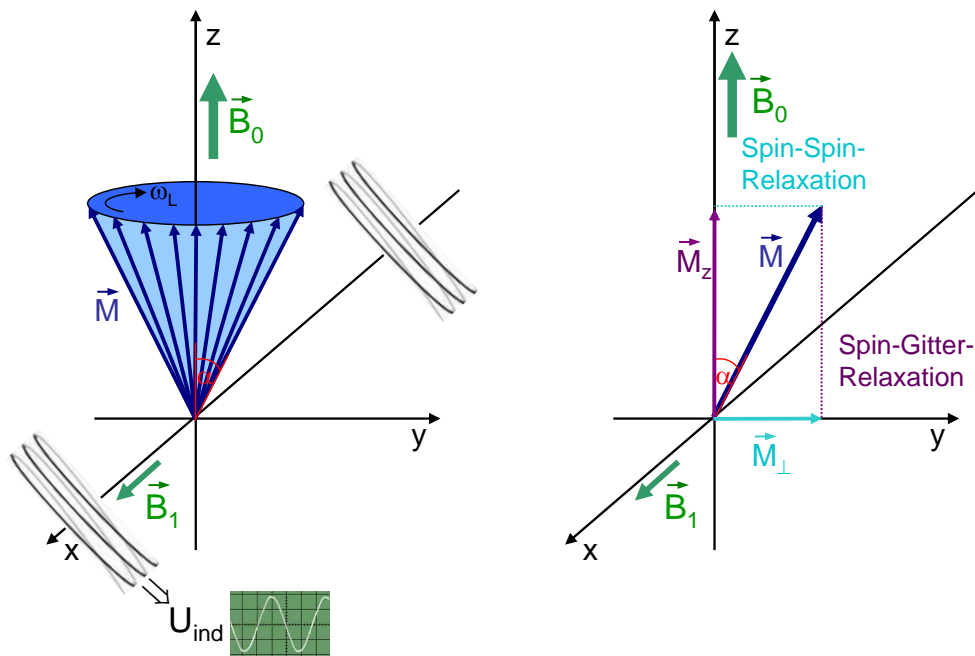


Abbildung 3.1: NMR-Prinzip

Dargestellt ist links die Präzession eines ausgelenkten Spins um die magnetische Hauptachse. In zwei senkrecht stehenden Spulen wird dadurch ein Induktionssignal verursacht. Die Lage und Bezeichnung der Vektoren wird in der rechten Abbildung deutlich.

sogar noch etwas geringer und bietet mit seiner thermischen Polarisation keine Alternative. Eine Lösung dieses Problems bietet allerdings der Einsatz von hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ . Mit einer künstlich geschaffenen Polarisation von ca. 50 - 80 %, d. h.  $P \rightarrow 1$ , kann die geringe Spindichte ausgeglichen und die Lunge signalintensiv dargestellt werden<sup>5</sup>: Die Spindichte von  $^3\text{He}$  als Gas ist zwar um ca. 3 Größenordnungen kleiner als in Flüssigkeiten (Blut) oder festem Gewebe. Dieser Effekt wird jedoch durch die Hyperpolarisation kompensiert und es gilt:  $P_{\text{H}} \cdot n_{\text{Wasser}} \approx P_{^3\text{He}} \cdot n_{^3\text{He}}$ . Im Kapitel 4.1 wird das Erzeugen der Hyperpolarisation mit Hilfe des optischen Pumpens vorgestellt. Eine detaillierte Beschreibung sowie theoretische Erläuterungen und Termschemata sind in [Ebe00], [Wol04], [Sch06], [Bat11] zu finden. Die Hyperpolarisation stellt einen Zustand dar, der weit oberhalb des thermischen Gleichgewichtszustandes liegt. Relaxationsprozesse führen zu einer sukzessiven Rückkehr zum thermischen Gleichgewicht, welches durch die Boltzmann-Polarisation gegeben ist. Die beteiligten Relaxationsprozesse möchte ich im nächsten Abschnitt beschreiben.

<sup>5</sup>Gleiches gilt für die anderen hyperpolarisierten Gase, wie beispielsweise  $^{129}\text{Xe}$ . Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich  $^3\text{He}$  verwandt wurde, beschränke ich mich im Folgenden darauf. Das  $^3\text{He}$  ist jedoch im vorgestellten Verabreichungsgerät jederzeit durch andere hyperpolarisierte Gase ersetzbar.

## 3.2 Relaxation

Jedes System, welches aus dem thermodynamischen Gleichgewicht gebracht wurde, ist bestrebt, diesen Zustand erneut zu erreichen. Die Theorie der Kernspinresonanz ist in den Blochschen Gleichungen beschrieben und wird in [Blo46a], [Blo46b], [Abr63] und [Eck90] detailliert behandelt. Eine umfassende Behandlung der Relaxation findet sich z. B. in [Den97], [Den00], [Wol00], [Bat00], [Wol04], [Sch06a], [Sch06] und [Bat11]. Im Folgenden möchte ich die grundlegenden Prozesse kurz vorstellen. Generell sind bei der Relaxation zwei verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Zum einen die longitudinale Relaxation, die beschreibt, wie sich die Magnetisierung longitudinal, d. h. in z-Richtung, dem thermischen Gleichgewichtszustand (= Boltzmann-Polarisation) annähert, siehe Abb. 3.1. Diese Zeitkonstante wird üblicherweise als  $T_1$  definiert. Die longitudinale Relaxation ist mit einer Energieabgabe an die Umgebung verbunden. Da die in der Probe enthaltenen elektrischen und magnetischen Momente als Gitter bezeichnet werden, wird diese Relaxation auch Spin-Gitter-Relaxation genannt. Durch die lokal ungleichförmige Bewegungen verursachen die elektrischen und magnetischen Momente fluktuierende Magnetfelder verschiedenster Frequenz und Orientierung, welche Spinflips und damit Energieänderungen (aufgrund der Energiedifferenz in der Zeeman-Aufspaltung) bewirken. Diese Energie wird im Gitter dissipiert. Zum anderen bleibt auch die Quer- oder Transversalkomponente  $M_\perp$  nicht zeitlich stabil, sondern dephasiert durch die Wechselwirkung der verschiedenen Spins untereinander. Daher wird diese Relaxation auch Querrelaxation oder Spin-Spin-Relaxation genannt. Diese Zeitkonstante wird mit  $T_2$  bezeichnet. Die Längskomponente  $M_z$  und somit die Energie des Spinensembles werden von der Querrelaxation nicht beeinflusst, einzig die Phasenbeziehung der einzelnen Spins wird zerstört. Die  $T_2$ -Relaxation ist folglich ein Entropie-, die  $T_1$ -Relaxation dagegen ein Energieeffekt. Da sich sowohl  $T_1$  als auch  $T_2$ -Zeiten in verschiedenen Gewebearten deutlich unterscheiden, kann mit Hilfe von relaxationsgewichteter Bildgebung eine hervorragende Bildqualität mit starkem Kontrast der einzelnen Organe oder krankhaft veränderter Gebiete erzielt werden. Auf diese Weise lassen sich insbesondere Gehirn, Rückenmark, Weichteile, Knochenmark, Knorpel und parenchymatöse Organe optimal abbilden [Mor95]. Der Polarisationsgrad lässt sich folglich durch die  $T_1$ -Zeit des Systems ausdrücken:

$$P(t) = P_B + (P_0 - P_B) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}}. \quad (3.17)$$

Aufgrund der geringen Größe der Boltzmann-Polarisation ( $P_B \ll P_0$ ) (siehe Abschnitt 3.1.2) lässt sich Gl. 3.17 noch vereinfachen:

$$P(t) \approx P_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_1}}. \quad (3.18)$$

Für die effektive Speicherung von  ${}^3\vec{\text{He}}$  sind die Wechselwirkungen relevant, die Einfluss auf die  $T_1$  haben. Daher möchte ich diese im Folgenden vorstellen. Diese Effekte müssen so gering wie möglich gehalten werden, um zum Zeitpunkt der Anwendung die größtmögliche Polarisation und somit Signalstärke zu erhalten. Dazu muss die reziproke  $T_1$ -Zeit, d. h. die Relaxationsrate  $\Gamma_1$ , die sich als Addition der Einzelraten  $\Gamma_{1,i}$  ergibt, minimiert werden:

$$\Gamma_1 = \frac{1}{T_1} = \sum_i \Gamma_{1,i}. \quad (3.19)$$

Die Einzelrelaxationsraten  $\Gamma_{1,i}$  werden durch die entsprechenden Relaxationsprozesse bestimmt. Die verschiedenen Relaxationsmechanismen werden detailliert in [Den97], [Wol04], [Sch06a], [Sch06] behandelt und sollen hier nur in Kürze vorgestellt werden.

### 3.2.1 Magnetfeldgradienten-bedingte Relaxation

Bewegt sich ein Ensemble von Atomen innerhalb eines inhomogenen Magnetfeldes, so existiert im Ruhesystem des Atoms ein zeitlich veränderliches Feld. Sind im Fourierspektrum dieses Feldes genau die Frequenzen enthalten, die der Larmorfrequenz des Spinsystems entsprechen, so führt dies zu Spinflips und somit zur Reduktion der Polarisation. Nach [Sch65] und [Cat88] gilt bei Raumtemperatur:

$$\Gamma_1^{\text{grad}} = D \cdot \frac{|\vec{\nabla} B_x|^2 + |\vec{\nabla} B_y|^2}{B_0^2} \cdot \frac{1}{1 + \omega_L^2 \tau_c^2}. \quad (3.20)$$

Das Hauptmagnetfeld der Flussdichte  $B_0$  sei auch hier wieder in z-Richtung orientiert.  $D$  bezeichnet die invers vom Druck abhängige Diffusionskonstante<sup>6</sup>,  $\omega_L$  die Larmorfrequenz und  $\tau_c$  die mittlere freie Stoßzeit<sup>7</sup>. Nach [Hie06] gilt für freie Diffusion näherungsweise:

$$D \approx \frac{6000}{\text{h}} \cdot \left( \frac{T}{273\text{K}} \right)^{3/2} \cdot \frac{1\text{bar}}{p}, \quad (3.21)$$

bei der Temperatur  $T$  und dem Druck  $p$ . Für Raumtemperatur ( $T = 300 \text{ K}$ ) wird bei Atmosphärendruck in Übereinstimmung mit [Bar74b] ein Wert von  $1,92 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$  erreicht. Der letzte Faktor in 3.20 kann in guter Näherung mit 1 abgeschätzt werden, falls gilt:

$$\frac{\omega_L \cdot R^2}{D} \gg 1. \quad (3.22)$$

Dabei bezeichnet  $\omega_L$  die Larmorfrequenz,  $R$  eine charakteristische Länge (hier der Zellenradius) und  $D$  die Diffusionskonstante. Innerhalb des Tomographen bei 1,5 T gilt  $\omega_L \approx 3 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{s}}$ . Außerhalb des Tomographen im Haltefeld bei einer magnetischen Flussdichte der Größenordnung  $5 \cdot 10^{-4} \text{ T}$  gilt dagegen  $\omega_L \approx 1 \cdot 10^5 \frac{1}{\text{s}}$ . Der Zellenradius einer Transportglaszelle beträgt ca. 6,5 cm, die Geometrien innerhalb des Zwischenspeichervolumens innerhalb des Tomographen haben die gleiche Größenordnung. Im verwendeten Druckbereich von 0,2 - 2,7 bar variiert die Diffusionskonstante nach Gl. 3.21 zwischen 9,6 - 0,7  $\frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$ . Die Bedingung aus Gl. 3.22 ist selbst im worst-case mit  $\frac{\omega_L \cdot R^2}{D} > 4,4 \cdot 10^5$  mehr als ausreichend erfüllt. Die Gleichung 3.20 vereinfacht sich dann zu:

$$\Gamma_1^{\text{grad}} = D \cdot \frac{|\vec{\nabla} B_x|^2 + |\vec{\nabla} B_y|^2}{B_0^2}. \quad (3.23)$$

Die magnetfeldgradienten-bedingte Relaxation dominiert vor allem bei niedrigen Drücken. Dort ist durch die geringere Anzahl von Zusammenstößen die mittlere freie Weglänge

<sup>6</sup>Die Diffusion wird in Kap. 9.6 noch ausführlich vorgestellt.

<sup>7</sup>D. h. die mittlere zeitliche Dauer zwischen zwei Atomstößen.

größer und es kann ein größeres Gebiet durchlaufen werden. Verantwortlich für die magnetfeldgradienten-bedingte Relaxation ist der radiale Magnetfeldgradient  $\frac{\partial B_r}{\partial r}$ . Für den Fall der eingeschränkten Diffusion eines Gemischs aus Helium und Luft im Alveolarraum gilt  $D = 0,16 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$  nach [Che99]. Innerhalb der Lunge kann die magnetfeldgradienten-bedingte Relaxation daher während der Bildgebung vernachlässigt werden. Denn der stärkste für die Anwendung am Tomographen zulässige Gradient beträgt  $|\vec{\nabla} B_x| = 0,025 \text{ T/m}$ , was bei magnetischen Flussdichten von  $B_0 = 1,5 \text{ T}$  eine Relaxationszeit von  $T_1 > 2000 \text{ h}$  zur Folge hat (für unverdünntes Gas wird dieser Wert sogar noch übertroffen). Dagegen kommt es an Luft-Gewebe-Übergängen durch suszeptibilitätsbedingte Gradienten zu einer deutlichen Signalauslöschung und so genannten Suszeptibilitätsartefakten. Diese haben vor allem Einfluss auf die  $T_2$ -Zeit. Außerhalb des Tomographen kommt der magnetfeldgradienten-bedingten Relaxation jedoch große Bedeutung zu. So können mit Hilfe von Gleichung 3.23 und 3.21 Obergrenzen für akzeptable relative radiale Feldgradienten  $\frac{\partial B_r / \partial r}{B_0}$  berechnet werden. Diese Methode wurde auch verwendet, um in Kap. 6 die Anforderungen an das verwendete Haltefeld zur Streufeldkompensation festzulegen.

### 3.2.2 Wand-Relaxation

Bei der Entwicklung eines  ${}^3\text{He}$ -Speichers muss auch die Wechselwirkung des  ${}^3\text{He}$  mit den Gefäßwänden berücksichtigt werden. Neben der Geometrie des Behältnisses ist die Relaxation selbstverständlich vor allem von dem Wandmaterial abhängig. Bei Anwesenheit von ferromagnetischen Zentren werden die erreichbaren  $T_1$ -Zeiten z. B. stark verkürzt. Oftmals stellt diese Wechselwirkung die dominante Ursache dar. Untersuchungen dieser Vorgänge wurden bereits in den 60er Jahren durchgeführt [Fit67], [Fit69], [Gan73]. Der Einfluss para- und ferromagnetischer Zentren wird in [Sch06], [Sch06a] ausführlich behandelt. In Abhängigkeit der Geometrie lässt sich die Relaxationsrate folgendermaßen ausdrücken:

$$\Gamma_1^{\text{Wand}} = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{O}{V}, \quad (3.24)$$

wobei  $\eta$  der Relaxationskoeffizient des Wandmaterials darstellt und Werte im Bereich von  $\eta \sim 1 \dots 1000 \text{ h/cm}$  für Gläser annimmt. Durch spezielle Oberflächenbeschichtungen (z. B. mit Cs oder Rb) kann dieser Wert auf über 1000 Stunden erhöht werden. Allerdings verbietet sich der Einsatz dieser Materialien als Beschichtung in der Humanmedizin selbstverständlich. Bei der Wahl der Geometrie ist auf ein geringes Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis ( $O/V$ ) zu achten, und es bieten sich daher sphärische Geometrien an. In der gesunden Lunge herrscht naturgemäß ein sehr hohes  $O/V$ -Verhältnis. Nimmt man das Modell einer Kugel mit einem Radius von  $r = 200 \mu\text{m}$  für eine Alveolare an, so erhält man

$$\frac{O}{V} \approx \frac{3}{r} = \frac{3}{200 \mu\text{m}} = 150 \text{cm}^{-1}. \quad (3.25)$$

Die gemessenen  $T_1$ -Zeiten der Lunge (im gespülten Zustand) betragen  $> 5 \text{ min}$ . Dies bedeutet, dass die Lunge im wesentlichen frei von paramagnetischen Zentren ist, d. h. frei von Radikalen. Es ergibt sich demnach gemäß Gl. 3.24 ein Relaxationskoeffizient von  $\eta > 1600 \frac{\text{h}}{\text{cm}}$ . Ein Wert, der sich nur mit speziellen Glaszellen durch hohen Arbeitsaufwand erreichen lässt.

Um hohe  $T_1$ -Zeiten in den Transportgefäßen zu erhalten, sollten die Gefäße keinem starken Magnetfeld ausgesetzt werden, da sich dort bei Verunreinigungen in der Glasoberfläche mit vereinzelt Fe-Molekül-Gruppen (Magnetit) so genannte „Hot Spots“ ausbilden können. Die zunächst beliebig orientierten ferromagnetischen Zentren richten sich dann am starken Magnetfeld aus und erzeugen im Nahbereich der inneren Oberfläche starke lokale Magnetfeldgradienten, welche die Relaxation erhöhen, siehe Abschnitt 3.2.1. Um die  $T_1$ -Zeit einer solchen Zelle wieder zu erhöhen, muss die Ausrichtung dieser Zentren zerstört werden. Dies kann mit speziellen Entmagnetisierungsspulen erreicht werden, die programmiert die Amplitude eines magnetischen Wechselfeldes allmählich reduziert, vgl. [Sch04], [Sch06], [Sch06a].

### 3.2.3 Sauerstoffbedingte Relaxation

Die Anwesenheit von Sauerstoff führt zu einer schnellen Relaxation des  ${}^3\vec{\text{He}}$ . Dies geschieht durch die starke Kopplung von  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Kernspins mit Hüllenspins des paramagnetischen Sauerstoffs. Nach [Saa95] skaliert die sauerstoffbedingte Relaxationsrate  $\Gamma_{\text{O}_2}$  gemäß:

$$\Gamma_{\text{O}_2} = 0,406 \cdot \frac{p_{\text{O}_2}}{1,013\text{bar}} \cdot \frac{273\text{K}}{T} \cdot \left(\frac{299\text{K}}{T}\right)^{0,42} \frac{1}{\text{s}}. \quad (3.26)$$

Bei Körpertemperatur ergibt sich folglich

$$\Gamma_{\text{O}_2} = 0,38 \cdot \frac{p_{\text{O}_2}}{\text{bar} \cdot \text{s}} = \frac{p_{\text{O}_2}}{\xi}, \quad \text{mit } \xi = 2,61 \text{ bar} \cdot \text{s}. \quad (3.27)$$

Zur Abkürzung wurde der Koeffizient  $\xi$  eingeführt, der bei der Sauerstoffpartialdruckmessung verwendet wird. Nach [Den00] beträgt die Relaxationszeit daher bei typischen pulmonalen Sauerstoffpartialdrücken von 100 - 200 mbar ca.  $T_1^{\text{O}_2} \approx 13...26 \text{ s}$ . Diese Relaxation wurde in den Anfängen der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -MRT als Nachteil gesehen und die Lunge vor der MR-Aufnahme mit Stickstoff gespült, um den Restsauerstoff auszuwaschen und zu minimieren. In [Den00] wurde eine Methode entwickelt, diese sauerstoffinduzierte Abschwächung des Resonanzsignals zu verwenden, um daraus den Sauerstoffpartialdruck der Lunge regional aufgelöst zu bestimmen. So können Informationen über die Aufnahme des Sauerstoffs ins Blut und die pulmonale Perfusion (Lungendurchblutung) gewonnen werden. Diese Methode der Bildgebung werde ich in Kapitel 9.5 noch näher vorstellen.

Die starke Relaxation durch Sauerstoff muss bei der Konstruktion des Applikators selbstverständlich berücksichtigt werden, denn bei Kontakt mit Außenluft würde die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Polarisation quasi instantan verloren gehen.

### 3.2.4 Dipolare Relaxation

Die dipolare Relaxation wird durch die Stöße zweier  ${}^3\text{He}$ -Atome verursacht, bei denen es kurzzeitig zur Bildung eines  ${}^3\text{He}$ - ${}^3\text{He}$ -Moleküls kommt. Durch die Kopplung der Kernspins über die magnetische Dipolwechselwirkung kann so die Ausrichtung vernichtet werden, da Rotations- und Vibrationsfreiheitsgrade fluktuierende Magnetfelder am Kernort verursachen [Gam65], [New93]. Nach Newbury et al. gilt bei Raumtemperatur:

$$\Gamma_{{}^3\text{He}-{}^3\text{He}} = \frac{p}{817 \cdot \text{h} \cdot \text{bar}}. \quad (3.28)$$

Dieser Effekt, der vom  $^3\text{He}$ -Druck  $p$  abhängig ist, spielt nur bei sehr hohen Drücken eine Rolle und ist sowohl in medizinisch genutzten Zellen (maximaler Fülldruck = 2,7 bar) als auch innerhalb der Lunge ( $p = 1$  bar, Atmosphärendruck) nicht dominierend.

### 3.2.5 Destruktivität der NMR-Messung

Durch jede NMR-Messung wird ein Teil der vorhandenen Magnetisierung um den Flipwinkel  $\alpha$  herausgeklappt. Dies führt zu einer Reduktion der Gesamtpolarisation und jeder Anregungswinkel vermindert die Polarisation  $P$  um  $\Delta P$ :

$$\Delta P = (1 - \cos \alpha) \cdot P. \quad (3.29)$$

Die Abnahme der Längsmagnetisierung ist im Gegensatz zur herkömmlichen  $^1\text{H}$ -MRT irreversibel. Dieser Effekt wird daher auch Kosinus-Verlust genannt. Die Auswirkungen auf die Messstrategie wird in Abschnitt 3.4 vorgestellt. Für die Bildakquisition werden  $N$  solcher Anregungspulse benötigt, die im zeitlichen Abstand der Repetitionszeit  $T_R$  eingestrahlt werden. Zwischen den einzelnen Anregungspulsen findet keine Relaxation durch die NMR-Messung statt. Es ergibt sich somit für die Relaxationsrate gemäß [Den00]:

$$\Gamma_{NMR} = \begin{cases} -\frac{\ln(\cos \alpha)}{T_R} & \text{während der } k\text{-Raum-Abtastung} \\ 0 & \text{sonst (zwischen den Pulsen).} \end{cases} \quad (3.30)$$

Nummeriert man die einzelnen Bilder der gesamten Aufnahmeserie mit  $n = 1 \dots \nu$ , so beträgt das zeitliche Mittel der Relaxationsrate:

$$\bar{\Gamma}_{NMR} = -\frac{\nu N \cdot \ln(\cos \alpha)}{T_{Gesamt}}, \quad (3.31)$$

wobei  $\nu$  die Indexnummer des letzten Bildes und  $T_{Gesamt}$  die gesamte Akquisitionszeit der Aufnahmeserie darstellt. Insbesondere bei der dynamischen Bildgebung, bei der die Bilder einer Serie im schnellen Abstand von  $\approx 120$  ms gefertigt werden, ist dieser Effekt nicht zu vernachlässigen. Da der gesamte Inhalationsprozess bei dieser Methode erfasst werden soll (wie in Abschnitt 3.4 näher erläutert), wird die Polarisation bereits vor der eigentlichen Inhalation deutlich reduziert. Mit Hilfe von Gl. 3.31 kann dieser Effekt abgeschätzt werden.

## 3.3 Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren

In diesem Abschnitt möchte ich die Bildgebung der Standard-MRT, d. h. unter Ausnutzung der Boltzmann-Polarisation, erklären. Eine ausführliche Behandlung dieses Themenkomplexes ist u. a. in [Cal91], [Rud10], [Mor06] zu finden. Für die Bildgebung mittels Boltzmann-Polarisation stehen neben der standardmäßig genutzten Protonen ( $^1\text{H}$ ) folgende Kerne im Körper zur Verfügung:  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{39}\text{K}$  sowie  $^{42}\text{Ca}$ . Allerdings ist bei diesen Kernen aufgrund ihres geringen Vorkommens die Spindichte und somit auch die Signalstärke erheblich reduziert, siehe Abschnitt 3.1.3. In der Magnetresonanztomographie wird das NMR-Prinzip eingesetzt, um durch verschiedene Schnittbilder den Körper dreidimensional darzustellen. Dazu muss dem detektierten Signal zunächst eine dreidimensionale Ortsinformation

aufgeprägt werden. Dies geschieht mit Hilfe eines dreidimensionalen, magnetischen Gradientenfeldes, welches dem statischen Magnetfeld  $B_0$  des Tomographen überlagert wird:

$$G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x} \quad (3.32)$$

$$G_y = \frac{\partial B_z}{\partial y} \quad (3.33)$$

$$G_z = \frac{\partial B_z}{\partial z} \quad (3.34)$$

$$\vec{G} = G_x \cdot \hat{e}_x + G_y \cdot \hat{e}_y + G_z \cdot \hat{e}_z. \quad (3.35)$$

Durch dieses zusätzliche Gradientenfeld entsteht eine ortsabhängige Larmorfrequenz  $\omega_L(\vec{r})$  innerhalb des Spinensembles. Nach einer Gradientendauer  $\tau$  haben alle Spins eine ortsabhängige unterschiedliche relative Phase. Betrachtet man sich die Transversalmagnetisierung  $M_T$  in komplexer Darstellungsweise, so erhält man:

$$M_T(\vec{r}, t) = M_T(\vec{r}) \cdot e^{-i\omega_L(\vec{r})t} \quad (3.36)$$

$$\text{mit } \omega_L(\vec{r}) = \gamma \cdot (B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r}). \quad (3.37)$$

Jedes Teilvolumen  $dV$  (Voxel) der Probe präzediert entsprechend seiner Ortsposition  $\vec{r}$  mit individueller Larmorfrequenz und liefert seinen Beitrag  $dS$  zum Gesamtsignal  $S$ :

$$dS = M_T(\vec{r}, t)dV = M_T(\vec{r}) \cdot e^{-i\gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r})t}dV \quad (3.38)$$

$$S(t) = \int \int \int_{-\infty}^{+\infty} M_T(\vec{r}) \cdot e^{-i\gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r})t} d^3r. \quad (3.39)$$

Mittels Demodulation des Signals  $S$  kann der höherfrequente Anteil  $\omega_0 = \gamma B_0$  entfernt werden und man erhält vereinfacht:

$$S(t) = \int \int \int_{-\infty}^{+\infty} M_T(\vec{r}) \cdot e^{-i\gamma \vec{G} \cdot \vec{r} t} d^3r. \quad (3.40)$$

Es wird nun ein reziproker Raumvektor definiert, der auch  $k$ -Vektor oder Ortsfrequenz genannt wird:  $\vec{k} = \frac{1}{2\pi} \gamma \vec{G} t$ . Der von  $\vec{k}$  aufgespannte Vektorraum wird reziproker Raum oder  $k$ -Raum genannt [Man73]. Auf diese Weise lässt sich Gl. 3.40 schreiben als:

$$S(\vec{k}) = \int \int \int_{-\infty}^{+\infty} M_T(\vec{r}) \cdot e^{-2\pi i \vec{k} \cdot \vec{r}} d^3r. \quad (3.41)$$

Das Signal ergibt sich folglich aus der Fouriertransformation der Transversalmagnetisierung  $M_T(\vec{r})$ . Somit ist die Transversalmagnetisierung  $M_T(\vec{r})$  als Umkehrfunktion der Fouriertransformation zugänglich. Die Fouriertransformation  $F$  einer Funktion  $f(\vec{r})$  und deren Umkehrfunktion  $F^{-1}$  sind dabei in folgenderweise mathematisch definiert:

$$F[f(\vec{r})] = \tilde{f}(\vec{k}) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{3}{2}}} \int \int \int_{-\infty}^{+\infty} f(\vec{r}) \cdot e^{-2i\pi \vec{k} \cdot \vec{r}} d^3r \quad (3.42)$$

$$F^{-1}[\tilde{f}(\vec{k})] = f(\vec{r}) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{3}{2}}} \int \int \int_{-\infty}^{+\infty} \tilde{f}(\vec{k}) \cdot e^{+2i\pi \vec{k} \cdot \vec{r}} d^3k. \quad (3.43)$$



Die Transversalmagnetisierung lässt sich also orts aufgelöst durch die inverse Fouriertransformation aus dem Signal  $S(\vec{k})$  berechnen:

$$M_T(\vec{r}) = F^{-1} \left[ S(\vec{k}) \right]. \quad (3.44)$$

$S(\vec{k})$  und  $M_T(\vec{r})$  sind mathematisch gesehen konjugierte Funktionen mit den beiden konjugierten Variablen  $\vec{r}$  und  $\vec{k}$ .

Um die drei Dimensionen auszulesen, werden drei verschiedene Kodierungen verwendet, die Schichtselektion (z-Richtung), die Phasen- (y-Richtung) sowie die Frequenzkodierung (x-Richtung), die ich im Folgenden kurz vorstellen möchte. Diese werden willkürlich den drei Raumrichtungen zugeordnet, die tatsächliche Orientierung ist selbstverständlich am MR-Tomographen frei wählbar.

### 3.3.1 Schichtselektion

Um eine dreidimensionale Auskunft der Probe zu erhalten, wird die Probe zunächst in einzelne Schichten der Dicke  $d$  aufgeteilt. Dies erreicht man durch das Anlegen eines Gradientenfeldes in z-Richtung während des Einstrahlens des schmalbandigen (= frequenzselektiven) Hochfrequenzpulses. Dabei wird ausgenutzt, dass die Spins der Probe nur dann ausgelenkt werden, wenn die Resonanzbedingung  $\omega_{\text{HF}} = \omega_L$  erfüllt ist, da sich andernfalls die Anregung abschwächt<sup>8</sup>. Um eine möglichst rechteckige, scharf begrenzte Schicht anzuregen, wird ein amplitudenmodulierter HF-Puls (Sinc-Puls) der Form  $\text{sinc}(x) = \frac{\sin x}{x}$  mit  $x = t - \frac{t_{\text{Puls}}}{2}$  eingestrahlt. Dieser erreicht nach halber Pulsdauer das Maximum. Um einen perfekten Rechteckpuls in der Fouriertransformation zu erhalten, müsste der Hochfrequenzpuls in unendlicher Zeitdauer (d. h. alle Ordnungen) ausgeführt werden. Dies ist selbstverständlich technisch nicht realisierbar. In Abb. 3.2 ist exemplarisch eine Sinc-Anregung mit zugehöriger Fouriertransformierten dargestellt. Die Schichtdicke  $d$  berechnet sich gemäß:  $\Delta z = d = \frac{\Delta\omega}{\gamma \cdot G_z}$  und ist folglich neben der Bandbreite der Hochfrequenz  $\Delta\omega$  vom gyromagnetischen Verhältnis des Kerns und dem gewählten Schichtselektionsgradienten  $G_z$  abhängig. Die Position der Schichtmittelebene wird durch die Formel  $z_{\text{HF}} = \frac{\omega_{\text{HF}} - \gamma B_0}{\gamma G_z}$  charakterisiert.

Da die Larmorfrequenz  $\omega_L$  auch im Anregungsvolumen leicht unterschiedliche Werte annehmen kann, wird nach dem Ausschalten des HF-Pulses der Schichtselektionsgradient für die halbe Pulsdauer nochmals mit umgekehrtem Vorzeichen, d. h.  $-G_z$ , geschaltet, siehe Abb. 3.3. Dadurch wird eine evtl. stattgefundenen Dephasierung der Spins (und dadurch akkumulierte Phase) umgekehrt und wieder rephasiert. Im Anschluss daran findet die zweidimensionale Auslese statt.

### 3.3.2 Phasenkodierung

Eine weitere Dimension kann durch das Aufprägen einer bestimmten, ortsabhängigen Phase erschlossen werden. Dazu wird zwischen Anregungspuls und Signalauslese ein zweiter Gradienten  $G_y$  für eine feste Dauer  $\tau_P$  eingeschaltet. Dieser führt zu einer Dephasierung des Spinensembles in y-Richtung.

Zwar präzedieren nach Abschalten des Phasenkodiergradienten alle Spins wieder mit der

<sup>8</sup>Gemäß der Majorana-Formel.

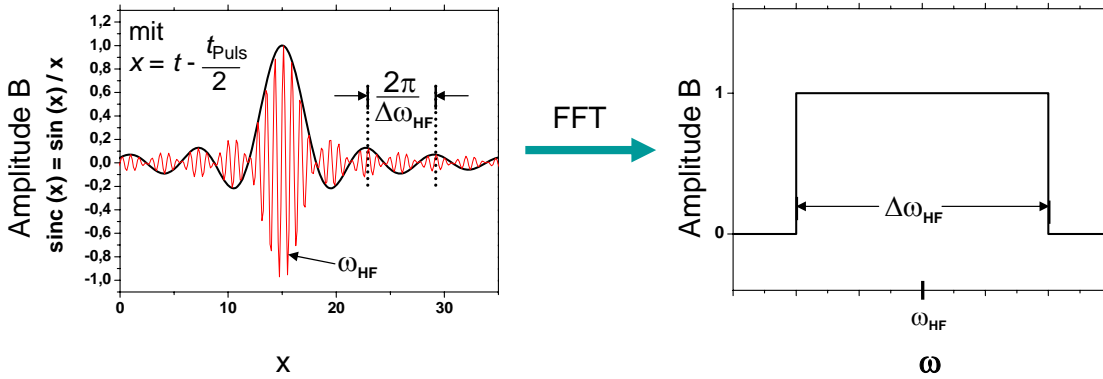


Abbildung 3.2: Anregung mittels Sinc-Puls

Dargestellt ist die exemplarische Anregung mittels eines Sinc-Pulses mit zugehöriger Fouriertransformation.

gleichen Phasengeschwindigkeit  $\omega$ , doch es verbleibt eine lokal unterschiedliche Phasenverschiebung:

$$\Delta\phi = \gamma \int_0^{\tau_P} G_y(t)y dt. \tag{3.45}$$

Die Phasenkodierung muss gemäß der Anzahl der gewünschten Bildpunkte  $N_y$ -mal durchgeführt werden, jeweils mit unterschiedlichen Gradientenamplituden, die Amplitude wird jeweils um den Betrag  $\delta G_y$  erhöht. Die hier in der Arbeit eingesetzten Sequenzen verwenden gleichgroße Schritte  $\delta G_y = \frac{2 \cdot \max(G_y)}{N_y}$  bei der sukzessiven Erhöhung, wobei die Größe des Gradienten jeweils von  $-\max(G_y)$  über 0 bis  $+\max(G_y)$  reicht.

### 3.3.3 Frequenzkodierung und Signalauslese

In der verbleibenden x-Richtung wird zur Frequenzkodierung der Gradient  $-G_x$  für die Dauer von  $\tau_D$  angelegt, welcher die Dephasierung der Spins zur Folge hat. Nach der Zeit  $\tau_D$  wird der Gradient invertiert (d. h.  $+G_x$ ), was ein Rephasieren der Spins und das Entstehen eines NMR-Echosignals zur Folge hat. Das Gradientenechosignal wird aufgezeichnet und digitalisiert. Prinzipiell kann das Echosignal durch zwei Methoden generiert werden: Hier beschrieben ist die Generierung durch die Gradientenschaltung, wie es auch bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Sequenzen, den Spoiled Gradient Echo Sequenzen (SGRE) geschieht. Eine andere Möglichkeit in der  $^1\text{H}$ -MRT ist die Echosignalgenerierung durch einen  $180^\circ$ -Anregungspuls, wie es bei der Spin-Echo-Sequenz verwendet wird. Allerdings wird dort zu Beginn ein  $90^\circ$ -Anregungspuls eingesetzt. Dies würde bei der  $^3\text{He}$ -MRT die vollständige Polarisation zerstören und ist somit in der  $^3\text{He}$ -MRT nicht möglich. Da das Verfahren in dieser Arbeit keine Anwendung fand, werde ich mich auf die verwendete SGRE-Sequenz konzentrieren. In Abb. 3.3 ist die Gradientenabfolge graphisch dargestellt.

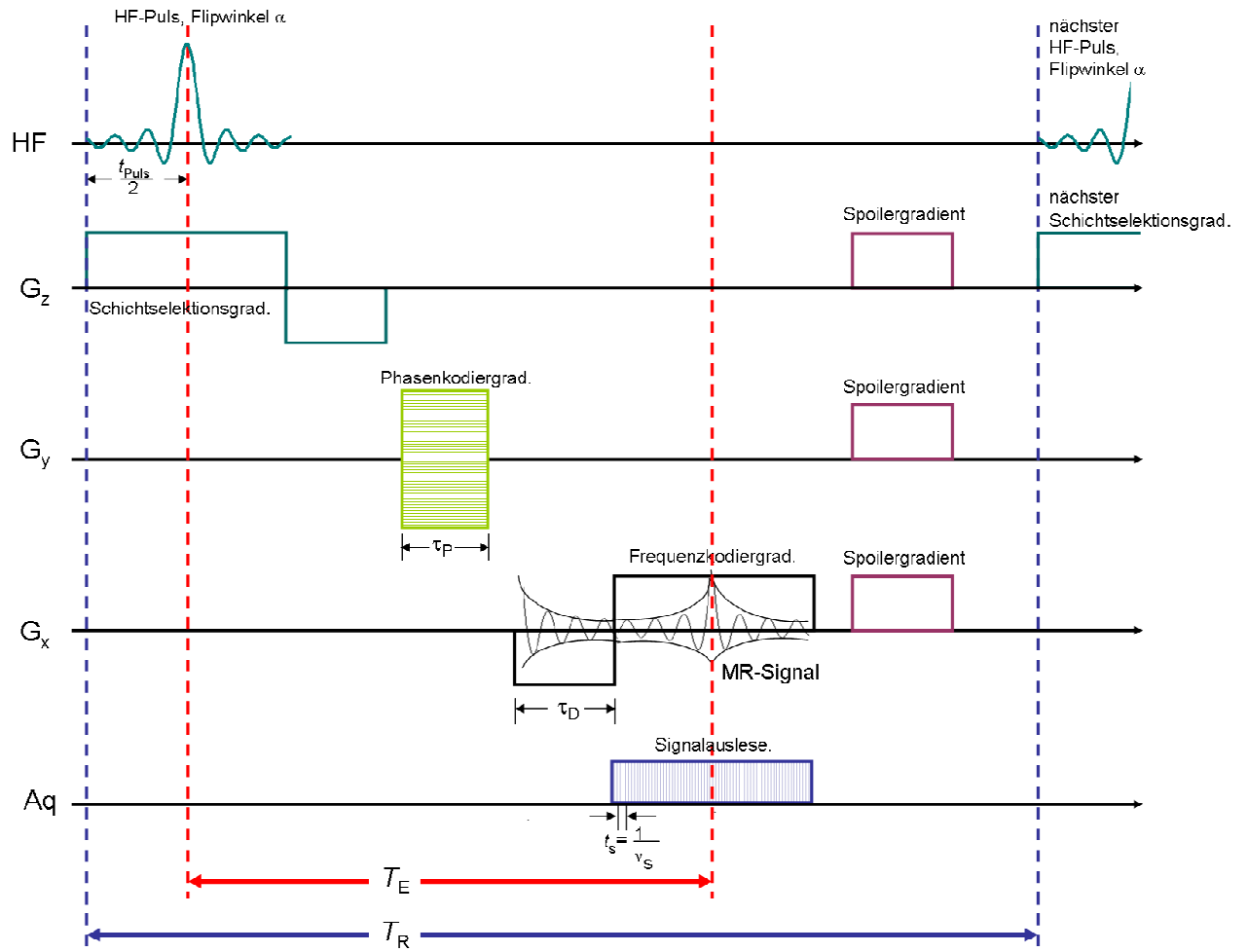


Abbildung 3.3: Schema einer Spoiled-Gradient-Echo-Sequenz (SGRE)  
 Dargestellt ist der schematische zeitliche Ablauf einer Spoiled-Gradient-Echo-Sequenz (SGRE), Erläuterungen siehe fließender Text.

Dabei wird die Auflösung des  $k$ -Raumes  $\Delta k_x$  von der Samplerate  $\nu_s$  und dem angelegten Gradienten festgelegt:  $\Delta k_x = \frac{G_x}{2\pi\nu_s}$ . Um alle restlichen Phasenkohärenzen vor dem nächsten Phasenkodierschritt zu vernichten, wird zum Abschluss ein so genannter Spoilergradient in allen Raumrichtungen angelegt. Die Echozeit  $T_E$  bezeichnet die Dauer zwischen Auslenkung von  $M_T$  durch den Anregungspuls und das Auftreten des Echos, die Repetitionszeit  $T_R$ , die Zeit zwischen zwei benachbarten Anregungspulsen. Sukzessiv werden alle Phasenkodierschritte abgearbeitet, bis der gesamte  $k$ -Raum mit gewünschter Genauigkeit erfasst ist. Die gesamte Dauer der Messung wird Akquisitionszeit genannt und ist abhängig von der Repetitionszeit sowie der Anzahl der Phasenkodierschritte:  $T_{Aq} = N_y \cdot T_R$ . Der im Ortsraum aufgenommene Bildbereich  $FOV$  (Field of View) ergibt sich aus der Auflösung des  $k$ -Raumes  $FOV = \frac{1}{\Delta k} = \frac{N}{k_{\max} - k_{\min}}$ . Dessen Auflösung  $\Delta L$  ergibt sich zu  $\Delta L = \frac{FOV}{N} = \frac{1}{k_{\max} - k_{\min}}$ . Verschiedene Sequenzen unterscheiden sich vor allem darin, wie der  $k$ -Raum abgetastet wird. Aus der Fourierrücktransformation erhält man eine Intensitätsverteilung, die einer Spindichteverteilung proportional ist. Eine morphologische Messung wird daher auch Spindichtemessung bezeichnet.

Die MR-Aufnahmen sind dabei so dargestellt als würde der Patient dem Arzt gegenüberstehen. D.h., der rechte Lungenflügel des Patienten ist auf der linken Seite des Bildes abgebildet und umgekehrt. Dieses Verfahren erleichtert dem Radiologen die Diagnose und örtliche Zuordnung am Patient. Die Lage der Schnittbilder kann in 3 verschiedenen Raumrichtungen erfolgen: Man unterscheidet coronare, transversale und sagittale Schnitte. Die räumliche Zuordnung ist in Abb. 3.4 zusammen mit den in der Medizin geläufigen Richtungsangaben dargestellt.

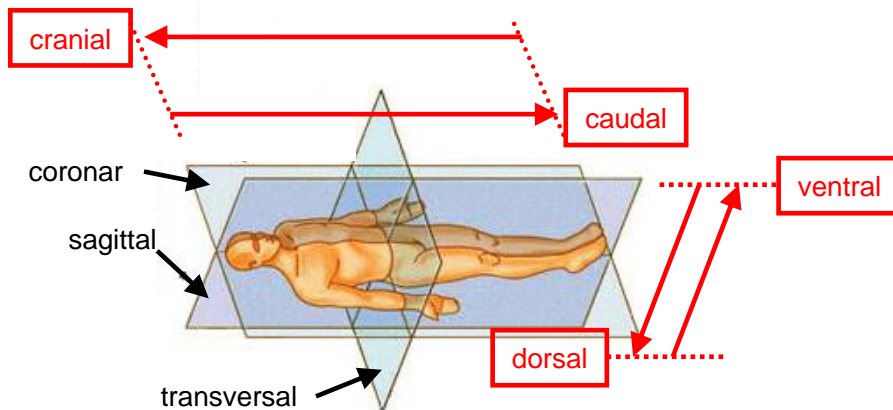


Abbildung 3.4: Terminologie der Lagebezeichnungen

Dargestellt sind die räumliche Positionierung von coronaren, transversalen und sagittalen Schichten mit den in der Radiologie üblicherweise verwendeten Richtungsbezeichnungen.

Bevor ich jedoch die einzelnen Methoden der  $^3\text{He}$ -MRT vorstelle, möchte ich kurz auf die grundlegenden Unterschiede zur herkömmlichen Protonen-MRT eingehen.

### 3.4 $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -MRT-Methoden

Der grundlegende Unterschied der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -MRT zur Standard- $^1\text{H}$ -MRT liegt in der Ausnutzung der zuvor erzeugten Hyperpolarisation. Die Boltzmann-Polarisation ist demgegenüber vernachlässigbar. Dies hat zur Folge, dass einmal zerstörte Polarisation, sei es durch unvermeidbare Relaxationsprozesse (siehe Abschnitt 3.2) oder bewusst durch NMR-Anregung, unwiederbringlich verschwindet. Daher sollten zur Bildgebung nur kleine Anregungswinkel  $< 5^\circ$  verwendet werden. Insbesondere müssen die zentralen  $k$ -Raum-Zeilen, die für einen hohen Bildkontrast sorgen, zu Beginn der Bildakquisition aufgenommen werden, da nur dann die höchste Signalintensität zur Verfügung steht. Ein Vorteil der extern erzeugten Polarisation liegt darin begründet, dass es dadurch möglich ist, eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen. Da man nicht warten muss, bis sich die Boltzmann-Polarisation erneut aufbaut, kann mit einer extrem kleinen Repetitionszeit  $T_R$  gemessen werden. Nachteilig ist, dass eine Kalibrierung der Sendeeinheit (Transmitter) nur in einer separaten Messung ermittelt werden kann, da der dazu benötigte  $90^\circ$ -Anregungspuls die gesamte Polarisation vernichtet [Mar00], [Mor06]. Einerseits wird eine spezielle Hochfrequenz (HF)-Spule benötigt, um Anregungspulse in der Larmorfrequenz von  $\overrightarrow{^3\text{He}}$  (bei  $B_0 = 1,5 \text{ T}$ ,  $\nu_L(^3\text{He}) \approx 48,3 \text{ MHz}$ ) zu senden und andererseits die ausgesandten Signale resonant zu empfangen. Für die klinische Studie (siehe Kapitel 9) stand eine speziell entwickelte HF-Thoraxspule zur Verfügung<sup>9</sup>. Für eine morphologische Aufnahme inhaliert der Proband/Patient einen  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus von typischerweise 200 - 300 ml. Nach dem Gasbolus wird „normale“ Umgebungsluft nachgeatmet bis zur maximalen Inspiration. In einer kurzen Atemanhaltephase (Apnoe) wird die MR-Aufnahme gefertigt, die die Spindichte des  $\overrightarrow{^3\text{He}}$  und damit die ventilierten Gebiete darstellt. Abbildung 3.5 zeigt den Schnitt einer morphologischen Aufnahme durch die Herzebene eines gesunden Probanden (#6). Die Aufnahme wurde mit dem Applikator in der klinischen Studie im Rahmen dieser Arbeit gefertigt. Im Kapitel 9.4 sind die vollständigen Schnittbilder im Vergleich zur Verabreichung mit der Tedlarbag-Methode gezeigt. Zum Vergleich und zur Hervorhebung des diagnostischen Potentials der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Methoden sei bereits jetzt auf die dortigen Patientenaufnahmen früherer Studien hingewiesen (Kap. 9).

Neben der morphologischen Bildgebung sind mit Hilfe speziell entwickelter Sequenzen auch funktionelle Parameter zugänglich. So kann die Relaxation am paramagnetischen Sauerstoff ausgenutzt werden, um regional den Sauerstoffpartialdruck in der Lunge zu bestimmen. Auch hier zeigt sich bei den gesunden Probanden eine homogene Verteilung, siehe Abb. 3.6. Auffällige Inhomogenitäten sowie ein „Mismatch“ zwischen Sauerstoffpartialdruck  $p_0$  und Transferrate  $R$  weisen dagegen auf pathologische Veränderungen der Lunge hin<sup>10</sup>. Ein regional erhöhter Sauerstoffpartialdruck kann auf eine verminderte Perfusion hindeuten, denn der Sauerstoff wird in den minderdurchbluteten Regionen nicht mit gleicher Transferrate in den Blutkreislauf übernommen und verbleibt in diesen alveolaren Regionen.

<sup>9</sup>Ein elliptisch doppel-getunter  $^3\text{He}$ - $^{19}\text{F}$  TX/RX birdcage-Resonator der Firma Rapid Biomedical.

<sup>10</sup>Siehe dazu Kap. 2 sowie 9.5.

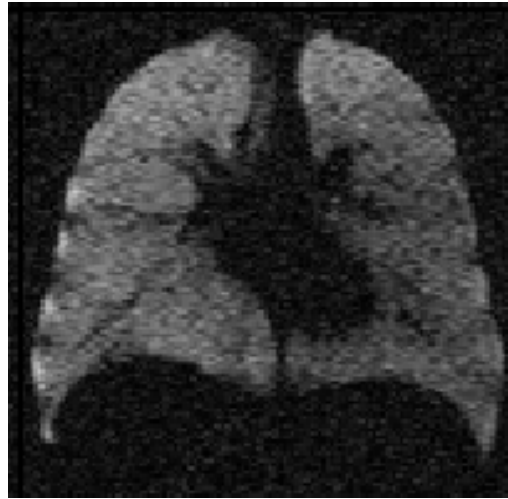


Abbildung 3.5: Morphologische Aufnahme, Spindichtebildgebung

*Dargestellt ist eine coronare Schicht in der Herzebene einer morphologischen Aufnahmeserie eines gesunden Probanden (#6). Diese Aufnahme wurde im Rahmen der durchgeführten klinischen Studie gefertigt. In Kap. 9.4 ist die vollständige Serie der 14 Aufnahmen dargestellt.*

Weiterhin kann man durch das Anlegen eines zusätzlichen, lokal verschiedenen, bipolaren Gradienten das Ausmaß der Diffusion bestimmen. Ortsfeste Spins werden durch den bipolaren Anteil wieder rephasiert. Diffusion hingegen führt zu einer unvollständigen Rephasierung und somit zur Signaleinbuße. Aus diesem Signalverlust kann der scheinbare Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient =  $ADC$ ) bestimmt werden. Bei dieser Methode steht ebenfalls eine homogene Verteilung für eine gesunde Lunge. Emphysematöse Gebiete der Lunge stellen sich dagegen durch Inhomogenität und erhöhte Werte dar. Bei gesunden Probanden werden außer einer Erhöhung der Werte innerhalb der Trachea und der größeren Bronchien gleichmäßig niedrige Werte erreicht. Meist werden zur  $ADC$ -Messung verschiedene coronare Schichten<sup>11</sup>, seltener auch transversale, aufgenommen. Abbildung 3.7 zeigt die berechnete  $ADC$ -Karte eines gesunden Probanden. Die Aufnahme wurde ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten klinischen Studie erstellt.

Als vierte Methode ist die dynamische Bildgebung zu nennen, dort werden morphologische Aufnahmen in so hoher Geschwindigkeit<sup>12</sup> hintereinander aufgenommen, dass cinematographisch ein Film der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Einatmung entsteht. Die Methode wird daher manchmal auch als ultraschnelle oder cinematographische Bildgebung bezeichnet. Abbildung 3.8 zeigt die ersten 25 Aufnahmen eines gesunden Probanden. Deutlich zu erkennen ist der Einstrom des  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus entlang der in Abb. 2.2 und 2.3 gezeigten Atemwege. Als funktioneller Parameter wird die Dauer des Einströmvorgangs, die so genannte „rise-time“, ermittelt. Alle vier MR-Methoden wurden in der durchgeführten klinischen Studie angewandt. Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Methoden und der Berechnung der einzelnen funktionellen Parameter sowie die Auswertung der klinischen Studie findet sich in Kapitel 9.

<sup>11</sup>Zur Lagedefinition der Ebenen siehe Abb. 3.4.

<sup>12</sup>Ca. 8 - 9 Bilder pro Sekunde, d. h. im Abstand von ca. 120 ms.

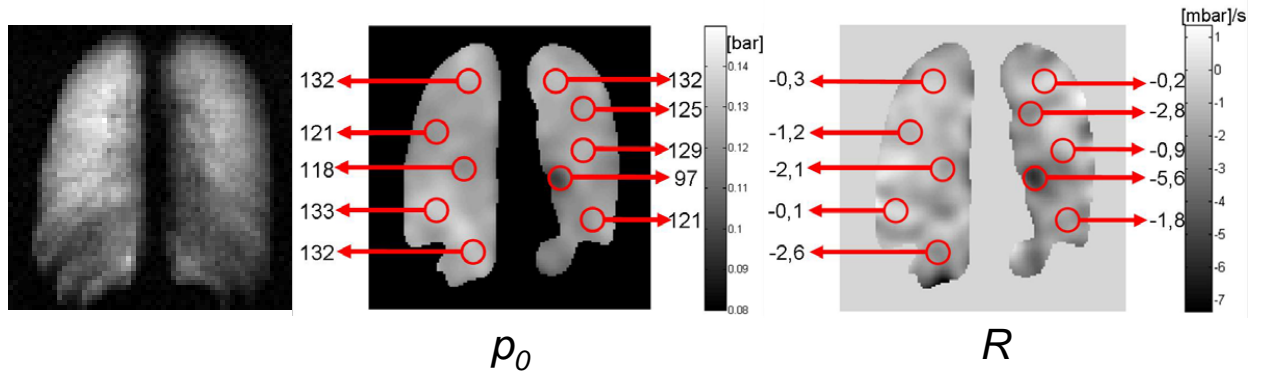


Abbildung 3.6: Funktionelle MR-Bildgebung zur Messung des Sauerstoffpartialdrucks sowie der Transferrate.

Dargestellt ist exemplarisch ein Schichtbild einer funktionellen MR-Aufnahmeserie eines gesunden Probanden (#9). Auch diese Aufnahmen wurden in der durchgeführten klinischen Studie gewonnen. Aus den Daten der Bilderserie kann, wie in Kap. 9.5 detailliert beschrieben, der Sauerstoffpartialdruck  $p_0$  bestimmt werden, insbesondere der initiale Sauerstoffpartialdruck  $p_0$  zum Startzeitpunkt der Messung. Ebenso kann die Transferrate  $R$  regional ermittelt werden.

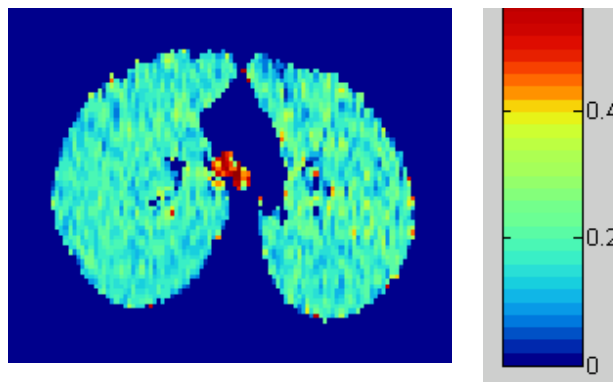


Abbildung 3.7: Berechnete ADC-Karte eines gesunden Probanden (#10)

Dargestellt ist die ADC-Karte einer coronaren Schicht (5 cm unterhalb der Carina) am Beispiel von Proband (#10) der durchgeführten klinischen Studie. Man sieht eine homogene Verteilung niedriger ADC-Werte bis auf eine deutliche lokale Erhöhung im Bereich der großen Bronchien. Die Beschreibung der Methode und Analyse der Ergebnisse wird in Kap. 9.6 näher vorgestellt.

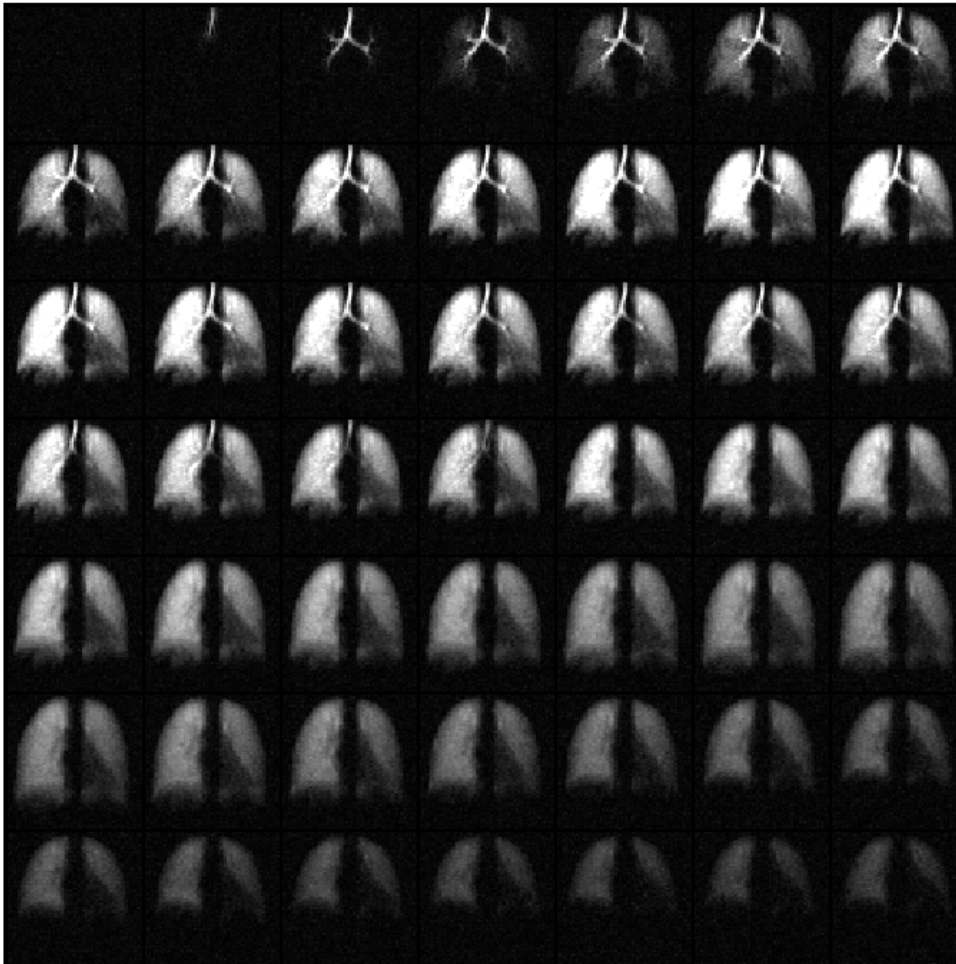


Abbildung 3.8: Dynamische Bildgebung am Beispiel eines gesunden Probanden (#10) der durchgeführten klinischen Studie

*Dargestellt sind die ersten 25 Bilder einer dynamischen Bildgebung. Man sieht deutlich das Einströmen des  $\vec{^3\text{He}}$ -Bolus in die unteren Atemwege nach Beginn der Inspiration.*

Bevor ich jedoch das  $\vec{^3\text{He}}$ -Verabreichungsgerät detailliert vorstelle und auf die durchgeführten Messungen eingehe, möchte ich im folgenden Kapitel den vollständigen Kreislauf des Heliums von der Polarisation, über den Transport, die Anwendung, das Auffangen des Gases und die Rückgewinnung kurz vorstellen.



## Kapitel 4

# Helium-Zyklus

Im Folgenden möchte ich den vollständigen Helium-Zyklus vorstellen: Von der Aufpolarisation, über den Transport zur Anwendung und anschließender Rückgewinnung, siehe Abb. 4.1. In natürlichem Helium-Vorkommen beträgt der Anteil von  $^3\text{He}$  nur etwa 1,4 ppm. Es kann jedoch aus dem radioaktiven Zerfallsprozess des Tritium gewonnen werden. Aufgrund der hohen Herstellungskosten und beschränkten Ressourcen ist  $^3\text{He}$  ein sehr teures Gas. Da das Gas weiterhin Verwendung in der Detektoren- als auch in der Kryotechnik findet, herrscht inzwischen eine sehr große Nachfrage, was zu einem immensen Preisanstieg führte. Kostete im Jahr 2005 ein bar $\cdot$ l  $^3\text{He}$  ca. 100 - 150 €, werden inzwischen Preise zwischen 2500 - 3000 € verlangt. Zu Forschungszwecken konnte auf Antrag beim amerikanischen Kongress von der Firma SpectraGases ein vergünstigtes Angebot von 750 - 800 \$ eingeholt werden. Ein geschlossener Kreislauf und eine effiziente Rückgewinnung ist aus diesen Gründen von allerhöchstem Interesse, um die Forschung dennoch finanzieren und fortführen zu können. Nun möchte ich die verschiedenen Schritte des  $^3\text{He}$ -Zyklus im Einzelnen vorstellen:

### 4.1 Aufpolarisation

Um das  $^3\vec{\text{He}}$  im späteren Verlauf für die Humanmedizin einsetzen zu können, müssen bei der Behandlung des Gases die Richtlinien des Arzneimittelgesetzes<sup>1</sup> beachtet werden. Dazu wird insbesondere eine Arzneimittelherstellungserlaubnis benötigt, die dem Institut für Physik als „externe Betriebsstätte der Apotheke der Universitätsmedizin“ für klinische Studien in der Humanmedizin vorliegt. Dies hat vor allem auch hygienische Auflagen zur Folge. So darf der Herstellungsraum sowie das Vakuumlabor nur mit geschlossenem, sauberem Laborkittel und geschlossenen, sauberen Schuhen betreten werden. Während aller Tätigkeiten in diesen beiden Räumen müssen nicht-sterile Einmal-Handschuhen getragen werden, die spätestens stündlich zu wechseln sind. Vor und nach der Benutzung müssen die Arbeitsflächen mit Desinfektionsmittel gereinigt werden, eine wöchentliche Gesamtreinigung mit Desinfektionsmittel ist ebenfalls Bestandteil des Hygieneplans.

---

<sup>1</sup>Insbesondere ist hier Anlage 6 des GMP (Good Medical Practice) zu beachten, die die Herstellung medizinischer Gase regelt.

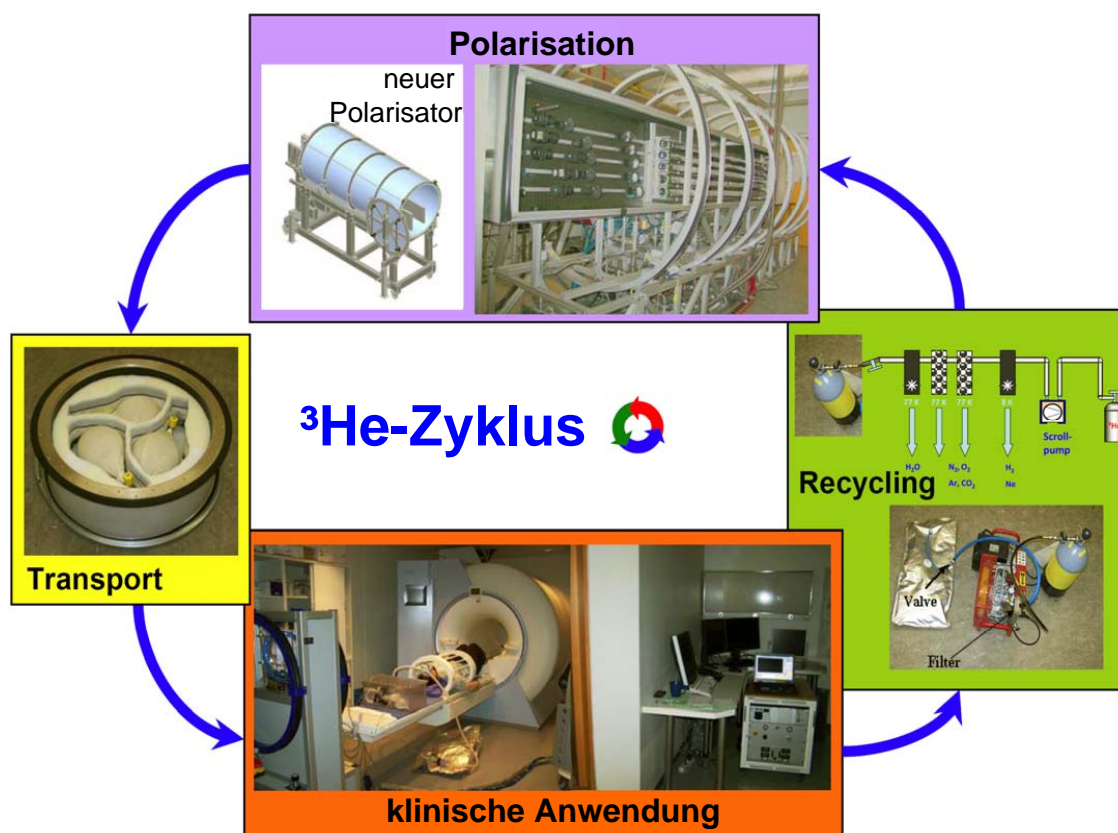


Abbildung 4.1: Heliumzyklus

Dargestellt sind die einzelnen Prozessschritte des geschlossenen  $^3\text{He}$ -Zyklus: Nach der erzeugter Polarisation wird das  $^3\text{He}$  zum Ort der Anwendung transportiert. Das aufgefangene  $^3\text{He}$  kann kryotechnisch rückgewonnen werden und steht danach für eine erneute Polarisation zur Verfügung.

Mit Hilfe von Luftkeimmessungen wird die Reinheit der beiden Laborräume regelmäßig auf Keimarmut<sup>2</sup> kontrolliert. Alle Schritte im Verlauf der Herstellung werden dokumentiert. Die atom- und kernphysikalischen Voraussetzung zur Polarisation von  $^3\text{He}$  habe ich in Kap. 3 vorgestellt, im Folgenden werde ich nun das Aufpolarisieren als Prozess näher vorstellen.

Um die Hyperpolarisation des  $^3\text{He}$  zu erzeugen, eignen sich prinzipiell zwei verschiedene Methoden des optischen Pumpens, die auf der resonanten Absorption von zirkular polarisiertem Laserlicht basieren, welches entlang eines Magnetfeldes eingestrahlt wird. Dabei wird der Drehimpuls der absorbierten Photonen auf das angeregte Valenzelektron übertragen. Durch die Hyperfeinwechselwirkung wird dieser dann wiederum auf den Kern übertragen.

<sup>2</sup>Keimarmut bedeutet hier, das Gas muss nicht steril sein, sondern wird gemäß Ph. Eur. Ausgabe 2005, Methode 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen“ der Kategorie 2 zugeordnet: „Je ml dürfen demnach max.  $10^2$  Bakterien und Pilze, max.  $10^1$  Enterobakterien und andere gramnegative Bakterien, jedoch kein *Pseudomonas aeruginosa* und kein *Staphylokokkus aureus* enthalten sein.“

Für die direkte Anregung von Edelgasen existiert kein kurzwelliger Laser. Beim Spinaustauschpumpen (SEOP<sup>3</sup>) wird deshalb ein zweites Gas, ein Alkalidampf (beispielsweise Rubidium), eingesetzt. Durch Austauschstöße wird die Polarisation des Alkalimetalls nach und nach auf das <sup>3</sup>He übertragen.

Der Mainzer Polarisator (siehe Foto Abb. 4.1 oben) basiert dagegen auf der zweiten Methode, dem Metastabilen Optischen Pumpen (MEOP<sup>4</sup>). Dort absorbieren <sup>3</sup>He-Atome im langlebigen metastabilen Anregungszustand 2<sup>3</sup>S<sub>1</sub> die resonanten Photonen [Col63]. Durch metastabile Austauschstöße mit <sup>3</sup>He-Atomen des Grundzustandes wird die Polarisation nach und nach im Grundzustand aufgebaut.

Aufgrund der hohen Sensitivität dieser Methode eignet sich die Testpolarisation auch zur Eingangsprüfung einer neuen Gaslieferung. Kann durch das optische Pumpen eine Polarisation > 70 % aufgebaut werden, so weist das <sup>3</sup>He die erforderliche Reinheit auf, d. h. Verunreinigungen liegen höchstens im ppm-Bereich. Dies wird in einem eigenen Protokoll festgehalten und das Gas nach dieser Prüfung für die Verwendung beim Polarisieren freigegeben.

Da für das optische Pumpen sehr geringe Drücke bei ca. 1 mbar benötigt werden<sup>5</sup>, ist eine anschließende Kompression des Gases unerlässlich. Ein spezieller Piston-Kompressor<sup>6</sup> pumpt das Gas kontinuierlich in ein Zwischenspeichervolumen von ca. 6 Liter. Ist dieses Zwischenspeichervolumen ausreichend gefüllt, so wird das <sup>3</sup>He quasi ohne Polarisationsverlust ([Sch06]) in eine Transportglaszelle<sup>7</sup> gefüllt.

Während der Polarisation des <sup>3</sup>He werden im Herstellungsprotokoll Polarisationsbeginn und -ende, Chargenbezeichnungen, verwendete Transportzellen sowie Güte des Vakuums in den Zellen vor der Befüllung, verwendete Transportdose, die Stärke des Magnetfeldflussdichte sowie die einzelnen Prozessschritte während der Polarisation festgehalten. Die erreichte Polarisation wird kontinuierlich aufgezeichnet, da diese ein Maß für die Qualitätsgarantie und Reinheit des <sup>3</sup>He darstellt: Nach [Sal11], [Fit68] führen Verunreinigungen dabei zu folgenden Effekten:

- dem Quenchen der metastabilen 2s<sup>3</sup>S<sub>1</sub>-Zuständen von <sup>3</sup>He
- Populationsminderung der metastabilen Zustände durch das Sinken der Elektronentemperatur im Plasma
- Spinrelaxation der Elektronen und <sup>3</sup>He-Ionen im Plasma durch Spinaustauschstöße mit paramagnetischen molekularen Ionen

Es ist zu erwarten, dass insbesondere die beiden letzten Aspekte zu einer deutlichen Querschnittsreduktion führen. Während des MEOP-Polarisationsprozesses beobachtet man einen asymptotischen Abfall des Polarisationsgrades, sobald molekulare Bänder im Plasmaspektrum erscheinen.

<sup>3</sup>Spin exchange optical pumping.

<sup>4</sup>Metastable exchange optical pumping.

<sup>5</sup>Bei höheren Drücken wird die Zahl der metastabilen Atome gesenkt, beispielsweise durch 3-Körperstöße.

<sup>6</sup>Dieser Kompressor war das Vorbild bei der Konstruktion des Kolbenkompressors des Applikators, der in Kap. 5.4 vorgestellt wird.

<sup>7</sup>Die Eigenschaften und Anforderungen an diese Zellen werde ich im Abschnitt 4.2 detaillierter vorstellen.

Zum Aufzeichnen der Polarisation wird der Optische Polarisationsnachweis (OPN) verwendet und ausgelesen. Hierbei wird der Polarisationsgrad des emittierten zirkular polarisierten 668 nm-Lichtes gemessen. Dieses entsteht während der Gasentladung, es findet hier quasi der umgekehrte Prozess zum optischen Pumpen statt. Sind die angeregten Atome bereits polarisiert, so wird durch die Kopplung der Spins in der Hyperfeinwechselwirkung die Polarisation der Spins auf die Elektronenhülle ( $J \neq 0$ ) übertragen. Es wird zirkular polarisiertes Licht emittiert. Der Zirkular-Polarisationsgrad ist somit direkt proportional zum herrschenden Polarisationsgrad der  $^3\text{He}$ -Atome in der optischen Pumpzelle. Bei dem gemessenen Übergang der 668 nm Spektrallinie handelt es sich um den Übergang  $3^1\text{D}_2$  nach  $2^1\text{P}_1$  von Helium. Allerdings sind Isotopenverschiebungen, wie alle anderen physikalischen Isotopieeffekte, gering und können folglich nur anhand hochauflösender spektroskopischer Untersuchungen nachgewiesen werden. Daher ist bei dem verwendeten Messaufbau die Signalherkunft von  $^4\text{He}$  nicht völlig auszuschließen. Allerdings besitzt  $^4\text{He}$  einen Kernspin von  $I = 0$  und kann somit in keinem Fall zu einer Erhöhung der Polarisation beitragen, da eine Ausrichtung des Kernspins aufgrund der Symmetrieeigenschaften gar nicht möglich ist. Eine erhöhte  $^4\text{He}$ -Konzentration senkt daher die gemessene Polarisation im OPN, da vergleichsweise mehr unpolarisiertes Gas vorhanden ist. Der OPN gibt folglich aufgrund der oben beschriebenen Wirkungsquerschnittsreduktion direkten Ausschluss über Verunreinigungen. Dies gilt jedoch nicht für  $^4\text{He}$ , welches als Isotop keine starke Reduktion des Pumpprozesses zur Folge hat. Werden Polarisationen oberhalb  $> 50\%$  erreicht, können andere Verunreinigungen oberhalb des ppm-Bereiches ausgeschlossen werden. Da der OPN keinerlei Aufschluss darüber gibt, ob und wie viel  $^4\text{He}$  in der Probe vorhanden ist (da dieses Gas in geringen Mengen die Aufpolarisation nicht beeinträchtigt), wird zusätzlich nach Polarisationsende und dem Abfüllen in die Transportzelle dessen Magnetisierung bestimmt und verglichen. Auf diese Weise kann der Polarisationsgrad unabhängig von einer möglichen  $^4\text{He}$ -Konzentration bestimmt werden<sup>8</sup>. Durch die Rückgewinnung ist prinzipiell eine stetige Anreicherung von  $^4\text{He}$  nicht auszuschließen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass freies  $^4\text{He}$  ins Weltall entweicht. Der Anteil von  $^4\text{He}$  in der Atmosphäre beträgt daher nur 5,2 ppm [Wik11e] und ist somit vernachlässigbar gering. Durch die Inhalation von Umgebungsluft kann es daher zu keiner nennenswerten Akkumulation von  $^4\text{He}$  kommen. Um eine (versehentliche) Verunreinigung durch andere Quellen auszuschließen<sup>9</sup>, wird jedoch zusätzlich die Magnetisierung mit der Fluxgate-Methode bestimmt, in der der Zellendruck berücksichtigt wird. Größere  $^4\text{He}$ -Mengen führen zu Diskrepanzen mit der Polarisationsbestimmung der OPN-Methode. Durch diese zusätzliche zweite Messmethode werden größere  $^4\text{He}$ -Mengen detektiert und dokumentiert. Zudem können die sonst typisch hohen Polarisationen im Bereich von 50 - 60 % nicht mehr erreicht werden, wenn der Anteil an nicht-polarisierbarem  $^4\text{He}$  zu stark ansteigt.

Auch Unterbrechungen, Abweichung von der Herstellungsanweisung und besondere Vorkommnisse werden im Protokoll festgehalten. Nach Überprüfung aller Parameter wird das Gas für die Verwendung in der klinischen Humanstudie freigegeben.

<sup>8</sup>Diese Methode ist im Kap. 7.2 näher beschrieben.

<sup>9</sup>Prinzipiell kann für das Spülen der Leitungen zur Relaxationsminimierung auch  $^4\text{He}$  verwendet werden. Dies verbietet sich jedoch, falls das Gas recycelt werden soll. Denn in der Rückgewinnungsanlage kann das  $^4\text{He}$  nicht absepariert werden.

## 4.2 Transport

Um das  ${}^3\vec{\text{He}}$  so verlustfrei wie möglich an den Ort der Anwendung zu transportieren, werden spezielle Transportglaszellen eingesetzt. Diese sind unbeschichtet und aus eisenfreiem Aluminosilikatglas, wie beispielsweise GE180 und Supremax, gefertigt. Aus hygienischen Gründen werden die Zellen regelmäßig mit Mucosal-Seifenlösung, Iso-Propanol und destilliertem Wasser gereinigt und evakuiert. Der Aufbereitungsprozess der Transportglaszellen wird ebenfalls jeweils dokumentiert. Mit diesen Materialien können hohe Relaxationszeiten erreicht werden [Gro96], [Wol00]. Problematisch sind jedoch noch immer ferromagnetischen Partikeln auf bzw. unterhalb der Glasoberfläche, die die Wandrelaxationszeit<sup>10</sup>  $T_1$  beeinflussen und ggf. eine Entmagnetisierung erforderlich machen [Sch06a], [Sch06]. Dazu wird die Transportzelle einem programmierbaren alternierenden, in der Stärke stetig abnehmenden Wechselfeld ausgesetzt und die Ausrichtung der ferromagnetischen Zentren auf diese Weise zerstört, bzw. zumindest deutlich reduziert. Die genaue  $T_1$ -Zeit der Zelle wird nach diesem Prozess neu bestimmt<sup>11</sup>. Vor der Befüllung der Transportglaszellen werden diese auf einen Druck von  $10^{-7}$  bis  $10^{-8}$  evakuiert. Die Befüllung der Zellen ist problemlos bis zu einem absoluten Druck von 2,7 bar möglich. Nach der Dangerous Goods Regulations (DGR = Gefahrgutvorschrift)<sup>12</sup>, [IAT11], würde die Transportzelle bei der Befüllung mit  ${}^3\text{He}$  (als nicht-toxisches, nicht flammbares Gas)  $> 2,7$  bar als Gefahrgut gelten, was zu höherem Aufwand beim Transport führen würde. Aus diesem Grund werden die medizinischen Transportzellen im Institut für Physik ausschließlich bis zu diesem Grenzdruck befüllt. Nach dem Befüllen der Zellen mit der gewünschten Menge  ${}^3\vec{\text{He}}$  wird die Zelle gemäß der Musterlabel-Freigabe der jeweiligen klinischen Studie etikettiert. Dort sind neben den Studienangaben (Eudra-CT-Nr., Prüfnummer, etc.) vor allem auch der Polarisationsgrad, Zeitpunkt der Befüllung, Druck innerhalb der Zelle und die  $T_1$ -Zeiten der Transportzelle sowie Transportdosis enthalten. In Abb. 4.1, links ist eine der Transportdosen mit drei befüllten Transportzellen dargestellt. Die Transportdosen sorgen für eine hohe Homogenität des Magnetfeldes in ihrem Inneren und vermeiden auf diese Weise einen großen Polarisationsverlust während des Transports. Sie sind aus  $\mu$ -Metall gefertigt. Auf diese Weise sind sie in der Lage, äußere störende Magnetfelder abzuschirmen. Eine spezielle Anordnung von Permanentmagneten oder in einem neuen Modell der Dosen auch ein Elektro-Solenoid sorgen für ausreichende Homogenität im Inneren. Die Konstruktion und Details dieser Transportdosen sind in [Gro00], [Hie06] und [Hie10] ausführlich beschrieben. Es ist mit ihnen möglich, eine magnetfeldgradientenbedingte  $T_1$ -Zeit in der Größenordnung von mehreren hundert Stunden zu erreichen, was selbst für Transporte nach Australien ausreichend ist.

## 4.3 Anwendung mit Auffangen von ${}^3\text{He}$

Am Ort der Anwendung lässt sich aufgrund der Angaben auf dem Etikett zum Zeitpunkt  $t$  der Anwendung die momentane Polarisation  $P(t)$  bestimmen. Diese ergibt sich gemäß Kapitel 3.2 zu:

$$P(t) = P_0 \cdot e^{-\Gamma_1^{\text{Gesamt}} \cdot t}, \quad (4.1)$$

<sup>10</sup>Siehe Kap. 3.

<sup>11</sup>Die Methode der  $T_1$ -Zeit-Bestimmung ist in Kap. 8.2.4 beschrieben.

<sup>12</sup>Die DGR ist ein Regelwerk für den Transport von Gefahrgut im Luftverkehr der IATA (Air Transport Association).

mit der Anfangspolarisation  $P_0$  und der Gesamtre Relaxation

$$\Gamma_1^{\text{Gesamt}} = \Gamma_1^{{}^3\text{He}-{}^3\text{He}} + \Gamma_1^{\text{Wand}} + \Gamma_1^{\text{Dose}}, \quad (4.2)$$

die sich aus der Dipol-Dipol-Relaxation  $\Gamma_1^{{}^3\text{He}-{}^3\text{He}}$ , der Wandrelaxationsrate der Transportglaszelle  $\Gamma_1^{\text{Wand}}$  und der magnetfeldgradientbedingten Relaxation der Transportdose  $\Gamma_1^{\text{Dose}}$  ergibt. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann das  ${}^3\text{He}$  zum einen in der physikalischen Grundlagenforschung eingesetzt werden, zum anderen für die  ${}^3\text{He}$  MR-Tomographie. Wird das  ${}^3\text{He}$  als Neutronentarget oder Spinfilter eingesetzt, so verbleibt das  ${}^3\text{He}$  während der gesamten Versuchsdauer in speziellen Targetgefäßen, die für den Durchgang des Teilchenstrahls gefenstert sind, siehe u. a. [Hei98], [Hof00], [Kri09]. Das  ${}^3\text{He}$  hat dann keinen direkten Kontakt mit der Umgebungsluft, entweicht nicht und muss daher nicht gesondert aufgefangen werden. Das  ${}^3\text{He}$  aus der verwendeten, jedoch noch immer verschlossenen Targetzelle kann nach der Anwendung direkt rückgewonnen werden. Zur Anwendung in der Medizin muss das  ${}^3\text{He}$  dagegen portioniert entnommen und den Probanden/Patienten zur Inhalation angeboten werden. Typische Bolusvolumina sind hier ca. 200 - 300 ml. Dazu stehen zwei verschiedene Applikationsformen zur Verfügung. Zum einen kann das  ${}^3\text{He}$  mit Hilfe eines Messzylinders mit beweglichem Kolben aus der Transportzelle entnommen und in eine heliumdichte Plastiktüte (Tedlarbag) gefüllt werden.



Abbildung 4.2: Tedlarbag

*Dargestellt ist ein Tedlarbag, eine kleine heliumdichte Plastiktüte, in der das  ${}^3\text{He}$  abgefüllt und dem Probanden/Patienten zur Inhalation angeboten werden kann. Der weiße wieder verschließbare Clip ermöglicht die manuelle Kontrolle beim Füllen und Verabreichen. Die automatisierte Füllung und Verabreichung des Applikators steigert die Reproduzierbarkeit im Vergleich zum Tedlarbag.*

Abbildung 4.2 zeigt einen mit  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  gefüllten Tedlarbag. Um eine möglichst genaue Abfüllung zu ermöglichen, ist ein Flussminderer an der Transportzelle einzusetzen, da ansonsten die menschliche Reaktionszeit beim Abfüllen nicht-tolerablen Volumenabweichungen zur Folge hätte. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die Atemflussparameter des Probanden/Patienten nicht zugänglich sind. So ist unbekannt, wann dieser das  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  inhaliert und wie viel Rest im Tedlarbag verbleibt. Um den gestiegenen Bedürfnissen bei Follow-up-Studien gerecht zu werden, wurde in [Lau97] der Prototyp eines Verabreichungsgerätes entwickelt. Dieses entsprach jedoch leider nicht den Anforderungen des Medizinproduktegesetzes. Unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorschriften und Sicherheitsauflagen habe ich im Rahmen dieser Arbeit den Prototyp daraufhin verändert und weitere Optimierungen vorgenommen. Abbildung 4.1 unten zeigt das Verabreichungsgerät bei der klinischen Anwendung vor der dem Einsatz am Tomographen. Auf diese Weise ist eine benutzerfreundliche, kontrollierte Verabreichung des Gases möglich, die eine hohe Reproduzierbarkeit der Verabreichungsboli aufweist. Die Funktionsweise und Konzeption des Gerätes und seiner einzelnen Komponenten werde ich in den folgenden Kapiteln ausführlich vorstellen. Im Anschluss daran werden Messungen zur Leistungsbewertung sowie die durchgeführte klinische Studie vorgestellt.

Beide Verabreichungsformen führen jedoch dazu, dass der Proband/Patient das  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  auf mehrere Atemzyklen verteilt abatmet. Dabei nimmt die ausgeschiedene  ${}^3\text{He}$ -Konzentration mit zunehmendem Atemzyklus kontinuierlich ab. Um das  ${}^3\text{He}$  im Anschluss rückgewinnen zu können, müssen die Expirationsluft während des Auswaschvorgangs aus der Lunge aufgefangen werden. In Kapitel 5.7 stelle ich die Voraussetzungen, den Aufbau und die Durchführung des effizienten Auffangens von  ${}^3\text{He}$  dar. Das in große, heliumdichte Beutel abgeatmete  ${}^3\text{He}$  wird im Anschluss mit Hilfe eines Kompressors in eine Druckluftflasche komprimiert und kann im Institut für Physik an der im Folgenden vorgestellten Rückgewinnungsanlage recycelt werden, siehe Abb. 4.1 rechts und 5.20. In den einzelnen Kliniken wird eine Liste geführt, welche gelieferten Chargen von welchen Probanden/Patienten inhaliert wurden und wann diese in welchen Behältnissen zurück ans Institut versendet wurden. Somit ist die genaue Rückverfolgung aller Chargen jederzeit gewährleistet.

#### 4.4 Rückgewinnung von ${}^3\text{He}$

Im Folgenden soll die kryotechnische Abtrennung von  ${}^3\text{He}$  in einem Gasgemisch vorgestellt werden. Diese Methode wurde in [Gro00] entwickelt und seitdem weiter optimiert. Die aktuelle Entwicklung ist in [Sal11] beschrieben. Neben der chemischen Reinheit (Verunreinigungen sind für ein erneutes optisches Pumpen nur im ppm-Bereich vertretbar) wird durch den Einsatz in der Humanmedizin auch eine biologische Unbedenklichkeit benötigt. Nach der kryotechnischen Aufbereitung wird daher eine anschließende Hitzesterilisation des  ${}^3\text{He}$  durchgeführt. Das in Edelstahlbehälter abgefüllte, rückgewonnene  ${}^3\text{He}$  wird dabei für  $> 2$  Stunden bei Temperaturen  $> 160^\circ$  erhitzt. Die Rückgewinnung wurde im März 2010 als Erweiterung in die Arzneimittelherstellung aufgenommen. Eine ausführliche Kontrolle und Dokumentation aller Prozessschritte wird benötigt. Weiterhin wird das Gas vor einer erneuten Anwendung einer Eingangsprüfung unterzogen, in der die erreichbare Polarisierung, wie bereits beschrieben, getestet und dokumentiert wird. Das Gerät zur kryotechnischen Aufbe-

reinigung ist in Abb. 4.3 dargestellt. Dabei werden drei verschiedene Kühlfallen eingesetzt: In der ersten mit Flüssigstickstoff ( $\text{LN}_2$ ) gekühlten Falle werden  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$  und andere leicht kondensierbare Gase ausgefroren. Es folgen zwei weitere Kühlfallen, ebenfalls auf 77 K, aber mit zusätzlichem Zeolithen. Dort wird im Gasgemisch vorhandener  $\text{N}_2$ ,  $\text{O}_2$  und Ar absorbiert. Ein  $^4\text{He}$  gekühlter Kaltkopf mit 8 K friert das im Gemisch vorhandene Ne und  $\text{H}_2$  aus. Das Verdichten im Kaltkopf geschieht mit Hilfe einer Scrollpumpe. Das gereinigte  $^3\text{He}$  wird im Anschluss in einer Edelstahlflasche verdichtet. Der Aufenthalt in den Kühlfallen und der anschließende Umpumpprozess wird durch ein LabView-basiertes Programm realisiert, welches die entsprechenden Ventile und digitalen Ausgänge schaltet. Um eine ausreichende Reinheit zu gewährleisten, stehen sowohl eine Vor- als auch eine Turbopumpe zur Evakuierung der Leitungen zur Verfügung. Die Anlage selbst ist als Hochvakuumapparatur konzipiert. Nach Abschluss des kryotechnischen Rückgewinnungsprozesses wird der Edelstahlbehälter verschlossen und in die Klinikapotheke zur Hitzesterilisation transportiert. In einem großen Hitzesterilisationsschrank werden dort zwei Edelstahlbehälter erhitzt: das mit  $^3\text{He}$  gefüllte Reservoir sowie ein leeres, geöffnetes Referenzreservoir. In diesem Referenzreservoir zeichnet ein Temperaturfühler die erreichte Temperatur im Hitzesterilisationsschrank auf. Diese Kurve wird zusammen mit der Dokumentation der kryotechnischen Aufbereitung im Rückgewinnungsprotokoll archiviert. Im Anschluss wird die Eingangsprüfung als Qualitätskontrolle durchgeführt. Dort wird unter anderem auch die Prüfnummer des entsprechenden Rückgewinnungsprotokolles dokumentiert, bzw. im Falle von frischem Gas, die Chargennummer des Herstellers. Auf diese Weise wird ein gesundheitsunbedenklicher Kreislauf des eingesetzten  $^3\text{He}$  sichergestellt.



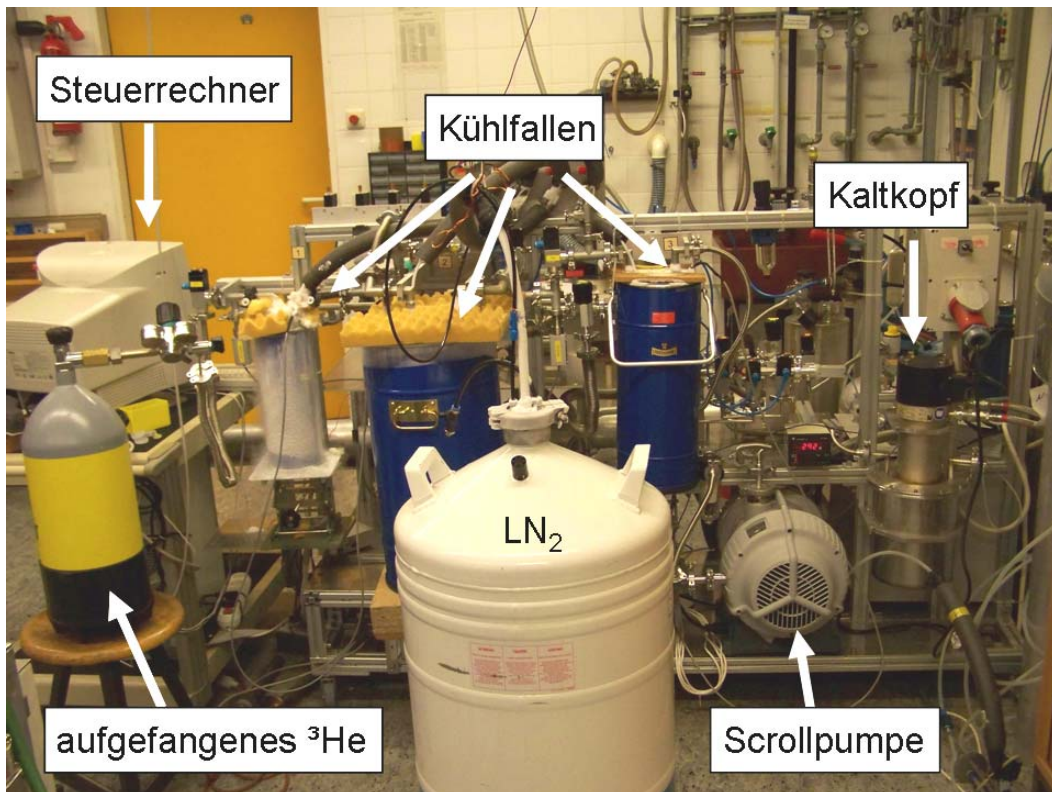
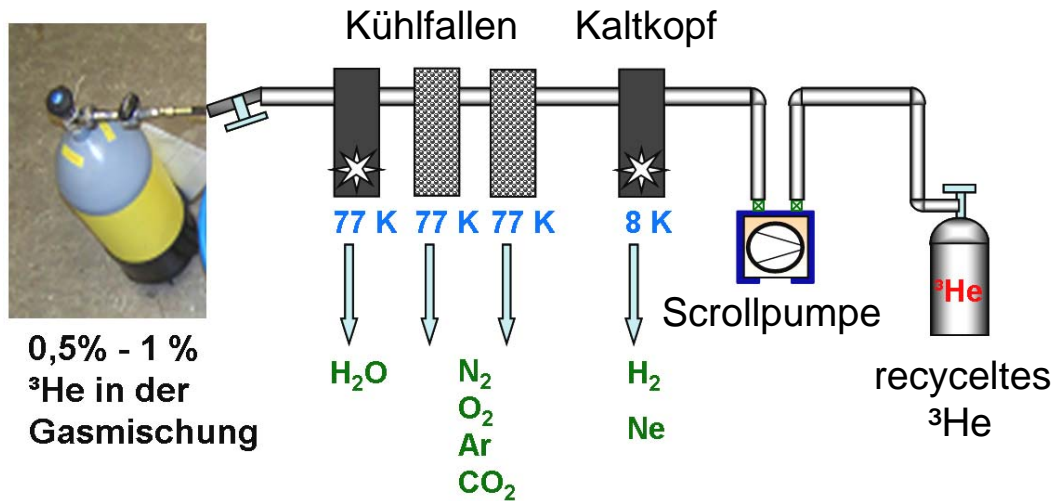


Abbildung 4.3: Schemazeichnung und Foto der Rückgewinnungsanlage  
 Dargestellt ist oben die schematische Zeichnung unten ein Foto der Rückgewinnungsanlage:  
 In der Anlage wird das in der aufgefangenen Gasmischung vorhandene  $^3\text{He}$  kryotechnisch  
 mit Kühlfallen und einem Kaltkopf von anderen Bestandteilen der Gasmischung separiert  
 und auf diese Weise rückgewonnen.

## Kapitel 5

# Konstruktion und Funktionsweise des Applikators

### 5.1 Anforderungen an den Applikator

Das Verabreichungsgerät soll in der Humanmedizin eingesetzt werden, um bolusartig hyperpolarisiertes  $^3\text{He}$  am Kernspintomographen zu verabreichen. Aufgrund seiner Wirkung als Kontrastmittel zur Diagnoseerstellung fällt  $^3\text{He}$  unter das Arzneimittelgesetz (AMG)<sup>1</sup>. Das Gerät unterliegt daher definitionsgemäß<sup>2</sup> den Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes (MPG)<sup>3</sup>. Nach § 1 MPG ist der „Zweck dieses Gesetzes, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.“ Um den Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes Folge zu leisten, müssen „grundlegende Anforderungen“, § 7 MPG, erfüllt werden. Neben der Sicherheit für Patient und Anwender, den Hygienevorschriften sowie der Bioverträglichkeit<sup>4</sup> ist dabei auch auf möglichst hohe Polarisationserhaltung zu achten, um die Wirksamkeit des  $^3\text{He}$  nicht zu reduzieren. Eine detaillierte Beschreibung der spezifischen Anforderungen, die bei der Konstruktion des Gerätes beachtet werden mussten, findet sich im Anhang in Abschnitt A.1.

---

<sup>1</sup>§ 2 AMG „Arzneimittelbegriff: (1) Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

<sup>2</sup>Nach § 2 Medizinproduktegesetz (MPG) Anwendungsbereich des Gesetzes: „Dieses Gesetz gilt auch für Produkte, die dazu bestimmt sind, Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes zu verabreichen. [...] Im Übrigen gelten die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes.“

<sup>3</sup>Genau genommen handelt es sich beim Medizinproduktegesetz um die nationale Umsetzung der Medizinprodukterichtlinie „Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte“.

<sup>4</sup>„Als bioverträglich (= biokompatibel) bezeichnet man Werkstoffe oder Baugruppen, die keinen negativen Einfluss auf Lebewesen in ihrer Umgebung haben. [...] Die Zertifizierung der Biokompatibilität von medizinischen Werkstoffen und Produkten erfolgt nach ISO 10993 1-20.“, [Wik11f].

Im Folgenden werde ich die einzelnen Komponenten des Applikators, deren Funktion und Materialien vorstellen sowie die entsprechenden Konzepte zur Risikovermeidung erläutern. Prinzipiell ist bei allen Teilen, die direkten oder indirekten Kontakt mit der Expirationsluft des Patienten haben, eine Desinfizierung unbedingt erforderlich. Ein gängiges Verfahren ist das Autoklavieren, d. h. das Behandeln mit auf 105 °C erhitztem Wasserdampf. Diese Behandlung müssen die Teile unbeschädigt überstehen. Als Kunststoffe kommen daher nur Teflon und Spezial-Duroplaste in Frage. Für die Dichtungen der Ventile ist Viton geeignet, da bei anderen Materialien deutliche Verformungen auftreten. Bei der Anwendung zur Inhalation ist Keimarmut<sup>5</sup> gefordert. Um dies sicherzustellen, wird einerseits ein mikrobiologischer Filter<sup>6</sup> direkt an der verwendeten Beatmungsmaske angebracht, andererseits werden mit Hilfe eines Patientenventils<sup>7</sup> In- und Expirationswege voneinander separiert. Das Patientenventil sowie die Beatmungsmaske und der mikrobiologische Filter werden als Einmalprodukt bei jedem Probanden/Patienten ausgetauscht. (Alternativ können auch autoklavierte Komponenten Verwendung finden.) Auf diese Art wird ausgeschlossen, dass ein Proband/Patient mit Expirationsrückständen eines anderen Probanden/Patienten in Kontakt kommen kann. Um den Einfluss toxischer Substanzen zu verhindern und Bioverträglichkeit zu garantieren, wurden ausschließlich medizinisch zertifizierte Komponenten bzw. medizinisches Halbzeug<sup>8</sup> bei der Konstruktion verwendet, die gemäß dem Hygieneplan der Klinik behandelt (desinfiziert/ersetzt) werden.

## 5.2 Applikatoraufbau

Im folgenden Abschnitt möchte ich den Aufbau und die Funktionsweise des Applikators erläutern. Ziel des Applikators ist es, exakt gemessene Gasvolumina bolusartig zu bestimmten Zeitpunkten der Inspiration in das Atemzugvolumen platzieren zu können. Abbildung 5.1 oben zeigt ein Foto des Gesamtaufbaus, unten ist die stark vereinfachte Funktionsweise des Applikators dargestellt. Die Grundidee des Applikators besteht darin, das polarisierte  $^3\text{He}$ -Gas aus der Transportzelle unmittelbar vor der Verabreichung an den Patienten zunächst in der gewünschten Menge in ein Zwischenspeichervolumen (Beatmungsbeutel) abzufüllen. Dieser besteht aus einem flexiblen, heliumdichten Material. Das eingefüllte  $^3\text{He}$ -Volumen wird über das verdrängte Luftvolumen bestimmt. Durch diese indirekte Messung der Heliummenge umgeht man das Problem, bei der Auswahl des Flussmessers auf mögliche depolarisierende Einflüsse achten zu müssen. Während sich die Administrationseinheit am Kopfende des Patienten in der Tomographenröhre befindet, ist die Glaszelle in einem homogenen Haltefeld außerhalb des Tomographen untergebracht; Abb. 5.1 unten zeigt Fotos der beiden Komponenten. Das homogene Haltefeld (der Flussdichte 0,5 - 1 mT) wird dabei von einem Anti-Helmholtz-Spulenpaar erzeugt, das so eingestellt ist, dass es das Streufeld des Tomographen gerade ausgleicht<sup>9</sup>.

<sup>5</sup>Zur Definition siehe Kap. 4.1.

<sup>6</sup>Bakterien- und Virenrückhalt > 99,99%, näheres siehe Abschnitt 5.5.

<sup>7</sup>Siehe Abschnitt 5.5.1.

<sup>8</sup>Vorgefertigtes Rohmaterial, welches z. B. als Platte, Stange, Rohr o. ä. erhältlich ist. Aus dem diesem können die Bauteile dann gefertigt werden.

<sup>9</sup>In dem ursprünglichen Aufbau von L. Lauer befand sich auch die Glaszelle innerhalb des Tomographen. Dies birgt ein großes Sicherheitsrisiko, ist nachteilig für die Polarimetrie (siehe Kapitel 7) und führt zur Aufmagnetisierung paramagnetischer Zentren innerhalb der Transport-Glaszelle, vgl. [Bor04].

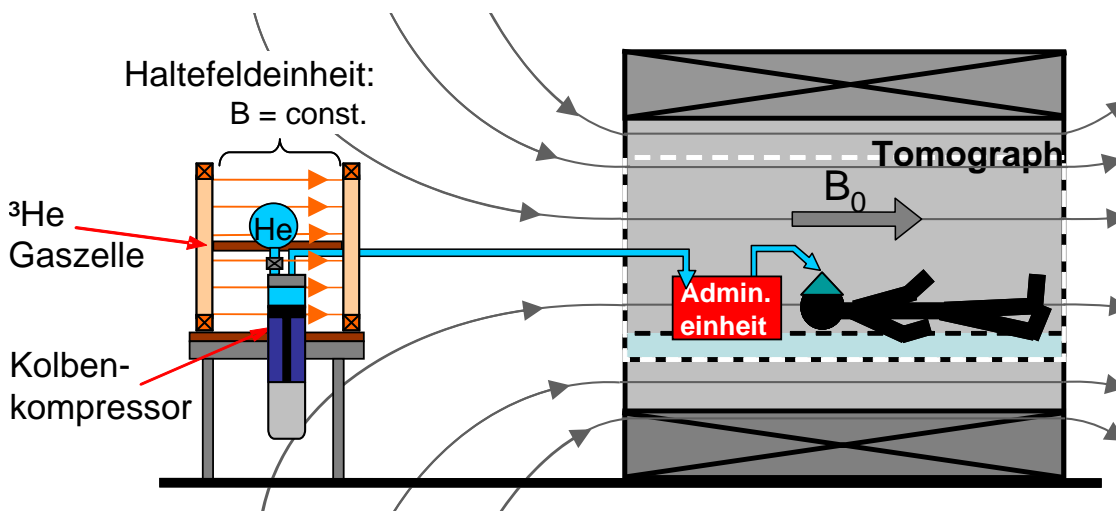
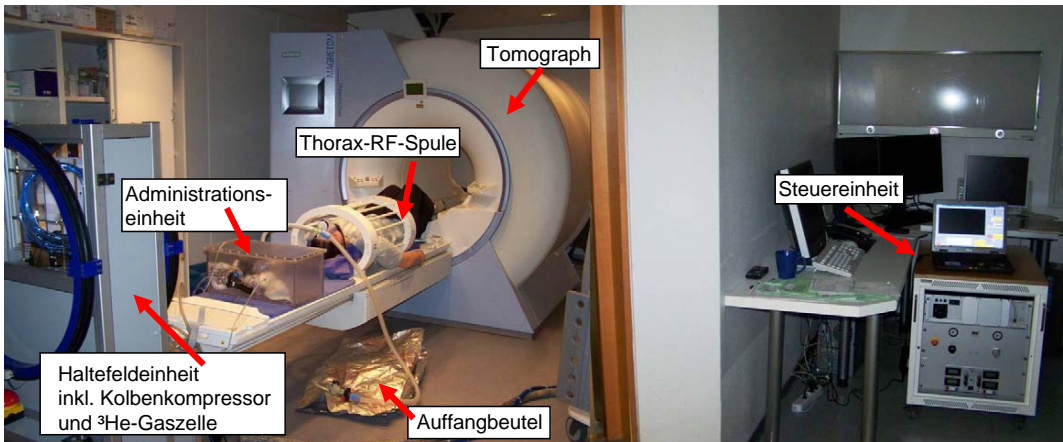


Abbildung 5.1: Foto und Prinzipskizze des Messaufbaus mit dem Applikator  
 Dargestellt ist der Messaufbau des Applikators vor dem Einsatz im Tomographen. Zur besseren Übersicht ist die Steuerung sowie der Auffangbeutel in der Schemazeichnung nicht enthalten. Die Haltefeldeinheit kompensiert lokal das Streufeld des Tomographen. In diesem homogenen Bereich wird die  ${}^3\text{He}$ -Transportzelle sowie ein Kolbenkompressor untergebracht. Dieser ermöglicht mit Hilfe der Steuereinheit die volumengenaue Abfüllung und Bereitstellung des  ${}^3\text{He}$  in die Administrationseinheit, die am Kopfende innerhalb des Tomographen positioniert ist. Von dort inhaliert der Patient/Proband, ebenfalls automatisiert gesteuert, den  ${}^3\text{He}$ -Gasbolus zum zuvor definierten Zeitpunkt.

In diesem Haltefeld ist als Pumpe ein Kolbenkompressor untergebracht, der zum einen der volumengenauen Abfüllung dient und zum anderen das gesamte  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Gas nutzbar macht. Der Applikator ist aus einzelnen Modulen zusammengesetzt, die an verschiedenen Standorten aufgebaut werden, entsprechend ihrer Funktion. Die Einheit besteht dabei aus folgenden Modulen:

- Die **Steuereinheit**, siehe Abb. 5.2: Diese beinhaltet alle magnetischen Komponenten, steuert die Prozesse und verarbeitet die Informationen der Sensoren. Weiterhin beinhaltet die Steuereinheit einen Laptop als Benutzerschnittstelle. Auf diesem werden alle Informationen fortlaufend angezeigt. Über Eingabefelder und einfache Menüführung kann der Benutzer die Applikation steuern und überwachen. Auch die Patientendaten und Vitalparameter werden hier aufgezeichnet und angezeigt (Monitoring). Auch die Glasfaser-LED-Ampel zur Atemkommandogabe wird dort geschaltet, siehe Abb. 5.3.
- Die **Haltefeldeinheit** mit Kolbenkompressor zur volumengenauen Abfüllung: optional kann hier die Polarisation bestimmt werden, siehe Abb. 5.1 und 5.4.
- Die **Administrationseinheit** besteht aus einem Container, der über pneumatische Konnektoren mit der Haltefeld- und Steuereinheit verbunden ist. Er enthält ein Zwischenspeichervolumen, aus dem der Proband/Patient die Gasmischung zum gewünschten Zeitpunkt inhaliert sowie die Sicherheitsventile und Spirometer zum Aufzeichnen der herrschenden Atemflüsse (Abb. 5.1 und auch 5.12).

Diese Module möchte ich nun im Einzelnen weiter vorstellen:

### 5.3 Steuereinheit

Die Steuereinheit regelt die kontrollierte Verabreichung des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ . Dazu definiert der Anwender die gewünschte zu verabreichende Gasmenge. Neben der Bolusgröße des hyperpolarisierten Gases kann optional eine Beimischung einer Menge des Spülgases, z. B.  $\text{N}_2$ , festgelegt werden. Weiterhin kann der Zeitpunkt der Verabreichung definiert werden. Die Steuereinheit regelt dann automatisch alle Ventile, um die gewünschte Gasmenge abzufüllen und das Gas zum gewünschten Zeitpunkt zu applizieren. Alle pneumatischen Ventile und der pneumatische Motor des Kolbenkompressors werden von der Steuereinheit kontrolliert: Dazu werden 10 m lange, pneumatische Versorgungsleitungen, die gebündelt durch die Durchführung vom MR-Bedienraum zur Haltefeldeinheit innerhalb des Tomographenraumes geleitet. Im Tomographenraum können so das Verabreichungsventil sowie pneumatischen Ventile und der pneumatische Antrieb des Kolbenkompressors versorgt und gesteuert werden. Weiterhin können auch die Zuleitungen sowie das Zwischenspeichervolumen kontrolliert mit Stickstoff gespült und evakuiert werden (oder einem anderen nicht paramagnetischem Gas, welches für die Inhalation zulässig ist). Dazu dient ein ebenfalls 10 m langer Schlauch, der zusammen mit den pneumatischen Versorgungsschläuchen gebündelt wurde. Auch dieser Schlauch verbindet die Steuereinheit mit der Haltefeldeinheit, in diesem Falle mit dem Kolbenkompressor<sup>10</sup>. Zur Versorgung des Applikators mit Spülgas ( $\text{N}_2$ ) kann daher einfach eine  $\text{N}_2$ -Druckluftflasche (oder ein  $\text{N}_2$ -Anschluss an der Wand) an die Schnellkupplung der der Steuereinheit konnektiert werden. Hauptbestandteil der Steuereinheit ist das Steuerrack, das sowohl Befehle zur Steuerung der Ventile ausgibt als auch ankommenden Signale der Sensoren erfasst, verarbeitet und an den angeschlossenen Laptop weitergibt.

<sup>10</sup>Anschluss an Ventil 4, wie im folgenden noch besprochen.

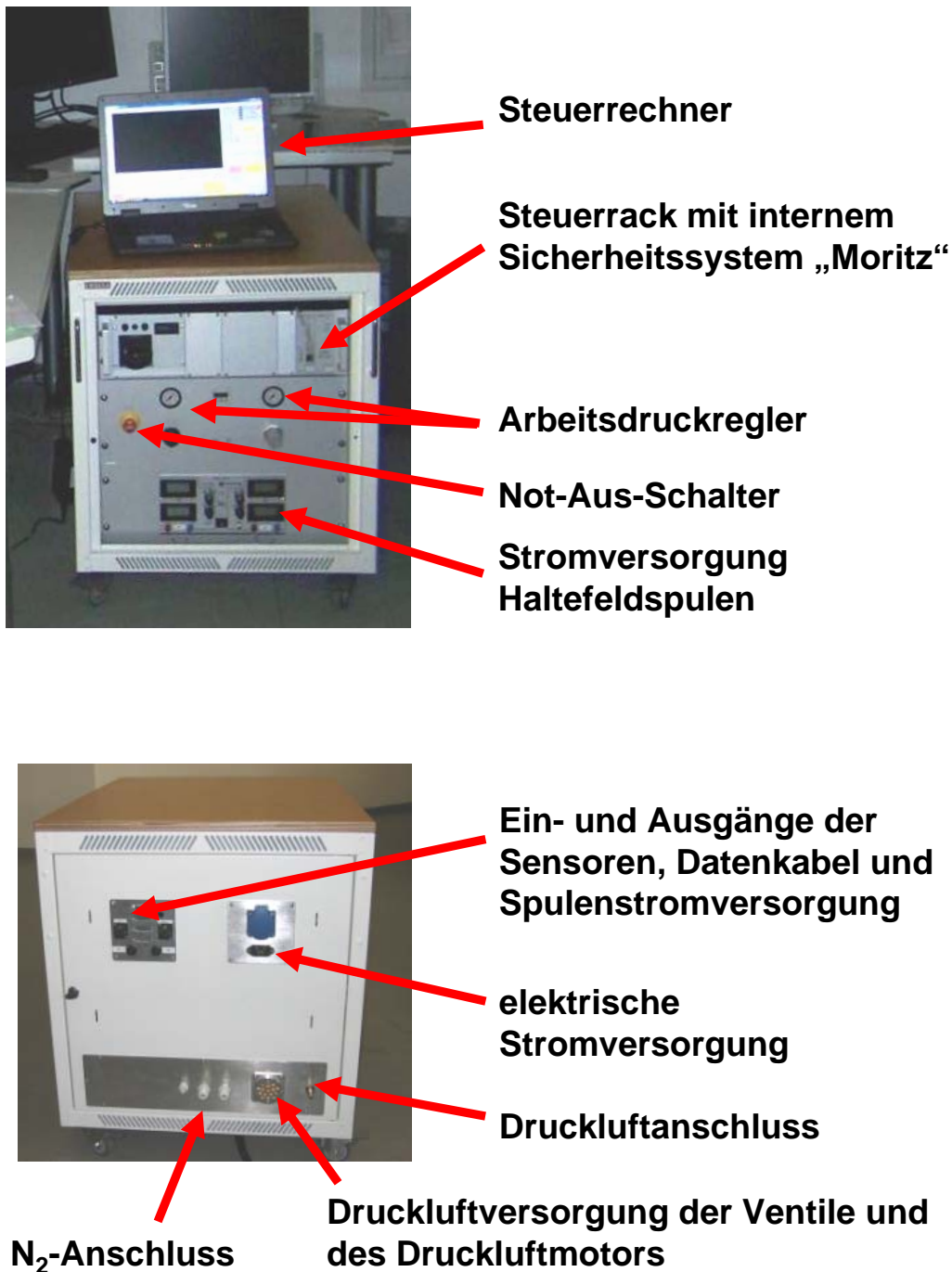


Abbildung 5.2: Steuereinheit mit Steuerrechner

Dargestellt ist die Steuereinheit mit Steuerrechner, die im MR-Bedienraum aufgestellt wird. Auf dem Steuerrechner werden neben den Bedien- und Kontrollelementen der Verabreichung zum Patientenmonitoring die Atemflussparameter des Patienten kontinuierlich angezeigt. In der Steuereinheit ist das interne Sicherheits- und Alarmsystem „Moritz“ der Fa. ic-automation untergebracht. Dieses überwacht den Applikator fortwährend auf fehlerhafte Funktion. Auf der Vorderseite ist zudem ein manueller Not-Aus-Schalter angebracht. Das Foto zeigt weiterhin die elektrischen und pneumatischen Versorgungs- und Verteileranschlüsse.

So wird die Ein- und Ausatmung des Patienten kontinuierlich von den Spirometern gemessen (nähere Informationen zu den Spirometern siehe Abschnitt 5.5.2) und graphisch dargestellt (Patientenmonitoring). Um eine möglichst hohe Volumengenauigkeit zu erhalten, werden beim Start jeder medizinischen Anwendung einmalig die Spirometer mit Hilfe einer Volumenmessung mittels einer Eichpumpe kalibriert, da Temperatur- und Luftdruckunterschiede sonst die Messung verfälschen könnten. Das Softwareprogramm hält hierfür ein Modul bereit. Zum Patientenmonitoring gehört insbesondere auch die Aufzeichnung und Anzeige der eingeatmeten Atemvolumina im Atemzug des  $^3\text{He}$ -Bolus vor und nach dem Bolus. Während der Applikation werden zur besseren Übersichtlichkeit nur die Flusskurven, d.h. Atemfluss- (wenn möglich Inspiration- und Expirationsflusskurve), Füllfluss- und Differenzdruckkurve dargestellt sowie der Druckverlauf in der  $^3\text{He}$ -Gaszelle. Auch Warnsignalelemente z. B. Atemfrequenz, -tiefe außerhalb normaler Bereiche, Gaszelle nicht mehr ausreichend gefüllt, etc. können hier angezeigt werden. Alle Werte werden in einem Log-File abgelegt und stehen für eine anschließende Analyse jederzeit zur Verfügung. Mittels der eingebauten Spirometer besteht weiterhin die Möglichkeit zum Lungenfunktionstest, falls dieser erwünscht wird. Die Verabreichung erfolgt atemsynchronisiert durch die Aufzeichnung und internen Verarbeitung der Atemflussparameter. Der Applikationszeitpunkt kann entweder zu Beginn der Inhalation definiert werden, in diesem Fall öffnet sich das Verabreichungsventil während der Expiration, um direkt zu Beginn der Inhalation das Gas zu verabreichen. Oder die Verabreichung kann zu einem definierten Zeitpunkt nach Start der Inhalation erfolgen. Bei definierten Verabreichungszeitpunkten wird die Schaltverzögerung berücksichtigt und herausgerechnet. Das Schalten des Ventils erfolgt in Echtzeit, um CPU-Verzögerungen des PC auszuschließen. Um in einem unerwarteten Fehlbetrieb die Sicherheit von Proband/Patient und Personal sicherzustellen, sind weiterhin drei Not-Aus-Schalter integriert. Ein virtueller Not-Aus-Schalter ist in der Software-Oberfläche integriert. Ein Hardware-Not-Aus-Schalter befindet sich direkt an der Steuereinheit im Bedienraum. Der andere Hardware-Not-Aus-Schalter befindet sich im Tomographenraum an der Haltefeldeinheit, siehe nächster Abschnitt. Diese Not-Aus-Schalter schalten sofort den Kompressorantrieb ab und stoppen den aktuellen Vorgang in der Software. Zur korrekten Funktionsweise des Applikators müssen alle Sicherheitshinweise der Bedienungsanleitung des Applikators beachtet werden, insbesondere die Hinweise zum Aufstellort. Die Initialisierungsdatei, die beim Starten der Steuersoftware aufgerufen wird, enthält alle sicherheitsnotwendigen Einstellparameter. Sie ist durch Prüfsumme vor Manipulation geschützt und kann nur durch einen Administrator freigegeben werden. Alle Abläufe werden durch die Echtzeit-I/O-Steuerung „Moritz“ der Fa. ic-automation überwacht. Er fungiert als Alarmsystem und legt zusätzlich alle Einträge und Vorgänge in einem Log-File ab. Im Steuerrack können weiterhin verschiedene Drücke für den Kompressorantrieb vor eingestellt werden<sup>11</sup>. Auch die LEDs der Ampelschaltung sind im Steuerrack untergebracht, Abb. 5.3 zeigt die Einkopplung dieser LEDs in die Lichtleiter. Die Ampelschaltung wird zur Atemkommandogabe mittels Lichtleiter (Glasfaserbündel) in den Tomographen geleitet und deren Enden (= Lichtaustrittsstelle) in Sichthöhe des Probanden/Patienten innerhalb des Tomographen angebracht. Eine detaillierte Beschreibung der Atemkommandogabe befindet sich im Abschnitt 5.6. In der Benutzeroberfläche des Menüs ist eine virtuelle Statusanzeige dieser LEDs integriert, um diese auch dem Anwender sichtbar zu machen, vgl. auch Abb. 5.16. In der Steuereinheit ist weiterhin das Netzteil zur Stromversorgung der Haltefeldeinheit untergebracht, welche im nächsten Abschnitt weiter vorgestellt wird.

---

<sup>11</sup>Siehe nächster Abschnitt 5.4.2.

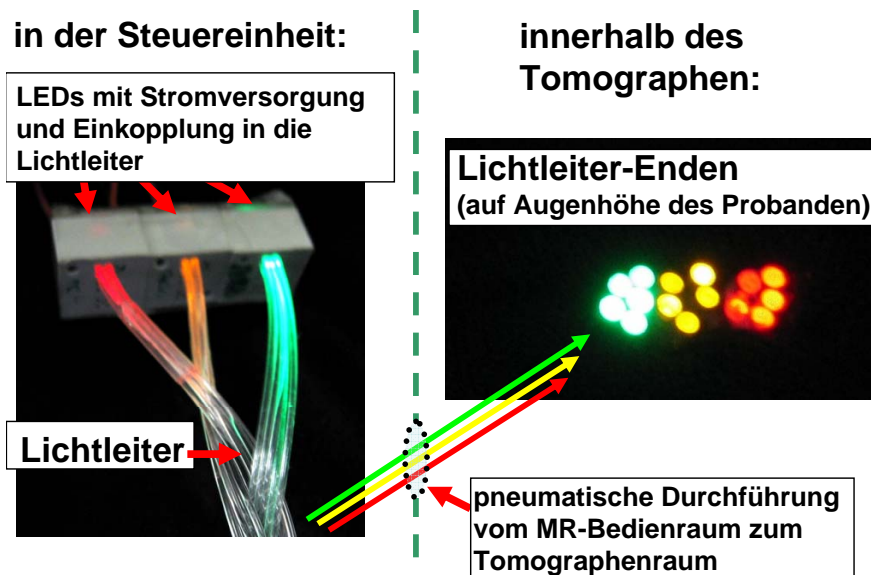


Abbildung 5.3: Glasfaser-LED-Ampelschaltung zur Atemkommandogabe innerhalb des Tomographen

Dargestellt ist links die Einkopplung des LED-Lichts in die Glasfaser-Lichtleiter innerhalb der Steuereinheit. Für das Foto wurden dabei manuell alle 3 LEDs gleichzeitig eingeschaltet. Dieser Zustand wird im laufenden Betrieb niemals erreicht, da dann nur jeweils eine einzige LED leuchtet. Die miteinander verflochtenen Lichtleiter werden von der Steuereinheit im MR-Bedienraum durch die pneumatische Durchführung zum Tomographen geführt. Die Enden der Lichtleiter in b) sind in Sichthöhe des Probanden/Patienten innerhalb des Tomographen angebracht. Auf diese Weise ist eine direkte, softwaregesteuerte Atemkommandogabe möglich. Der Anwender sieht auf der Benutzeroberfläche der Software-Steuerung ein virtuelles Abbild der Ampel, in dem der jeweils entsprechende Zustand (rot, gelb, grün) angezeigt wird. Eine detaillierte Beschreibung der Atemkommandogabe befindet sich im Abschnitt 5.6.

## 5.4 Haltefeldeinheit

Die Haltefeldeinheit ist im Tomographenraum untergebracht, wodurch einige Einschränkungen entstehen: Da ferromagnetische Materialien im hohen magnetischen Gradientenfeld eine Kraft in Richtung größerer magnetischer Feldstärke erfahren, stellen diese somit eine Gefahr für den Patienten und das Personal dar. Zudem erzeugen sie Magnetfeldinhomogenitäten, die die Bildgebung stören und zu Artefakten führen können. Diese Materialien dürfen daher sowohl aus Gründen der Sicherheitstechnik als auch der Bildgebung unter keinen Umständen in der Nähe des Tomographen verwendet werden. Daher finden hier hauptsächlich pneumatische Komponenten Anwendung. Die pneumatischen Ventile des Kompressors werden mit Hilfe der im Steuerrack untergebrachten Magnetventile geschaltet. Auch alle Komponenten des Kompressors sind pneumatisch betrieben. Alle elektrischen Kabel<sup>12</sup> sind mit Hilfe eines Massegeflechts abgeschirmt und an der Schirmung des Tomographenraums geerdet, um hochfrequente Störsignale zu vermeiden<sup>13</sup>.

<sup>12</sup>D. h. die Kabel der Stromzuführung der Haltefeldspulen sowie das nicht zu vermeidende signalführende Kabel des Drucksensors zusammen mit den MR-kompatiblen Spirometerkabeln der Administrationseinheit.

<sup>13</sup>Messungen des erreichten noise-level sind in Kap. 8.3 dargestellt.



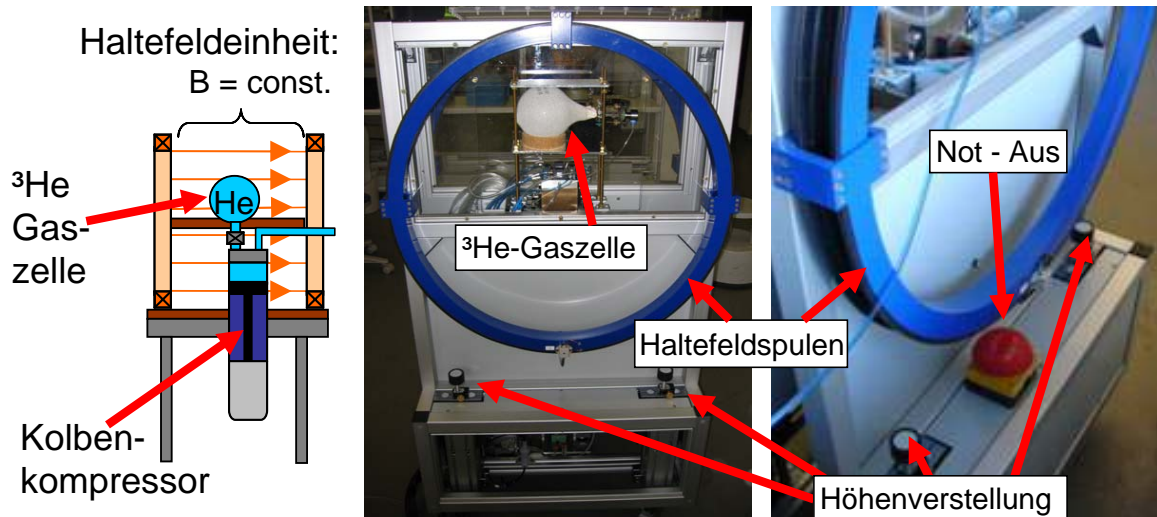


Abbildung 5.4: Haltefeldseinheit

Dargestellt sind neben einer schematischen Darstellung die Vorder- und Rückseite der Haltefeldseinheit. Im homogenen Bereich sind die  $^3\text{He}$ -Gaszelle sowie das Hubvolumen des Kolbenkompressors untergebracht. Durch die Höhenverstellung der Haltefeldseinheit kann diese auf die Bohrungshöhe des Tomographen justiert werden. Zur Betriebssicherheit ist auch hier ein Not-Aus-Schalter montiert.

#### 5.4.1 Transportzelle und Haltefeldspulen

Das hyperpolarisierte Gas wird in relaxationsarmen 1,1-Liter-Glasbehältern geliefert. Zur Lagerung muss das Gas in einem homogenen Magnetfeld untergebracht werden, um die Polarisation so gut als möglich zu erhalten. Zu diesem Zweck wird das Streufeld des Tomographen mittels zweier Spulen kompensiert, welche in ca. 3 m Abstand zum Tomographen aufgestellt werden, siehe Abb. 5.1. Um das Streufeld optimal auszugleichen, muss dieses zunächst ausgemessen und die optimale Konfiguration für die Position des Spulenpaares sowie die beiden Spulenströme (z. B. mit Hilfe einer Simulation) ermittelt werden. Die entsprechenden Simulationen und Messungen sind in Kapitel 6 zu finden<sup>14</sup>. Da die Streufeldkompensation positionsabhängig ist, sind am Rollwagen der Spulenhaltung zwei Metallstifte als Justierhilfe angebracht. Im Tomographenraum sollte eine entsprechende Bodenmarkierung angebracht werden. In Abb. 5.4 sind Vorder- und Rückseite des Haltefeldes dargestellt.

<sup>14</sup>In der klinischen Studie am Tomograph Magnetom Siemens Sonata wurde innerhalb des Zellenvolumens eine relative Homogenität von  $10^{-2}$  erreicht. Dies führt zu einer  $T_1$ -Zeit von ca. 7 h bei 2,7 bar, was für die Dauer der klinischen Anwendung (ca. 1 - 2 h) völlig ausreichend ist.

### 5.4.2 Kolbenkompressor

Neben der Gasvorratszelle ist innerhalb des homogenen Haltefeldes auch der Kolbenkompressor zum volumengenauen Abfüllen des Gases untergebracht: Es handelt sich hierbei um einen Pistonkompressor mit variablem Hub. So kann nach Messung des  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Zellendruckes reproduzierbar das Volumen mit hoher Genauigkeit abgefüllt werden. Da sich die einzelnen Versuchspersonen individuell stark unterscheiden können, ist eine Genauigkeit für die Volumen- und Druckmessung von 2 - 4 % angemessen und ausreichend<sup>15</sup>. Zudem ist selbst durch die niemals exakt gleichen physischen Voraussetzungen einer einzelnen Versuchsperson zu verschiedenen Messzeitpunkten die Reproduzierbarkeit der Messungen eingeschränkt. Die Volumengenauigkeit unter Spontanatmung bezieht sich auf die Bereitstellung des korrekten Volumens (innerhalb der oben genannten Grenzen). Da der Applikator bei Spontanatmung des Probanden/Patienten dessen Atmung nicht beeinflussen soll, kann auch die Atemtiefe nicht vorgegeben werden. Es ist daher durchaus möglich, dass der Proband/Patient nicht die gesamte bereitgestellte Gasmenge einatmet. Eine Abweichung wird jedoch von den Spirometern aufgezeichnet, und das tatsächlich eingeatmete Volumen kann ausgegeben werden. Dies wird in Abschnitt 5.5.2 näher erläutert.

Zunächst möchte ich das Abfüllen des Gases sowie den Kolbenkompressor detailliert vorstellen. Polarisationsverluste innerhalb des  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Volumens treten durch Magnetfeldgradienten, Dipol-Dipol-Wechselwirkung der Atome untereinander, durch Wandstöße und durch Kontakt mit Sauerstoff auf, siehe Kapitel 3.2. Die Homogenität des Haltefeldes bewirkt eine  $T_1$ -Zeit von ca.  $T_1^{grad} = (7,21 \pm 3,24)\text{h} \cdot \frac{\text{p}}{1\text{bar}}$ , siehe Kapitel 6.1. Die Dipol-Dipol-Wechselwirkung ist im Vergleich zu dem Einfluss durch Wandstöße und Sauerstoffkontakt zu vernachlässigen. Um den Einfluss von Wandstößen zu minimieren und so eine möglichst vollständige Polarisationserhaltung zu garantieren, wurde der Kompressorkopf aus Titan gefertigt. Titan zählt zu den paramagnetischen Metallen. Im Vergleich zu anderen nicht ferromagnetischen Metallen bringt es die erforderliche Reinheit<sup>16</sup> und Festigkeit<sup>17</sup> mit sich.

Der Kolbenkompressor, siehe Abb. 5.5 und ?? besteht im Wesentlichen aus drei Komponenten:

- dem Kompressorkopf mit der Gasverteilung,
- dem Kompressorgehäuse und
- der Kolbenstange (dem Kompressorantrieb).

Diese Komponenten sind in dem Kompressorgestell mit den Magnetfeldspulen fixiert. In dem Kompressorgehäuse läuft der Kompressorkolben, der von einem Hubzylinder angetrieben wird. Eine erhebliche Relaxationsquelle stellt insbesondere der Luftsauerstoff der Atmosphäre dar<sup>18</sup>. Folglich müssen alle Bereiche, durch die das  ${}^3\vec{\text{He}}$  strömt, möglichst frei von

<sup>15</sup>Messungen zur Reproduzierbarkeit werden in Kapitel 8.4 vorgestellt.

<sup>16</sup>Notwendig für geringe Relaxation und hohe Bioverträglichkeit.

<sup>17</sup>Benötigt für die hohe mechanische Belastung der Teile.

<sup>18</sup>Bei einem Sauerstoff-Partialdruck von 150 mbar (normale Umgebungsluft) ergibt sich für  ${}^3\vec{\text{He}}$  nach [Saa95] eine Relaxationszeit von ca. 15 Sekunden, siehe Kap. 3.2.3.

Sauerstoff sein. Ein Spülen der Leitungen mit Stickstoff (oder einem anderem medizinisch geeigneten nicht-paramagnetischem Gas) ist daher unbedingt erforderlich. Der Kompressor-Kolben wurde aus diesem Grund mit einem zusätzlichen Volumen konstruiert, siehe Schemazeichnung 5.5: Zwischen dem eigentlichen Hubvolumen und dem Umgebungsdruck auf der Antriebsseite befindet sich ein Zwischenspeichervolumen, welches mit  $N_2$  gespült wird. Dies soll eine Relaxation durch den paramagnetischen Sauerstoff von Umgebungsluft minimieren. Das Kompressorgehäuse hat einen Durchmesser von 70 mm. Die Kolbenstange mit Dichtungen kann einen Hub von 150 mm zurücklegen. Damit ergibt sich ein max. Volumen von 570 ml. Das Kompressorgehäuse besteht aus Rotguss. Die gehobene Innenfläche des Kompressors wurde mit einer hartverchromten Schicht der Oberflächenrauigkeit  $0,1 - 0,4 \mu\text{m}$  gefertigt, um eine optimale Dichtwirkung der Kolbendichtungen zu erzielen und einen vorzeitigen Verschleiß der Dichtungen zu vermeiden. Der vordere Teil des Kompressor-Kolbens kommt beim Füllen mit  ${}^3\overline{\text{He}}$  in Kontakt, daher wurde auch dieser aus unmagnetischen Titan Grate II gefertigt. Der Kolben wird mittels Stütz- und Gleitringen im Kompressorgehäuse geführt. Die Dichtelemente aus UHMW-PE wurden mittels zweigeteilten Tellern auf beiden Seiten des Kolbens eingebaut, um eine Dehnung der Dichtung zu vermeiden. Der Hubzylinder besitzt (bei 6 bar) eine Kraft von 1750 N. Damit kann das Gas im Kolbenkompressor auf einen max. Druck von ca. 4,5 bar komprimiert werden. Am Ausgang von Ventil 1, d. h. der  $N_2$ -Spülung für die Leitungen und das Zwischenspeichervolumen, ist ein 1,5 m langer Schlauch angebracht. Dieser verhindert das Eindringen von Umgebungsluft durch Diffusion in den Kompressor. Der Hubzylinder selbst ist unmagnetisch. Um das Material nicht unnötig zu belasten, erfolgen Hub und Schub des Hubzylinders mit verschiedenen Drücken. Dabei wird der Druck beim Komprimieren des Gases über einen elektropneumatischen Regler mit Hilfe der Software eingestellt. Die Ventile zum Schalten des Hubes sitzen im Steuerrack. Der Regler wird mit 0 - 5 V angesteuert. Es wird ein analoger Eingang der Steuerung (5 V) benötigt, um den eingestellten Druck zu kontrollieren. Der Druck zum Vergrößern des Kompressorvolumens kann über einen manuellen Druckregler mit Anzeige an der Steuereinheit eingestellt werden, siehe Abb. 5.2. Prinzipiell ist aber auch ein Port vorgesehen, so dass dies auch elektronisch geregelt werden könnte. Die Hubeinstellung erfolgt über unmagnetische Linearführungen mit einem Spindeltrieb der Steigung 4 mm. Der Spindeltrieb wird mit einem pneumatischen Schrittmotor angetrieben. Mit 3 s pro Umdrehung ist dieser im Vergleich zu elektromagnetischen Schrittmotoren sehr langsam, dafür jedoch absolut unmagnetisch und somit für den Einsatz im Tomographenraum völlig unbedenklich. Das Positionieren der Endlagen ist dabei zeitlich unkritisch, da dies vor dem eigentlichen Abfüllvorgang<sup>19</sup> stattfindet. Die Endlagen des Hubzylinders und der Linearführung werden über jeweils zwei Gabellichtschranken detektiert. Der Signalabgriff für die Sensoren der Hubeinstellung und der Drucksensoren sitzt direkt am Druckluftmotor. Die Signale werden am Boden des Gestells geschirmt herausgeführt und enden in einem Sub-D-Stecker, der an der Rückseite der Steuereinheit konnektiert wird.

<sup>19</sup>Der eigentliche Abfüllvorgang wird durch den pneumatischen Hub des Kolbenkompressors ausgelöst. Dieser Vorgang ist arbeitsdruckabhängig und dauert bei einer typischen Druckluftversorgung von ca. 4 bar  $\ll$  0,5 s.

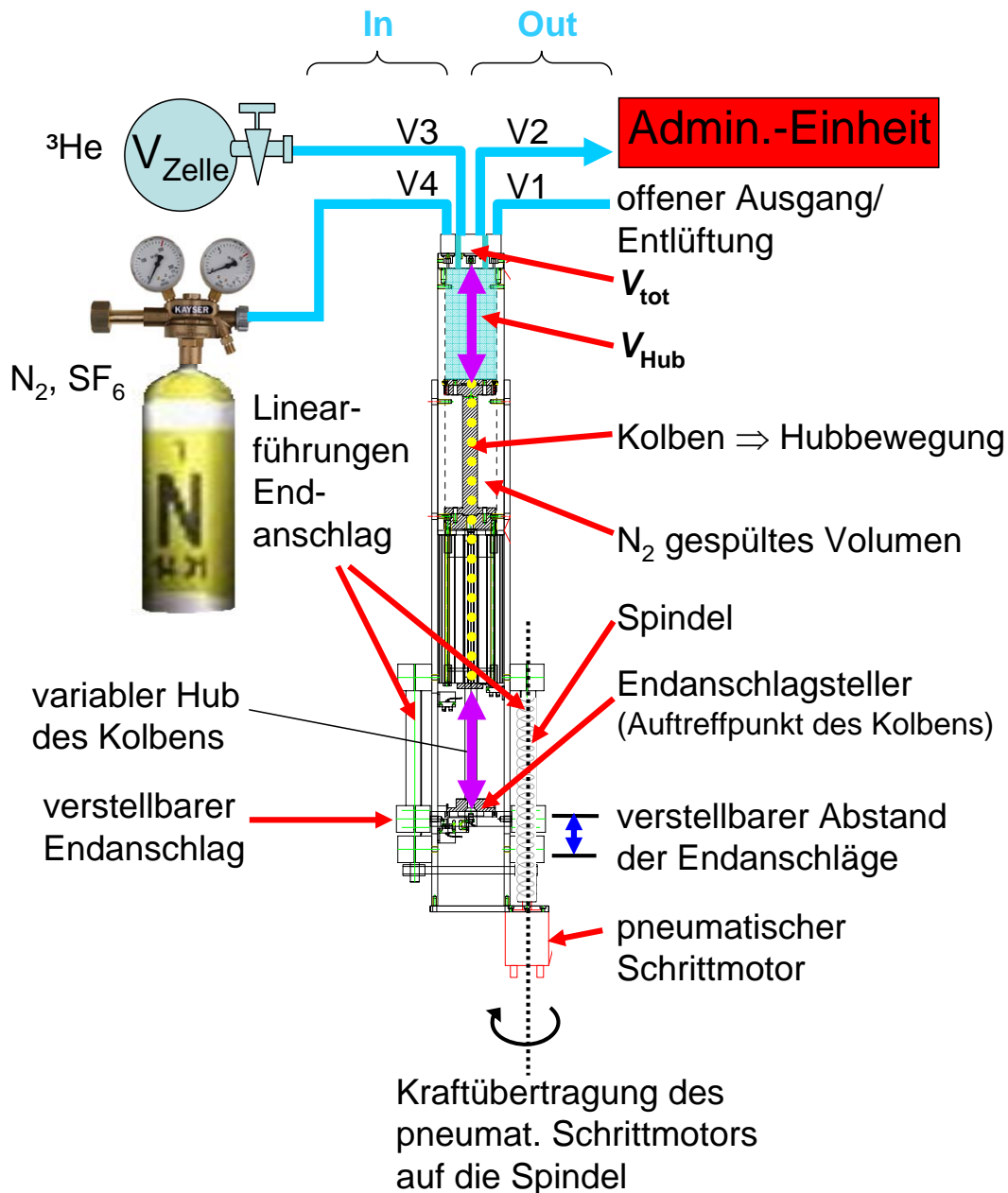


Abbildung 5.5: Volumenabfüllung mittels Kolbenkompressor

Dargestellt ist der Aufbau und Anschluss des Kolbenkompressors. Durch einen beweglichen Kolben (durch gelb gepunktete Linie hervorgehoben) und die Ansteuerung der entsprechenden Ventile können die Gase aus dem Einlass kontrolliert vom Hubvolumen in die Ausgänge gepumpt werden (dieser Abschnitt ist in Abb. 5.6 vergrößert dargestellt, zur Ablaufreihenfolge siehe fließender Text). Hinter dem eigentlichen Hubvolumen ist ein 2. abgeschlossenes Volumen konzipiert, welches (kontinuierlich oder gepulst) mit  $\text{N}_2$  gespült werden kann, um auch das Eindringen geringster Menge von  $\text{O}_2$  durch die Dichtungen ins Hubvolumen auszuschließen. Eine Besonderheit des Kolbenkompressors ist der variable Hub. Dazu wird durch einen pneumatischen Schrittmotor der Anschlagsteller für den Kolben bewegt. Diese Endanschlagsposition wird durch zwei Linearführungen realisiert. In einer der beiden Führungen ist eine Spindel enthalten, auf die kontrolliert der Kraftübertrag des pneumatischen Schrittmotors erfolgt, bis die gewünschte Position (für das erforderliche Hubvolumen) erreicht ist. Die 2. Führung dient der horizontalen Stabilisation. Die resultierende Bewegung durch den pneumatischen Motor ist durch einen dunkelblauen Doppelpfeil gekennzeichnet. Violette Doppelpfeile symbolisieren die durch Druckluft gesteuerte resultierende Hubbewegung des Kolbens.

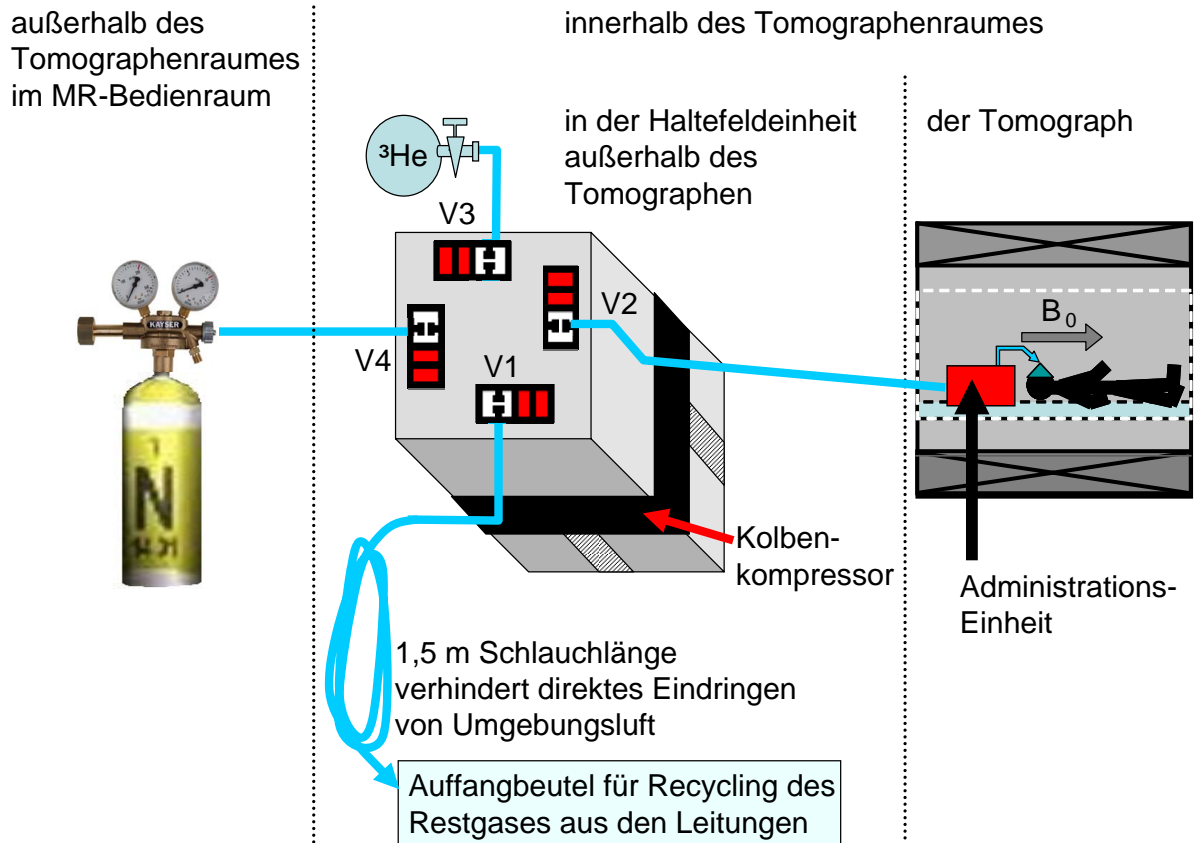


Abbildung 5.6: Anschlüsse am Kolbenkompressorkopf

Dargestellt sind die Ein- und Ausgänge am Kopf des Kolbenkompressors mit den vier pneumatischen Ventilen („LVA10-01-B“ der Firma SMC Pneumatic GmbH) nach ihrer Funktion als V1 - V4 bezeichnet: V1 dient dabei als offener Auslass zum Ablassen von Überdruck. Um ein Eindringen von Umgebungsluft nach Druckausgleich zu vermeiden, ist im Anschluss an das Ventil ein 1,5 m langer Schlauch angeschlossen. Über den Ausgang V2 kann der Inhalt des Kolbenkompressors zur anschließenden Verabreichung in die Administrationseinheit befördert werden. Gefüllt wird der Kolbenkompressor über das Ventil V3 mit  $^3\text{He}$  bzw. durch das Ventil V4 mit  $\text{N}_2$  (welches auch zum Spülen der Leitungen verwendet wird, alternativ  $\text{SF}_6$ ,  $\text{Xe}$ ). Die beiden Gase werden jeweils separat abgefüllt und in die Administrationseinheit geleitet. Einzelheiten zur volumengenauen Abfüllung, siehe Abschnitt 5.4.3.

Im Kompressorkopf sind vier Ventile des Typs „LVA10-01-B“ der Firma SMC Pneumatic GmbH enthalten. Diese sind für die Reinraumtechnik entwickelt (High Purity Chemical Valves) und aus PPS/PTFE gefertigt. Eine Ausgasung toxischer oder unverträglicher Substanzen ist ausgeschlossen. Das Ventil ist demnach bei Inhalation bioverträglich. Hinter dem Ventil werden Kunststoffanschlüsse mit Schlauchtülle eingeschraubt: Es werden dabei med. zertifizierte (USP Class VI) Konnektoren aus natürlichem Polypropylen der Firma Value-Plastics verwendet. Als Schläuche habe ich Tygon Medizinschläuche des Typs S-50-HL der Firma Liquid-scan mit einer Wandstärke von 1,6 mm verwendet<sup>20</sup>. Je nach Ort der Anwendung kamen verschiedene Schlauchdurchmesser zum Einsatz: 1,6 mm (für die Ventilsteuerungszuleitungen), 2,4 mm (für die  $^3\text{He}$ -Leitung) sowie 4,0 mm (für die Stickstoffleitungen, sowie den Druckluftanschluss). Den Ventilen sind folgende Funktionen zugeordnet, siehe dazu auch Abb. 5.5 und vergrößert in 5.6:

- Ventil 1 wurde zunächst nur als Ausgang zur Umgebungsluft und somit als Atmosphärendruckausgleich konzipiert. Dieser Ausgang ermöglicht jedoch auch den Anschluss an einen zusätzlichen Recyclingsbehälter, um Restgas in den Leitungen und im Zwischenspeichervolumen beim Spülen und Evakuieren aufzufangen. Wird ein Recyclingsbeutel angeschlossen, so ist darauf zu achten, dass in diesem Atmosphärendruck herrscht und kein Überdruck aufgebaut wird. Das Gas muss weiterhin durch diesen Ausgang entweichen können und darf nicht in überhöhtem Maß zurückströmen. Aufgrund des Druckgefälles (V1 wird niemals bei Unterdruck im Kolbenkompressor geöffnet) wird V1 nur als Ausgang verwendet. Um ein Rückströmen des Gases durch Diffusion zu verhindern, wurde eine Schlauchlänge von 1,5 m angebracht. Zunächst war hier ein PEEP-Ventil vorgesehen, genaue Beschreibung siehe Abschnitt 5.5.1. Dies dient dazu, einen ganz leichten Restdruck oberhalb 1 bar zu erhalten und so ein Einströmen von Umgebungsluft in den Kolbenkompressor zu verhindern. Dazu wird ein Übergang von 1/8" auf das PEEP-Ventil (22 mm Außendurchmesser, konisch) benötigt. Da dies jedoch das Anbringen eines Auffangbeutels zum Recyclen des Restgases aus den Leitungen erschwert, und der 1,5 m lange Schlauch bereits die Anforderungen erfüllt, wurde von dieser Idee Abstand genommen.
- Ventil 2 führt zur Administrationseinheit und befüllt das Zwischenspeichervolumen aus dem der Proband/Patient das hyperpolarisierte Gas/Gasmischung bei Atmosphärendruck inhaliert. Dazu wird der Kolbenkompressor zuvor mit der korrekten Gasmenge befüllt (siehe Beschreibung Ventil 3 und 4). Danach wird das Ventil 2 geöffnet und der Kolben nach oben gefahren. Das Gas wird über eine dünne Zuleitung (Durchmesser 2,4 mm, Länge 3 m) in Bohrungshöhe des Tomographen in das Zwischenspeichervolumen<sup>21</sup> gepresst.
- Ventil 3 stellt die Verbindung zur  $^3\text{He}$ -Glaszelle dar. Die Glaszelle selbst hat noch einen eigenen Hahn zum Verschließen der Zelle. Im Kompressorkopf ist ein Drucksensor integriert. Dieser misst vor dem Füllvorgang den Heliumdruck in der Glaszelle. Entsprechend diesem Druck wird das Hubvolumen berechnet, welches zum eingestellten Verabreichungsvolumen benötigt wird.

<sup>20</sup>Diese Schlauchart wird auch als Zuführungsleitung beim Tedlarbag verwendet.

<sup>21</sup>Beatmungsbeutel aus Chloropren der Firma Draeger, Volumen 0,5 bzw. 1 Liter.

### 5.4.3 Berechnung des Hubvolumens bei Verwendung von Ventil 3

Das benötigte Hubvolumen des Kolbenkompressors kann dabei wie folgt bestimmt werden:

$$p_{Zelle_0} \cdot V_{Zelle} = p_{Zelle_1} \cdot (V_{Zelle} + V_{Hub} + V_{tot}), \quad (5.1)$$

wobei  $p_{Zelle_0}$  den ursprünglichen Druck in der Gasvorratszelle beschreibt,  $p_{Zelle_1}$  den Druck nach dem Druckausgleich in der Gasvorratszelle und des Kolbenkompressors.  $V_{Zelle}$  ist das Volumen der Gasvorratszelle,  $V_{Hub}$  das Volumen des Kolbens (abhängig von dessen Hub) und  $V_{tot}$  das Totvolumen im Kompressorkopf. Bei der Entnahme gilt ( $p_{Entnahme} \approx 1 \text{ bar}$ )<sup>22</sup>:

$$p_{Zelle_1} \cdot (V_{Hub} + V_{tot}) = 1 \text{ bar} \cdot (V_{tot} + V_{Soll}), \quad (5.2)$$

hierbei bezeichnet  $V_{Soll}$  das zu verabreichende Sollvolumen. Das Hubvolumen des Kolbenkompressors ergibt sich zu:

$$V_{Hub} = \frac{1 \text{ bar} \cdot V_{Zelle} \cdot (V_{Soll} + V_{tot})}{p_{Zelle_0} \cdot V_{Zelle} - 1 \text{ bar} \cdot (V_{Soll} + V_{tot})} - V_{tot} = V_{Zelle} \cdot \left( -1 + \frac{1}{1 - \frac{1 \text{ bar} \cdot (V_{Soll} + V_{tot})}{p_{Zelle_0} \cdot V_{Zelle}}} \right) - V_{tot}. \quad (5.3)$$

Beim mehrmaligen Füllen (der Anzahl  $n$ ) des Kompressorkolbens mit gleichem Kolbenhub ergibt sich diese Formel zu:

$$V_{Hub} = V_{Zelle} \cdot \left( -1 + \frac{1}{\sqrt[n]{1 - \frac{1 \text{ bar} \cdot (V_{Soll} + n \cdot V_{tot})}{p_{Zelle_0} \cdot V_{Zelle}}}} \right) - V_{tot}. \quad (5.4)$$

Als Totvolumen wurde ein Volumen von  $V_{tot} = 3,7 \pm 0,1 \text{ ml}$  ermittelt (siehe Kapitel 8.4.2).

Das Volumen der verwendeten Glaszellen vom Typ GE180 beträgt  $1,135 \pm 0,015 \text{ ml}$ .

Das erforderliche Hubvolumen wird mit Hilfe der pneumatisch verstellbaren Endlage realisiert. Nachdem der Spindeltrieb den Endanschlag in die nötige Position gebracht hat, wird der Kolben pneumatisch nach unten gepresst und das Ventil 3 geöffnet. Nach dem Druckausgleich wird Ventil 3 geschlossen, und das Gas steht zum Abfüllen in die Administrationseinheit (über Ventil 2) zur Verfügung.

- Ventil 4 regelt die Zufuhr von Stickstoff (bzw. ggf. eines anderen paramagnetischen medizinisch inhalierbaren Gases) zur Beimischung<sup>23</sup>. Dazu wird der Hubzylinder direkt auf das gewünschte Volumen (in der im Kapitel 9 vorgestellten Studie z. B. 300 ml) gebracht. Die Endanschlagsposition, d. h. der Hub des Kompressors, ergibt sich aus dem Sollvolumen durch Division mit der Querschnittsfläche  $\frac{\pi}{4} \cdot (7 \text{ cm})^2$ . Der Stickstoff wird dann durch Öffnen von Ventil 4 mit Überdruck in den Hubzylinder eingefüllt. Im Anschluss daran wird Ventil 1 geöffnet und der überschüssige Druck abgelassen, bis der Druck im Kompressorkopf 1 bar beträgt. Das Einströmen von Umgebungsluft in den Kolbenkompressor wird durch einen ausreichend langen Schlauch (Länge 1,5 m) hinter dem Ventil 1 verhindert, siehe Abb. 5.6.

<sup>22</sup>Etwa 10 - 20 mbar höher als der aktuelle Luftdruck.

<sup>23</sup>Das Beimischen von anderen Gasen kann einerseits zur Variation des *ADC* dienen, andererseits verringert sich dadurch die Menge des nicht-inhalierbaren  $^3\text{He}$ , da das Zwischenspeichervolumen nie völlig leer gesaugt werden kann. Um dies zu erreichen, müsste es zu einer kurzzeitigen Atemblockade kommen, die aus Sicherheitsgründen nicht zulässig ist.

## 5.5 Administrationseinheit und Patientenschnittstelle

### 5.5.1 Beschreibung der verwendeten Sicherheitsventile

Bevor ich die Funktionsweise der letzten Komponente des Applikators, die Administrationseinheit, näher beschreibe, möchte ich auf einige grundlegende Sicherheitsanforderungen eingehen: In keinem Schaltzustand oder -zwischenzustand der Ventile darf es zu einer Blockade des Atemluftstroms oder zu Druckspitzen kommen, um Erstickungszustände oder Barotraumen innerhalb der Lunge auszuschließen. Dieser funktionellen Anforderung wurde bei der Auswahl und Anordnung der Ventile und der Luftführung Rechnung getragen. Zudem sollte ein möglichst geringer Strömungswiderstand in den Leitungen und Ventilen herrschen, damit der Applikator unter Spontanatmung sowohl bei gesunden Probanden als auch Patienten mit eventuell eingeschränkter Lungenfunktion eingesetzt werden kann. Bereits bei geringer Atemanstrengung müssen ausreichend große Volumenströme erreicht werden. Dies wurde bei den Schlauchdurchmessern und Ventildurchlässen berücksichtigt. Um auch die Untersuchung schwerkranker Patienten zu ermöglichen, die auf künstliche Beatmung angewiesen sind, sollte der Einsatz des Applikators sowohl druckunterstützte Spontanatmung als auch druck- bzw. volumenkontrollierte Beatmung erlauben. Wird ein Beatmungsgerät eingesetzt, muss unbedingt auf MR-Kompatibilität geachtet werden.

Zunächst möchte ich die Funktion verschiedener Ventile vorstellen, die innerhalb der Administrationseinheit eingesetzt werden. Es handelt sich dabei um in der Anästhesie gebräuchliche Ventile. Ein großer Vorteil liegt darin, dass diese Ventile für die Inhalation vorgesehen und somit zertifiziert sind. Sie weisen daher eine entsprechende Bioverträglichkeit auf. Weiterhin wurde durch den Hersteller dieser Ventile eine eigene Risikobewertung vorgenommen, so dass eine Patientengefährdung durch Versagen dieser Ventile ausgeschlossen werden kann.

#### **Patientenventil (2-Membranventil zur Separation der Inspiration und Expiration)**

Beim Patientenventil handelt es sich um ein T-Ventil, in welches zwei Membrane eingebaut sind. Es dient dem Zweck, die Ein- und Ausatemwege zu separieren. Somit wird Expirationsluft nicht erneut inspiriert, was entscheidend zur Hygiene beiträgt. Diese Funktion wird durch die beiden eingebauten Membrane und den Wechsel zwischen Unter- und Überdruck bei In- und Expiration in der Luftleitung realisiert. Durch den entstehenden Unterdruck im Ventil während der Inspiration wird die Membran des Ausatemzweiges (in der Schemazeichnung 5.7 mit B gekennzeichnet) angesaugt und verschließt diesen Zweig. Der Patient/Proband atmet folglich durch den Inspirationszweig (A) ein. Ähnlich funktioniert dieses Prinzip auch bei der Ausatmung, siehe Abb. 5.7 rechts unten: Durch den bei der Ausatmung herrschenden Überdruck verschließt die zweite Membran den Luftweg (A), während der Sog auf die Membran in Luftweg (B) aufhört und der Luftweg geöffnet wird. Die Expirationsluft entweicht durch den Weg B. Somit werden Inspirationsweg und Expirationsweg strikt separiert.



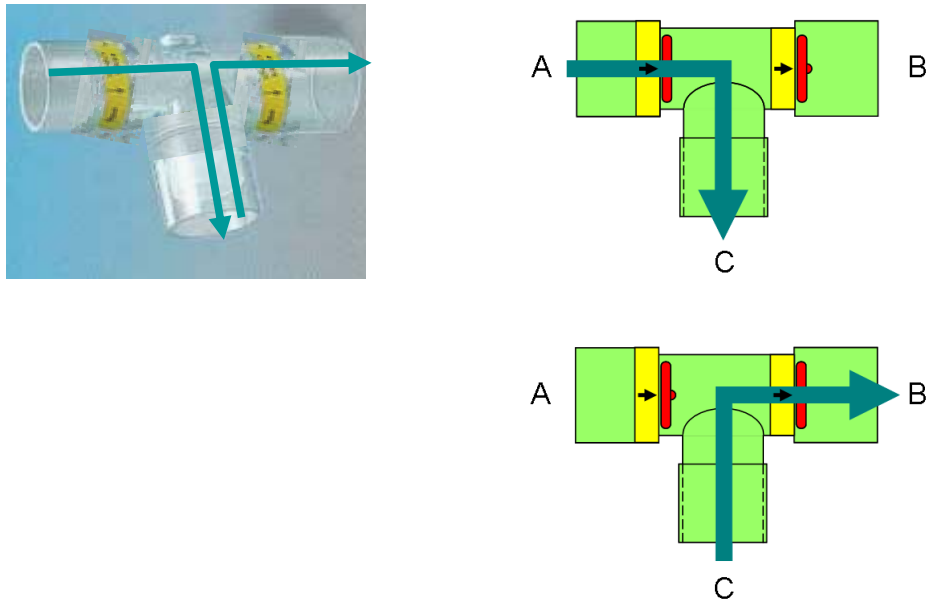


Abbildung 5.7: Foto und Schemazeichnung eines Patientenventils  
 Dargestellt links ein Foto mit eingezeichneten Luftwegen, rechts die Schemata zur Erklärung der Funktionsweise eines Patientenventils. Dabei steuern die Druckunterschiede von In- und Expiration an den beiden Membranen die Luftführung im Patientenventil.

Dieses Ventil ist preisgünstig als Einmalartikel erhältlich (zum Beispiel der Firma: B+P Beatmungs-Produkte GmbH, „T-Stück mit 2 Einweg-Ventilen Einwegventil – Einwegventil – 22M/15F T-Piece“, siehe Abb. 5.7 links). Alternativ kann das „Einmembran-Patientenventil“ der Firma Ambu als autoklavierbarer Artikel mit nur einer Membran, aber gleicher Funktionsweise verwendet werden. Bei dem Ventil der Firma Ambu ist jedoch keine Anschlussmöglichkeit am Expirationsausgang vorgesehen, weshalb das Ventil erst dahingehend hätte modifiziert werden müssen. Daher wurde für den Einsatz am Applikator das Einmalprodukt der Fa. B+P Beatmungs-Produkte GmbH vorgezogen. Dieses kostengünstige<sup>24</sup> Einmalprodukt ist auch hygienisch einfacher handhabbar, da ein Autoklavieren nicht mehr erforderlich ist, sondern das Ventil komplett ausgetauscht wird. Die strikte Separation der In- und Expirationswege erleichtert auch den Austausch der vom Patienten/Probanden ggf. kontaminierten Materialien.

<sup>24</sup>Der Preis liegt bei ca. 1 - 2 € pro Stück.

### Notluftventil (1-Membranventil als zusätzlichen Luftzufuhrweg) / Unterdruckventil

Auch beim Notluftventil handelt es sich als um ein Ventil in T-Form, allerdings ist hier nur eine Membran eingesetzt, die wiederum von den herrschenden Druckverhältnissen gesteuert wird. Das Ventil erfüllt die Funktion eines Unterdruckventils. Erhältlich ist dieses Ventil zum Beispiel ebenfalls von der Firma: B+P Beatmungs-Produkte GmbH, „T-Stück mit 1 Einweg-Ventilen 22M/22F, Notluftventil für CPAP-Therapie (mit Einweg-Ventil)“, siehe Abb. 5.8 links oben). Die weiteren Abbildungen sollen die Funktionsweise näher erläutern.

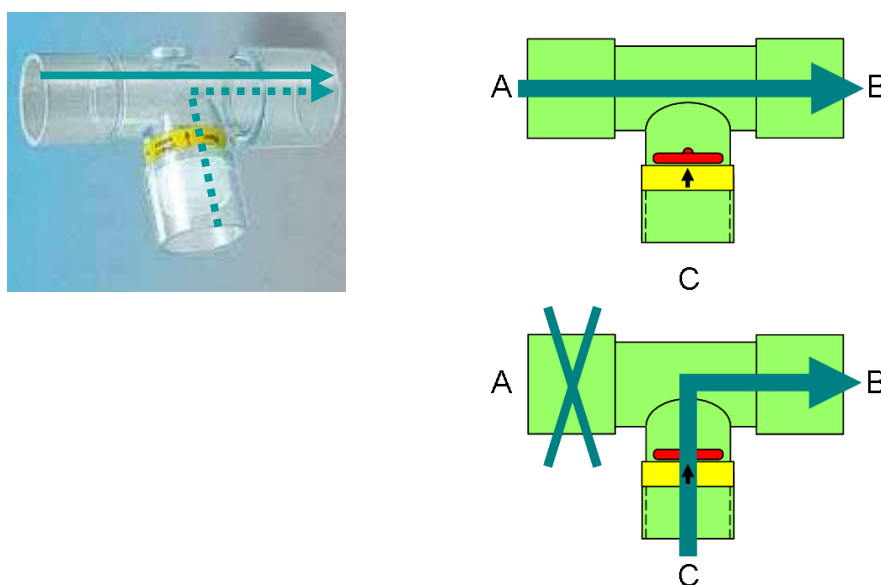


Abbildung 5.8: Foto und Schemazeichnung des Notluftventils

Dargestellt links ein Foto mit eingezeichneten Luftwegen, rechts die Schemata zur Erklärung der Funktionsweise eines Notluftventils. Dabei verhindert bei normalen Druckverhältnissen (oben dargestellt) die Membran an Weg C das Eindringen von Umgebungsluft. Wird nun jedoch der Weg A blockiert (unten), so ändern sich die Druckverhältnisse: Durch den entstehenden Unterdruck wird dann Umgebungsluft aus Weg C inhaliert.

Da dieses Ventil im Applikator im Inspirationszweig eingesetzt ist, möchte ich mich auf die dort auftretenden Druckverhältnisse (Sog) beschränken. Im normalen Betrieb ist Luftweg A nicht blockiert. Durch den zusätzlichen Luftwiderstand in Weg C wird der Patient/Proband daher durch den Luftweg A einatmen. Bei einer Blockade des Luftweges A steigt zunächst der Unterdruck im Ventil, da dieser aufgrund der Blockade nicht durch das Einströmen von Luft kompensiert wird. Dadurch wird der Luftwiderstand der Membran in Luftweg C überwunden und Luft aus diesem Zweig eingesaugt<sup>25</sup>. Löst sich die Blockade, wird wieder der ursprüngliche Luftweg verwendet.

<sup>25</sup>Dies geschieht auch, wenn bei maximal starker Einatmung der Luftbedarf durch A nicht ausreichend schnell gestillt wird und der Unterdruck im Ventil den Luftwiderstand der Membran übersteigt.

### Verbreichungsventil

Die Blockade am gerade beschriebenen Notluftventil wird beim Applikator mit Hilfe eines pneumatisch gesteuerten 2/2-Wege-Prozessventil „LVQ62-S25M“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH hergestellt. Dazu wird das „LVQ62-S25M“, im folgenden Verabreichungsventil genannt, direkt an den Luftweg A des Notluftventils (Abb. 5.8) angeschlossen. Der prinzipielle Aufbau des Verabreichungsventils ist in Abb. 5.9 dargestellt. Eine pneumatisch gesteuerte Membran verschließt das Ventil, um die gewünschte Blockade zu erzielen. Im geöffneten Zustand ermöglicht das Verabreichungsventil mit einer Durchlassöffnung von 22 mm und einem Durchflusskoeffizient ( $A_V$ ) von  $192 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$  eine hohe Durchflussrate. Somit erhöht das verwendete Ventil den Luftwiderstand in geöffnetem Zustand nicht, und die Einatmung des Probanden/Patienten wird nicht behindert.

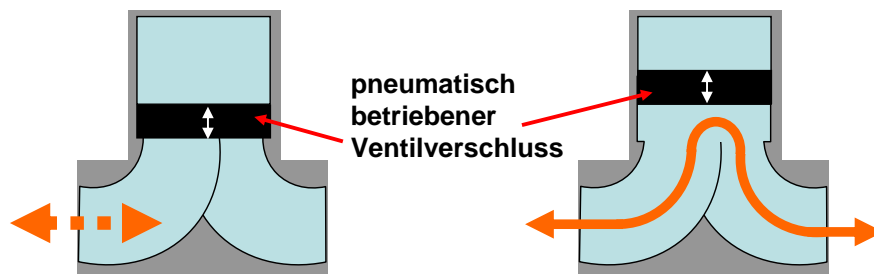


Abbildung 5.9: Schema des Verabreichungsventils

*Dargestellt ist die Funktionsweise des pneumatisch gesteuerten Prozessventils „LVQ62-S25M“. Im geöffneten Zustand ist durch den großen Ventilquerschnitt (Durchlassöffnung von 22 mm) eine hohe Durchflussrate möglich, so dass die Inhalation des Probanden/Patienten durch das Verabreichungsventil nicht behindert wird.*

### PEEP-Ventil - Überdruckventil

Die Abkürzung PEEP steht für Positive End Expiratory Pressure (positiv-endexpiratorischer Druck). Dieser wird oftmals bei künstlicher Beatmung eingesetzt. Ziel des PEEP-Ventil-Einsatzes ist es, am Abschluss der Ausatmung noch einen Restdruck innerhalb der Lunge aufrechtzuerhalten. Dies soll Atelektasen vorbeugen, d.h. einen Kollaps der Alveolen<sup>26</sup> verhindern. Neben dem Einsatz bei maschineller Beatmung findet die PEEP-Beatmung auch bei Lungenödem, bei Ertrinkungs-/Tauchunfällen sowie bei Rauch-/Kohlenstoffmonoxid Anwendung. Hier soll Gewebswasser, das sich durch die Membrane drückt und in den Alveolen sammelt, zurückgedrängt werden. Der Restdruck (PEEP) ist je nach Art des PEEP-Ventils von 1,5 - 10 mbar oder von 1,5 - 20 mbar

<sup>26</sup>Lungenbläschen.

einstellbar<sup>27</sup>. Als Grenzdruck wurden bei den Anforderungen des Applikators 20 mbar festgelegt<sup>28</sup>. Da jedoch bereits ein Gegendruck der Feder von 10 mbar ausreichend ist, damit kein Gas dem System entweicht, wurde ein PEEP-Ventil mit kleinerem Grenzdruck (10 mbar) eingesetzt<sup>29</sup>. Dieses ist von 1,5 - 10 cmH<sub>2</sub>O einstellbar. Der Gegendruck wird dabei durch eine Spiralfeder bewirkt, die auf eine Membran drückt und diese verschließt, siehe Abb. 5.10. Wird der Gegendruck der Feder (hier 10 mbar) erreicht, wird die Membran zurück gedrückt und das Ventil geöffnet. Sinkt der Druck unter 10 mbar, wird das Ventil durch die Federkraft wieder geschlossen<sup>30</sup>. Zusammengefasst lässt sich feststellen: Während geringe Drücke aufrechterhalten werden und kein Gas dem System entweicht, wirkt das Ventil bei Drücken >10 mbar als Überdruckventil.

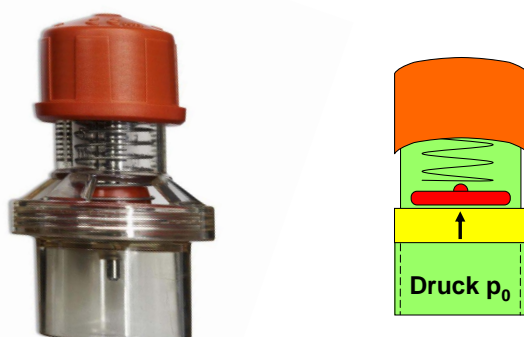


Abbildung 5.10: PEEP-Ventil

Dargestellt ist ein Foto [Amb11] mit Schemazeichnung eines PEEP-Ventils. Das Ventil öffnet sich, wenn  $p_0 \geq 10$  mbar gegenüber dem Außendruck übersteigt.

### 5.5.2 Funktionsweise der Administrationseinheit und Patientenschnittstelle

Im Folgenden möchte ich den Einsatz dieser Ventile in der Administrationseinheit beschreiben und deren generelle Funktionsweise erläutern. Da der Druck in den  ${}^3\text{He}$ -Transportglaszellen bis zu 2,7 bar betragen kann, darf es zu keinem Zeitpunkt einen direkten Kontakt der  ${}^3\text{He}$ -Glaszelle mit dem Patienten geben, da es sonst zu einem Barotrauma der Lunge kommen kann. Daher wird ein Zwischenspeichervolumen benötigt. Dieses ist im Container der Administrationseinheit untergebracht, welche ich nun noch näher beschreiben werde. Um dem Probanden/Patienten das Gas aus dem Zwischenspeichervolumen zu applizieren, trägt dieser eine Beatmungsmaske, siehe Abb. 5.11 a) und b).

<sup>27</sup>In der Beatmungstechnik werden Drücke meist in cmH<sub>2</sub>O angegeben, wobei 1 cmH<sub>2</sub>O  $\approx$  1 mbar entspricht.

<sup>28</sup>Siehe hierzu Abschnitt A.1.

<sup>29</sup>Ambu PEEP10.

<sup>30</sup>Um Wechselwirkungen mit dem Tomographen auszuschließen, wurde die ferromagnetische Metallfeder durch eine Bronzefeder gleicher Federkonstante ersetzt.

Um ein möglichst vollständiges Auffangen des Gases zum anschließenden Recyceln zu ermöglichen, sollte diese Maske sowohl Mund als auch Nase einschließen und ausreichend fixiert werden. Zur Fixierung kann die Maske entweder im C-Griff gehalten (Abb. 5.11 d)) oder Fixierbänder an der Maske befestigt werden (Abb. 5.11 e)). Die Größe der Maske muss dabei passend gewählt werden, um möglichst dicht zu schließen. Zu Testzwecken wurde zum Steigern der Auffangeffizienz ebenfalls eine Atemschutzmaske der Fa. Draeger verwendet, siehe Abschnitt 5.7, die eine stärkere Abdichtung in der Kinnregion aufweisen. Generell sind die meisten Masken sowohl als Einmalartikel erhältlich (Abb. a)) als auch in autoklavierbarer Form (Abb. b)). Letztere sind vor dem Gebrauch am nächsten Probanden/Patienten zu sterilisieren (autoklavieren). In der vorgestellten klinischen Studie wurden Einmalmasken verwendet. Über einen mikrobiologischen Filter<sup>31</sup>, Abb. 5.11 c), wird die Beatmungsmaske an ein Patientenventil angeschlossen, siehe Abb. 5.11 e).

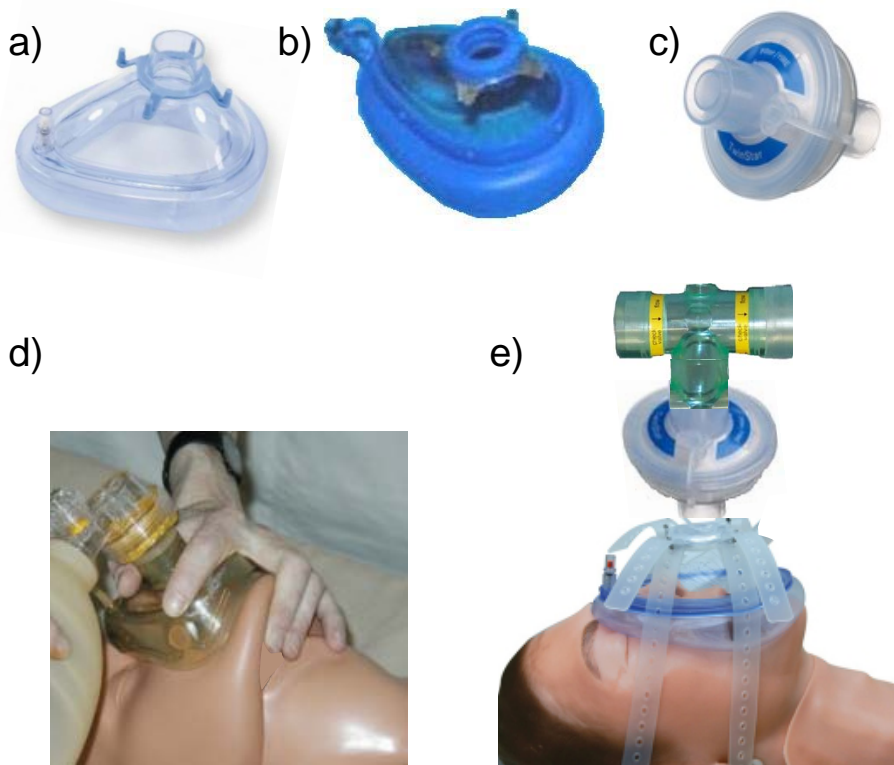


Abbildung 5.11: Beatmungsmasken mit Filter und Maskenfixierung

Dargestellt sind oben zwei Beatmungsmasken: a) zum Einmalgebrauch [San11], b) zum Autoklavieren [Dav11] sowie c) ein mikrobiologischer Filter [Dra11a]. Unten sind 2 Möglichkeiten der Maskenfixierung gezeigt: in d) wird die Maske im C-Griff gehalten [Hei11], in e) mit Hilfe von Fixierungsbändern [Bex11]. Auf die Maske wird jeweils, wie in e) gezeigt, ein mikrobiologischer Filter aufgesetzt und dieser wiederum an das Patientenventil konnektiert.

<sup>31</sup>In der klinischen Studie wurde hier das Modell Filter/HME TwinStar 55 der Firma Draeger verwendet. Dieser bietet einen Bakterienrückhalt von 99,999 % sowie einen Virenrückhalt von 99,99 %.

Das Patientenventil separiert Inspirations- und Expirationswege durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse, siehe Abschnitt 5.5.1. Somit kommt kein Proband/Patient mit der Expirationsluft eines anderen Probanden/Patienten in Kontakt. Der Applikator ist durch diese beiden Komponenten sicher vor Kontamination geschützt. An den Expirationstrakt (Weg B in Abb. 5.7) wird, wie in Abschnitt 5.7 beschrieben, eine Auffangeinheit angeschlossen. Die Inspirationsseite (Weg A in Abb. 5.7) wird an die im Folgenden beschriebene Administrationseinheit konnektiert.

Die Administrationseinheit ist innerhalb des Tomographen untergebracht und unterliegt somit den strengsten Auflagen: Aus sicherheitstechnischen Gründen sowie zur Verhinderung von Artefakten verbietet sich der Einsatz ferromagnetischer Materialien strikt. Um induzierte Wirbelströme zu vermeiden, sollten alle beweglichen Teile weiterhin aus nicht-leitendem Material bestehen. Bewegliche Teile dürfen daher nur aus Kunststoffen gefertigt sein, für die unbewegten Komponenten kommen auch alle nicht ferromagnetischen Metalle, wie z. B. Aluminium, Messing oder Titan in Betracht. Stromführende Leiter sind innerhalb des Tomographen aufgrund sicherheitstechnischer Vorschriften nur unter extremen Einschränkungen zulässig. Für die Atemflussmessungen wurden daher spezielle MR-kompatible Spirometer der Firma Biopac verwendet. Es bieten sich prinzipiell pneumatische Systeme an, um alle innerhalb des Tomographen befindlichen aktorischen Elemente nicht elektrisch zu gestalten. Insbesondere die Verwendung von Membranventilen, die sich durch geringe Druckdifferenzen selbst steuern, sind aufgrund ihrer herausragenden Sicherheit zu bevorzugen.

Die Administrationseinheit besteht im Wesentlichen aus folgenden Komponenten, siehe Abb. 5.12:

- einem Container, in dem die folgende Bestandteile untergebracht sind
- drei Spirometer
- einem Zwischenspeichervolumen (= Beatmungsbeutel)
- einem Steuerventil/Verabreichungsventil (V5)
- einem Notluftventil (= Unterdruckventil)
- einem PEEP-Ventil (Überdruckventil)
- verschiedenen Konnektoren, Adapter zum Verbinden der einzelnen Komponenten.

Die Administrationseinheit befindet sich während des Messvorgangs innerhalb der Tomographenröhre am Kopfende des Patienten. Daher unterliegt sie den größten Materialbeschränkungen. Der Container wurde aus dem für medizinische Zwecke geeigneten Halbzeug (Tecanat) gefertigt. Die Anordnung der Administrationseinheit ist derart, dass der Patient eine bequeme Haltung einnehmen kann und durch den Container nicht beim Liegen behindert wird. Am Container befindet sich ein konischer Anschluss-Stutzen gemäß der Norm ISO 5356-2:2006<sup>32</sup>, um die Administrationseinheit mit einem Beatmungsschlauchdurchmesser von 22 mm, wie bereits beschrieben, an den Inspirationsweg des Patientenventils anzuschließen.

---

<sup>32</sup>Regelt „Anaesthetic and respiratory equipment - Conical connectors“.

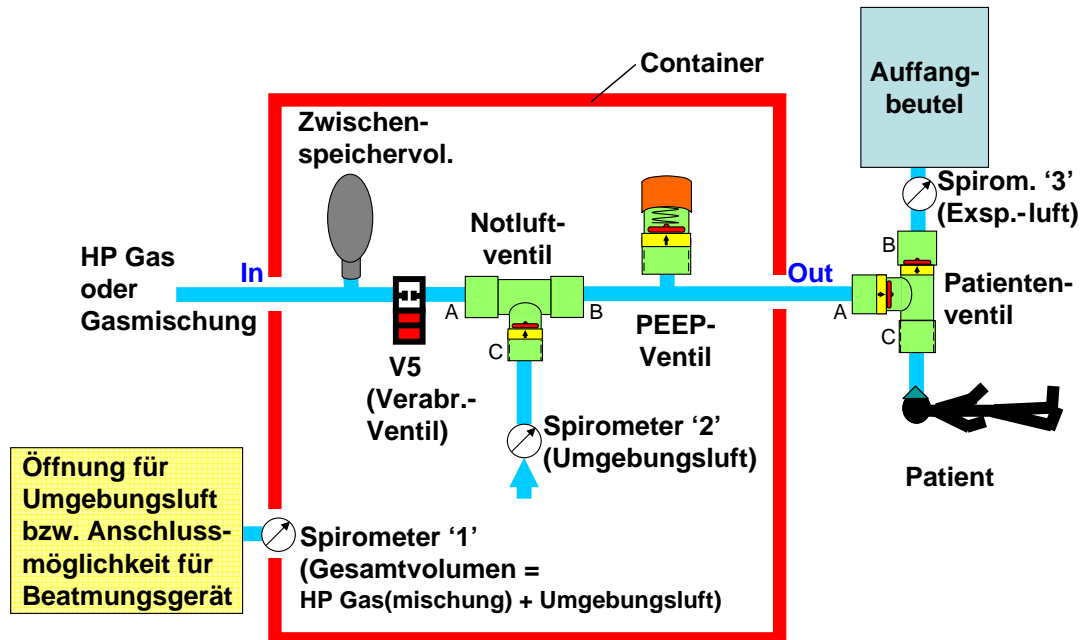


Abbildung 5.12: Schemazeichnung der Administrationseinheit

Dargestellt ist der Aufbau der Administrationseinheit aus den einzelnen Komponenten in schematischer Darstellung: Das aus dem Kolbenkompressor einströmende Gas gelangt zunächst in das Zwischenspeichervolumen (einem Beatmungsbeutel aus Chloropren der Fa. Draeger). Das Verabreichungsventil V5 ist geschlossen, es herrscht eine Blockade am Notfallventil an Weg A. Der Patient, dessen Atmung durch das Patientenventil in In- und Expiration getrennt wird, inhaliert daher Umgebungsluft durch Weg C des Notfallventils. Wird V5 geöffnet, so wird bei der nächsten Inspiration zunächst der Inhalt des Zwischenspeichervolumens geleert. Ist dieses vollständig entleert, so herrscht erneut eine Blockade an Weg A, da aus dem Einlass (vom Kolbenkompressor kommend) kein Gas nachströmt. Die Inspiration wird folglich mit Umgebungsluft aus dem Notfallventil durch Weg C fortgesetzt. Die jeweils ausgeatmete Luft wird im Auffangbeutel gesammelt. Optional kann direkt vor den Auffangbeutel ein 3-Wege-Hahn (nicht in Zeichnung enthalten) konnektiert werden, um nur die (folgenden 25) Atemzüge unmittelbar nach Verabreichung des  $^3\text{He}$ -Gasbolus aufzufangen. Die jeweiligen Gasflüsse werden durch die Spirometer '1' - '3' aufgezeichnet. Am konischen Anschluss des Containers, unmittelbar vor Spirometer '1', kann entweder Umgebungsluft in den ansonst geschlossenen Container einströmen (bei Spontanatmung) oder optional ein Beatmungsgerät angeschlossen werden.

Um klaustrophobische Effekte des Patienten nicht zu verstärken, wurden die im Tomographen befindlichen Teile möglichst transparent gewählt und versperren nur einen geringen Teil der Tomographenbohrung. Die Administrationseinheit reicht mit 20 cm Höhe maximal bis zur Stirn des Patienten und liegt somit nicht innerhalb des Gesichtsfeldes des Probanden/Patienten. Weiterhin ermöglicht dies dem Radiologen auch ein schnelles Eingreifen in Notfallsituationen, da er den Patienten problemlos erreichen kann. Die Breite ist lediglich durch die Bohrung des Tomographen limitiert. Der Container dient zum einen dem mechanischen Schutz und der Unterbringung der Bauteile, zum anderen ermöglicht er die Messung der einströmenden (und somit inhalierten) Gesamtatemluft. Bei Anschluss eines Beatmungsgerätes wird er weiterhin zum Aufbau der erforderlichen Druckunterschiede benötigt.

Die Administrationseinheit wird benötigt, da der Proband/Patient die Gasmenge nicht bei dem Druck der Transportglaszelle einatmen darf (diese ist zu Beginn der Messung mit max. 2,7 bar gefüllt, was bei direktem Kontakt zu einem Barotrauma der Lunge führen würde). Daher ist im Container der Administrationseinheit ein Zwischenspeichervolumen untergebracht, das mit dem zu verabreichenden Gas gefüllt werden kann. Je nachdem, ob dem hyperpolarisierten Gas noch  $N_2$  (oder ein anderes Gas wie z. B.  $SF_6$ ,  $Xe$ ) beigemischt werden soll, ist für ein Zwischenspeichervolumen von 0,5 l, 1 l oder 2 l zu bevorzugen, um jeweils das beste Volumen-Oberflächen-Verhältnis zu erreichen. Denn ein besseres Volumen-Oberflächen-Verhältnis führt zu einer besseren Polarisierungserhaltung, gemäß Gl. 3.24. Die Administrationseinheit ist über dünne Pneumatik- und gasführende Schläuche mit der Haltefeldeinheit verbunden. Die pneumatischen Schläuche innerhalb der Administrationseinheit werden zur Steuerung des Verabreichungsventils benötigt, die gasführenden zum Befüllen des Zwischenspeichervolumens mit  $^3\overline{He}$  bzw.  $N_2$  aus dem Kolbenkompressor der Haltefeldeinheit. Auch die pneumatischen Ventile und der pneumatische Motor des Kolbenkompressors werden von der Steuereinheit kontrolliert. Dazu dienen 10 m lange, pneumatische Versorgungsleitungen, die gebündelt durch die Durchführung vom MR-Bedienraum zur Haltefeldeinheit innerhalb des Tomographenraumes geleitet werden.

Während des gesamten Abfüllvorgangs besteht keine Verbindung des Kolbenkompressors zum Probanden/Patienten, denn das Verabreichungsventil (V5) ist geschlossen. Um bei einem Versagen dieses Ventils eine Schädigung des Probanden/Patienten auszuschließen, ist aus Sicherheitsgründen zusätzlich ein Überdruckventil eingebaut, welches Drücke über 1 - 10 mbar (stufenlos regelbar einzustellen) verhindert: Denn höhere Drücke können einerseits zu einem Barotrauma der Lunge führen, andererseits kann bereits bei Beatmungsdrücken von ca. 20 mbar der Magen gebläht werden. Dies kann zu Erbrechen sowie einer Aspiration<sup>33</sup> führen. Die Ursache liegt im physiologischen Verschlussdruck des unteren Ösophagussphinkters, der nur ca. 20 - 33 mbar<sup>34</sup> beträgt [SPh00]. Dieser verschließt den Magen gegen die Speiseröhre. Der Grenzdruck bei der Verabreichung wurde daher auf 20 mbar limitiert. Weiterhin kann die Verletzung der Lunge durch Überdruck (Barotrauma) bei diesem niedrigen Grenzdruck ausgeschlossen werden. Realisiert wurde diese Limitierung durch das Einfügen eines PEEP-Ventils als Überdruckventil (vgl. Abschnitt 5.5.1) in den Inspirationszweig des Verabreichungssystems. Für den Aufbau des Applikators ist genau diese

<sup>33</sup>Eindringen von Mageninhalt (Erbrochenem) in die Trachea oder Lunge.

<sup>34</sup>Dies entspricht 15 - 25 mmHg der Literaturangabe.



Funktionsweise des PEEP-Ventils wünschenswert. Während geringe Drücke aufrechterhalten werden und kein Gas dem System entweicht, wirkt das Ventil bei Drücken  $>10$  mbar gegenüber dem Außendruck als Überdruckventil. Vergleichbar mit der Ausatmung kann das überschüssige Gas sofort entweichen und ein Barotrauma der Lunge wird ausgeschlossen. Im „worst-case“-Szenario muss das gesamte Gas innerhalb der Zelle auf Luftdruck ausgeglichen werden, d. h. ca.  $2 \text{ bar} \cdot \text{l}$  ( $= (2,7 - 1) \text{ bar} \cdot 1,1 \text{ l}$ ) müssen schnell entweichen können. Dieser Durchfluss kann problemlos erreicht werden, da das durchschnittliche maximale Atemzugvolumen des Menschen ca.  $4,5 \text{ l}$  beträgt. Das PEEP-Ventil ist somit als Sicherheits-Überdruckventil für die Anforderungen des Applikators hervorragend geeignet. Weiterhin würde das Zwischenspeichervolumen bei hohem Gasfluss platzen und das Gas nicht zum Patienten gelangen. Dies wird ebenfalls durch das PEEP-Ventil als Sicherheitsventil vermieden. Das PEEP-Ventil ist im Inspirationsweg installiert, so dass zwar die Funktion als Überdruckventil verwendet, jedoch durch das Ventil kein endexpiratorischer Druck aufrecht erhalten wird<sup>35</sup>. Es ist an einer T-Verbindung angebracht, so dass bei normalen Druckverhältnissen der Inspiration das Gas unbeeinflusst durchströmt.

Um eine Blockade innerhalb des luftführenden Systems zu vermeiden, geschieht die Verabreichung durch Membranventile, die durch die physiologischen Atemdruckunterschiede selbst „geschaltet“ werden. Die Separation von In- und Expiration geschieht durch das Patientenventil, dessen Funktionsweise in Abschnitt 5.5.1 bereits erklärt wurde. Die Verabreichung des  $^3\text{He}$  bzw. des  $^3\text{He}$ -Gemisches erfolgt in der Inspiration unter Kombination zweier Ventile: Zum einen kommt hierbei die Funktion des Notluftventils zum Tragen, zum anderen ein pneumatisch gesteuertes Verabreichungsventil (V5), zur Beschreibung dieser beiden Ventile siehe ebenfalls Abschnitt 5.5.1. Als Verabreichungsventil wurde das 2/2 Wege Prozessventil „LVQ62-S25M“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH eingesetzt. Dieses Ventil unterscheidet sich von den 4 Ventilen im Kompressorkopf nur durch die Größenverhältnisse sowie eine leicht geänderte Geometrie und ist somit ebenfalls bioverträglich. Mit einer Durchlassöffnung von  $22 \text{ mm}$  und einem Durchflusskoeffizient ( $A_V$ ) von  $192 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$  erhöht das verwendete Ventil den Luftwiderstand in geöffnetem Zustand nicht. Dies ist von entscheidender Bedeutung, denn der Widerstand dieses Ventils muss geringer sein als der Widerstand der Membran des Notluftventils.

Der Aufbau und das Verabreichungskonzept ist in Abb. 5.13 und 5.14 dargestellt. Das Konzept sieht zunächst das Füllen des Zwischenspeichervolumens vor. Dies geschieht in folgender Weise, siehe Abb. 5.13 a): Zunächst ist das Ventil V5 geschlossen und erzeugt somit am Notluftventil eine künstliche Blockade: Weg A des Bildes 5.8 ist blockiert. Der Proband/Patient atmet somit Umgebungsluft aus Luftweg C ein. Hinter dem Ventil V5 ist als Zwischenspeichervolumen ein Beatmungsbeutel aus Chloropren der Fa. Draeger angeschlossen. Erhältlich sind alternativ  $0,5$  oder  $1,0 \text{ l}$  Füllvolumen. Dieser wird während der Blockade mit Hilfe des Kompressors (und Öffnen von V2) befüllt. Solange das Verabreichungsventil V5 geschlossen ist, herrscht die Blockade im Luftweg A an. Soll das im Beatmungsbeutel abgefüllte hyperpolarisierte Gas verabreicht werden, wird das Verabreichungsventil V5 geöffnet, siehe Abb. 5.13 b). Durch das Wegfallen der Blockade inspiriert der Patient/Proband zunächst das abgefüllte Gas aus dem Zwischenspeichervolumen, da der Luftwiderstand zu diesem geringer ist als der Widerstand der Notluftmembran<sup>36</sup>. Auf diese Weise leert sich das Zwischenspeichervolumen zügig.

<sup>35</sup>Dazu müsste das Ventil Verbindung zum expiratorischen Trakt haben.

<sup>36</sup>Den Funktionstest des Verabreichungsventils, in dem genau dieser Sachverhalt geprüft wurde, werde ich in Kap. 8.1.3 noch näher vorstellen.

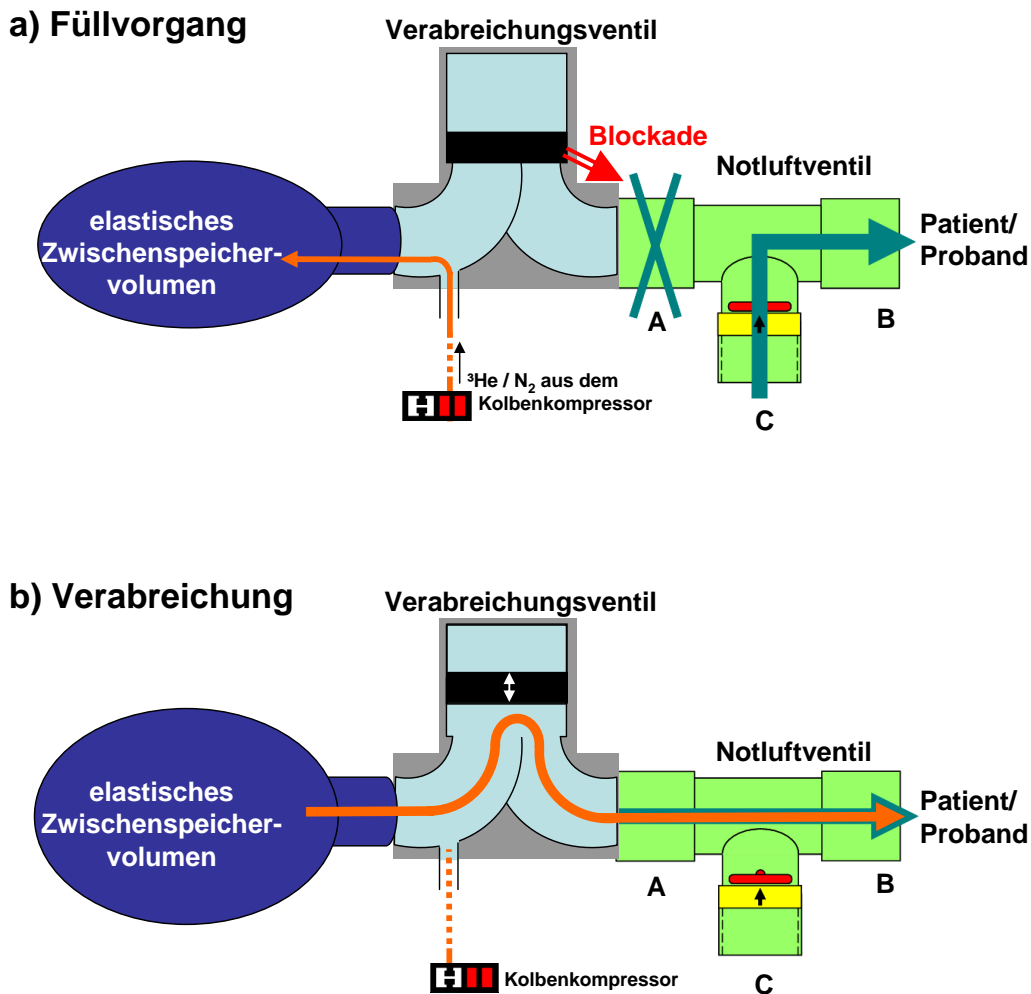


Abbildung 5.13: Aufbau und Funktionsweise der Verabreichung

Dargestellt ist der Aufbau, wie er innerhalb des Containers der Administrationseinheit realisiert ist: An einer Seite des Verabreichungsventils ist das elastische Zwischenspeichervolumen montiert, auf der anderen Seite ist das Notluftventil angeschlossen. Auf der Seite des Zwischenspeichervolumens befindet sich eine Abzweigung quasi als T-Stück. Über diesen zusätzlichen Eingang kann das Zwischenspeichervolumen mit Hilfe des Kolbenkompressors (über dessen Steuerung und Ventile) gefüllt werden, siehe Abb. a). Während des Füllvorgangs ist das Verabreichungsventil geschlossen, und es herrscht eine Blockade am Luftweg A des Notluftventils. Der Patient/Proband atmet Umgebungsluft durch die sich öffnende Membran am Luftweg C. Zur Verabreichung kann nach dem Füllen das Verabreichungsventil geöffnet werden, siehe Abb. b). Die Blockade wird aufgehoben, und der Patient/Proband atmet das Gasgemisch aus dem Zwischenspeichervolumen bis dieses vollständig inhaliert ist, gemäß dem eingezeichneten Luftstrom. Ist das Zwischenspeichervolumen geleert, kann kein Gas mehr nachströmen. Es herrscht wiederum eine Blockade am Luftweg A. Der Patient/Proband atmet dann erneut Umgebungsluft aus Luftweg C.

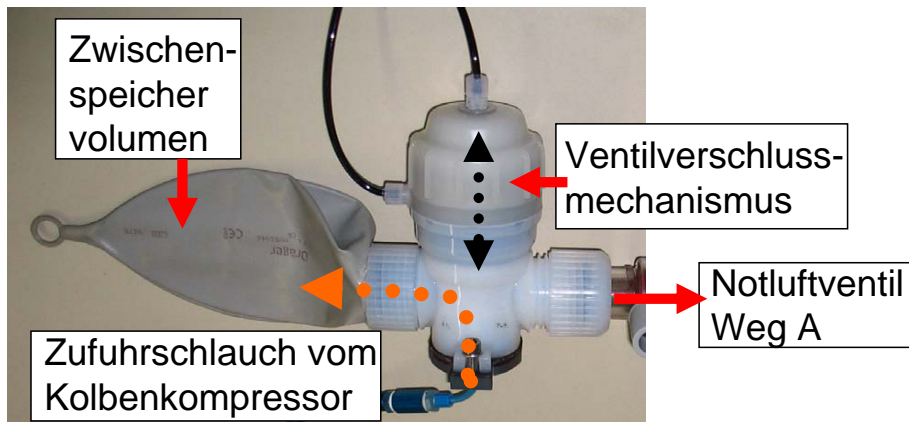


Abbildung 5.14: Foto des Verabreichungsventils

Dargestellt ist das Foto des Aufbaus der schematischen Abb. 5.13. Das Zwischenspeichervolumen kann über einen Zufuhrschlauch (vom Kolbenkompressor kommend) gefüllt werden. Die Verabreichung des Gasbolus, d. h. das Öffnen des Verabreichungsventils, wird pneumatisch gesteuert.

Ist das Zwischenspeichervolumen leergeatmet, herrscht erneut eine Blockade dieses Luftweges (A), denn die Außenhülle des Beatmungsbeutels (= Zwischenspeichervolumen) verschließt den Luftweg gegenüber Umgebungsluft, so dass hier keine Umgebungsluft eindringen kann und somit erneut eine absichtliche Blockade entsteht. Dadurch steigt der Widerstand in diesem Zweig erneut über den Widerstand der Notluftventilmembran an. Dieser leichte Druckunterschied öffnet die Membran und der Proband/Patient inspiriert erneut Umgebungsluft durch den Weg C des Notluftventils. Nach erfolgter Verabreichung wird bei der folgenden Expiration<sup>37</sup> das Verabreichungsventil V5 wieder geschlossen. Das Zwischenspeichervolumen, d. h. der Beatmungsbeutel, wird im Anschluss mit Hilfe des Kolbenkompressors evakuiert<sup>38</sup>, um noch vorhandenes Restgas zu entfernen. Danach steht das Zwischenspeichervolumen für eine erneute Befüllung und die nächste Verabreichung wieder zur Verfügung.

Diese Methode hat zwar den Nachteil, dass der Patient/Proband fast ausschließlich durch die Membran des Notluftventils atmet und somit ein sehr geringer, aber doch vorhandener Luftwiderstand auftritt. Dieser wird jedoch gut toleriert. Der Vorteil dieser Methode liegt jedoch eindeutig in der einfachen Steuerung der Verabreichung, die lediglich in der Änderung der Druckverhältnisse resultiert. Es handelt sich daher um eine ausgesprochene sichere Art der Verabreichung: Atemblockaden, wie bei einer Fehlfunktion oder verzögertem Schaltverhalten von pneumatischen/elektrischen Ventilen, können keinesfalls auftreten. Dies muss auch für die Risikobewertung und eine medizinische Zertifizierung unbedingt ausgeschlossen werden.

<sup>37</sup>Da die Atemflusskurve kontinuierlich erfasst wird, ist es möglich, die Ventile gemäß der einzelnen Atmungsphasen anzusteuern.

<sup>38</sup>Das Gas wird über den offenen Ausgang des Kolbenkompressors (Ventil V1) aus dem System in einen weiteren Auffangbehälter gepumpt.

Um die Sicherheit des Probanden/Patienten zu gewährleisten, ist mit dem Applikator auch ein vollständiges Patientenmonitoring möglich. Dies erfolgt einerseits durch das Anlegen eines Pulsoxymeters<sup>39</sup> am Finger, welches die Sauerstoffsättigung im Blut misst. Hier ist vor allem auf die MR-Sicherheit und MR-Kompatibilität des verwendeten Pulsoxymeters zu achten. Andererseits wird der Atemfluss des Patienten kontinuierlich gemessen und mittels der Steuereinheit auf dem Laptop dargestellt (vgl. Abschnitt 5.3). Dazu werden die Spirometer „Airflow-Transducer TSD117“ der Fa. Biopac verwendet. Die Signale werden von dem zugehörigen „MECMRI-TRANS“ gefiltert und mit dem „Universal-Verstärker Typ DA100C“ verstärkt. Die Geräte gelten als sowohl MR-sicher als auch MR-kompatibel. So werden diese einerseits weder durch das starke Magnetfeld oder die herrschenden Gradienten im Betrieb gestört. Andererseits haben die Geräte keinen Einfluss auf die MR-Bildgebung. Hierbei ist insbesondere darauf zu achten, dass die Larmorfrequenz von  $^3\text{He}$  und  $^1\text{H}$  sich deutlich unterscheiden. Da MR-kompatible Geräte insbesondere für die  $^1\text{H}$ -MRT und deren Frequenzband konzipiert sind, wurde die Entstehung von Artefakten durch eine Aufnahme des Rauschens mit der  $^3\text{He}$ -Bildgebung überprüft. Durch eine Abschirmung aller elektrischen Leitungen mittels Massegeflecht wird das Rauschen durch den Applikator nicht erhöht, siehe Kapitel 8.3.

Aus den mit den einzelnen Spirometern gemessenen Gasflüssen werden durch Integration die jeweiligen Volumina berechnet. Das inhalierte Heliumvolumen wird dabei absichtlich indirekt bestimmt, d. h. das  $^3\text{He}$  durchströmt keines der Spirometer. Dies schließt eine Wechselwirkung mit dem Spirometer und somit eine mögliche Depolarisation völlig aus. Es bietet jedoch auch noch einen weiteren Vorteil: Da die Spirometer auf das Durchströmen mit Luft kalibriert sind, werden Kalibrationsfehler beim Durchströmen von  $^3\text{He}$  vermieden. Die Bestimmung erfolgt schließlich durch Subtraktion der Flussmenge der Umgebungsluft von der eingeatmeten Gesamtluft: Spirometer '1' misst das Gesamtvolumen, welches der Patient einatmet (hyperpolarisiertes Gas und Umgebungsluft), dazu wird die Luftmenge bestimmt, die in den Container der Administrationseinheit einströmt. Dagegen misst das Spirometer '2', welches hinter dem Notluftventil angebracht ist, nur den Anteil der Umgebungsluft. Durch Subtrahieren beider Werte können Fluss- und Volumenverhältnisse des hyperpolarisierten Gases errechnet werden. Spirometer '3' ist im Expirationstrakt untergebracht. Dort werden Fluss- und Volumenverhältnisse während der Ausatmung aufgenommen. Im Expirationstrakt ist das  $^3\text{He}$  in der abgeatmeten Atemluft bereits so weit verdünnt, dass der Kalibrationsfehler vernachlässigt werden kann. Die Schwankungen der Spirometer beträgt insgesamt  $< 5 \%$ . Abbildung 5.15 zeigt beispielhaft eine typische Atemflusskurve während der Verabreichung.

---

<sup>39</sup>Das Pulsoxymeter ist dabei mit einer Durchleuchtung eines Fingers/Ohrläppchens/etc. in der Lage, spektroskopisch die prozentuale Beladung des Hämoglobins im Blut zu messen. Auf diese Weise kann die Sauerstoffsättigung bestimmt werden.

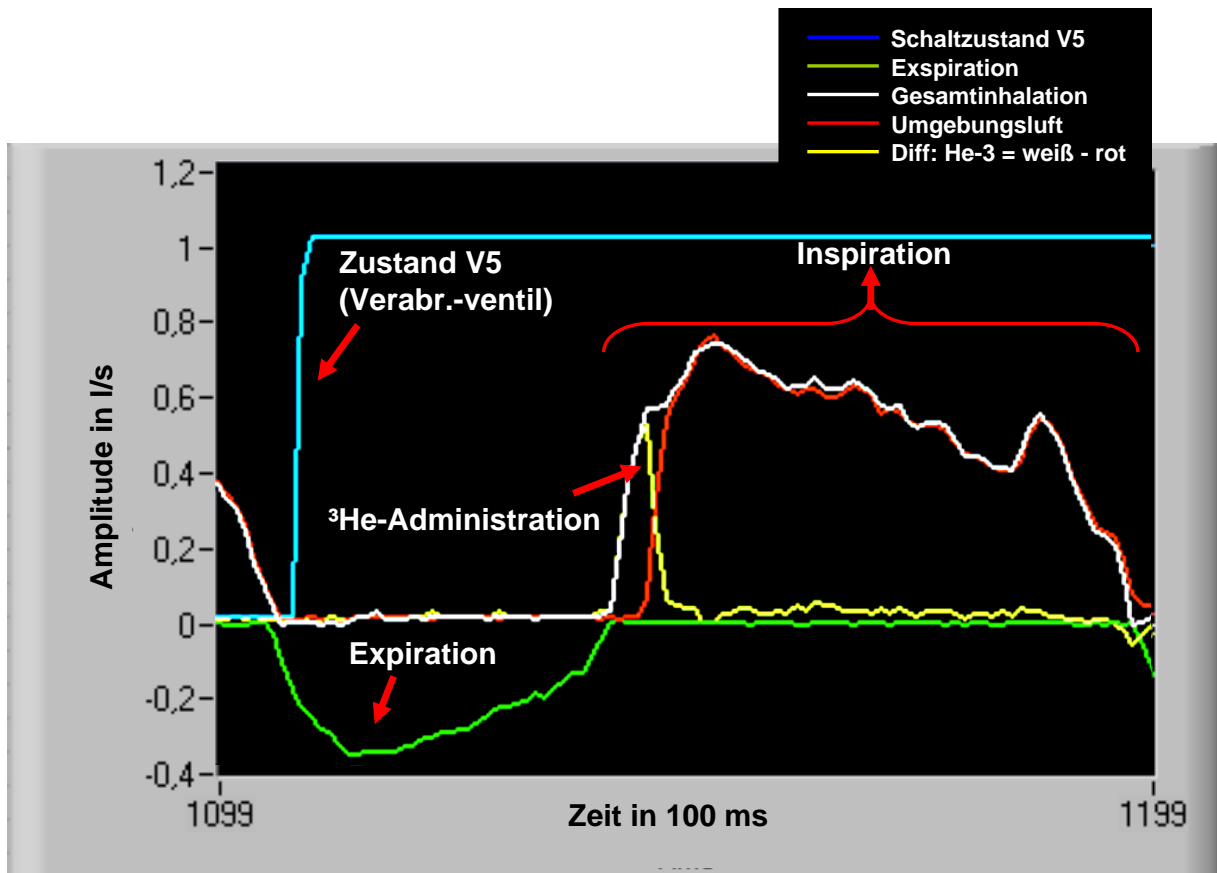


Abbildung 5.15: Ausschnitt aus Bildschirmausdruck der Benutzeroberfläche des Applikationsprogrammes

Dargestellt ist auf dem Bildschirmausdruck ein Ausschnitt aus dem Hauptmenü des Applikationsprogrammes nach erfolgter Administration eines  $^3\text{He}$ -Bolus. Die weiße Kurve zeigt den Gesamtluftfluss, die rote den Umgebungsluftfluss. Aus der Differenz ergibt sich der Heliumfluss, als gelbe Kurve dargestellt. Nach Beginn der Expiration (grüne Kurve) öffnet sich das Verabreichungsventil. Der Schaltzustand des Verabreichungsventils wird durch die blaue Kurve angezeigt.

### 5.5.3 Einsatz eines Beatmungsgerätes zur Atemunterstützung

Um die Funktionen des Applikators optional zu erweitern, verfügt die Administrationseinheit des Applikators an der Rückseite über einen genormten<sup>40</sup>, konischen  $\varnothing=22$  mm-Anschluss, der zudem die einzige Öffnung darstellt, in die Umgebungsluft einströmen kann. Über diese Anschlussöffnung gelangt bei Spontanatmung des Patienten daher auch die Umgebungsluft in den Container der Administrationseinheit. Auf der Rückseite dieses Anschlusses, im Inneren des Containers, befindet sich das Spirometer '1', welches den gesamten Luftfluss in den Container misst. An den konischen Konnektor auf der Außenseite kann bei Bedarf ein Beatmungsgerät angeschlossen werden. Dazu kann das Beatmungsgerät über einen üblichen Beatmungsschlauch mit dem Konnektor der Administrationseinheit verbunden werden. Prinzipiell kann die Beatmung entweder volumen- oder druckkontrolliert erfolgen oder auch in assistierten Moden (z. B. CPAP), indem die vorhandene Spontanatmung unterstützt wird. Ein entscheidendes Kriterium ist dabei vor allem die MR-Kompatibilität (s. o.) des Beatmungsgerätes. Auch mit dieser Option sollte durch Aufnahme des Rauschens die MR-Kompatibilität für die  $^3\vec{\text{He}}$ -MRT nochmals überprüft werden. Der Einsatz eines atemungsunterstützenden Gerätes ermöglicht auch die Untersuchung von schwer lungenkranken Patienten. Bei diesen können ansonsten bereits durch das Liegen im MR-Tomographen (im Vergleich zum Sitzen) Atembeschwerden auftreten, da im Liegen die Atemhilfsmuskulatur<sup>41</sup> nicht im gleichen Maße unterstützend tätig werden kann. Der Anschluss einer Beatmungsmaschine ist aber prinzipiell nicht erforderlich. So kann die Untersuchung auch ohne diese unter Spontanatmung (wie in der durchgeführten klinischen Studie) erfolgen. Der Anschluss an die Beatmungsmaschine bietet bei kontrollierter Beatmung jedoch folgende Vorteile: Er versorgt den Patienten mit Atemluft, unterstützt die Atmung und sorgt zudem für gleichmäßige Inspirations- und Expirationsphasen, was die zeitliche Reproduzierbarkeit der Messungen bei Verwendung einer zeitlichen Verzögerung des Bolus sehr verbessert. D. h., wenn der Bolus nicht zu Beginn der Inspiration erfolgt, entfällt die Zeitverzögerung bis der Applikator die Inspiration detektiert und das Verabreichungsventil öffnet. Ein deutlicher Nachteil liegt in der aufwändigeren Beantragung der Studie. Da die Sicherheit des Probanden/Patienten zu jedem Zeitpunkt gewährleistet sein muss, ist dies bei einem selbständig spontan atmenden Probanden/Patienten mit weniger Aufwand zu garantieren. Eine Einbindung des Alarmsystems des Beatmungsgerätes an das Sicherheitsüberwachungssystem des Applikators „Moritz“ ist in jedem Fall sinnvoll, aber nicht vollzogen, da die Auslese des Beatmungsgeräte-Alarmsystems stark von dessen Typ abhängt.

## 5.6 Beschreibung der Software

Im Hintergrund werden die Dateneingaben des Benutzers registriert, das Logbuch geführt und aktualisiert, die Spirometerdaten gebuffert eingelesen und aufgezeichnet sowie das interne Sicherheitssystem verwaltet. Dieses Sicherheitssystem läuft in Echtzeit, übermittelt aber auch die Daten zur Anzeige am Laptop. Bei Fehlfunktion ist dieses Sicherheitssystem „Moritz“ jedoch in der Lage, PC-unabhängig das „Not-Aus“ zu aktivieren. Als Dokumentation

<sup>40</sup>Gemäß ISO 5356-2:2006, Anaesthetic and respiratory equipment - Conical connectors.

<sup>41</sup>Siehe Kapitel 2.

kann eine Patienten-ID, die Studienkennzeichnung „Study #“ sowie die Versuchsnummer „Trial #“ eingegeben werden, siehe Bildschirmausdruck Abb. 5.16. Eine laufende Nummer „lfd #“ wird kontinuierlich mitgezählt, um ein versehentliches Überschreiben der Daten zu vermeiden. Im Menü „System“ können die Logbucheinträge eingesehen, gedruckt oder exportiert werden, weiterhin wird hier der Login geregelt. Es stehen dabei zwei verschiedene User-Moden zur Verfügung: Anwender und Administrator, die mit unterschiedlichen Änderungsrechten verbunden sind. Nur dem Administrator ist der vollständige Zugriff und die Änderung aller Parameter erlaubt. Der Anwender ist dazu aus Sicherheitsgründen nicht befugt. Die Administrator-Anmeldung ist passwortgeschützt. Wird die Initialisierungsdatei außerhalb der Applikator-Umgebung verändert, so ist der Login eines Administrators erforderlich, um die Anwendung zu starten und so die Änderungen wirksam zu machen. Der Check der Initialisierungsfile-Änderung erfolgt prüfsummengeschützt. Im Menü „Preparation“ kann einerseits die Referenzpunktsuche des Kompressors gestartet werden (dies muss bei Versuchsstart einmalig durchgeführt werden, es steht hierfür auch ein Shortcut zur Verfügung). Andererseits können hier auch die Gasmengen- sowie Zeiteinstellungen der Verabreichung und des MR-Triggers geladen, verändert und gespeichert werden, siehe Abb. 5.17. Im „Service“-Bereich ist die Umstellung auf eine virtuelle, manuelle Kontrolle möglich, in der alle Ventile durch Anklicken der im Programm integrierten Buttons bedient werden können (inklusive der Steuerung des Kompressors), siehe Abb. 5.18. Die Werte der einzelnen Sensoren, die zur Steuerung benötigt werden, sind dabei (bereits in gängige Einheiten umgerechnet) angezeigt, siehe ebenfalls Bildschirmausdruck Abb. 5.18. Es stehen auch einige vorgefertigte kleinere Prozess-Schritt-Einheiten zur Verfügung. So kann das Spülen der Zuleitungen mit einem Knopfdruck gestartet werden, genauso wie das Füllen des Kompressors mit  $N_2$  oder  $^3\vec{He}$  oder auch das Abfüllen des Kompressorinhaltes in das Zwischenspeichervolumen. Die Referenzfahrt des Kompressors kann hier ebenfalls gestartet und der Kolbenkompressor auf jede gewünschte Position gefahren werden.

Dem Administrator steht weiterhin der Zugriff im Moritz-GUI auf alle einzelnen analogen und digitalen Ein- und Ausgänge (d. h. alle Zustände und Werte) zur Verfügung. Unter „help“ kann man sich neben Impressum und Einstellungsmemo noch die Spirometerdaten sowohl separat als auch addiert ansehen. Auf der Benutzeroberfläche ist das Patientenmonitoring, d. h. die Beobachtung der Atemflusskurven möglich. Dabei ist entweder die Anzeige der Flusskurven der einzelnen drei Spirometer (Umgebungsluft, Gesamtluft und Expirationsluft) möglich (siehe Abb. 5.16) oder das integrierte Signal der Atemvolumina. In der Anzeige der Atemvolumina werden die Daten der Spirometer bereits verrechnet und nur die gesamte Atemflusskurve (die sich aus Addition der Gesamt- und Expirationsluft ergibt) sowie das Heliumvolumen angezeigt, welches sich aus dem Integral der Differenz von Gesamt- und Umgebungsluft ergibt. Neben der Atemflusskurve des Probanden/Patienten sind auch in separaten Kurven der aktuelle Heliumfluss, der Zustand des  $^3\vec{He}$ -Verabreichungsventils sowie, falls gewünscht, des MR-Triggers dargestellt. Zudem wird ein Abbild der Status-Ampel angezeigt. Die realen LEDs der Ampel werden von der Echtzeitsteuerung des Moritz-Systems im Steuerrack geschaltet. Durch Glasfaserbündel werden diese dann dem Probanden zur Atemkommandogabe in den Tomographen übertragen.

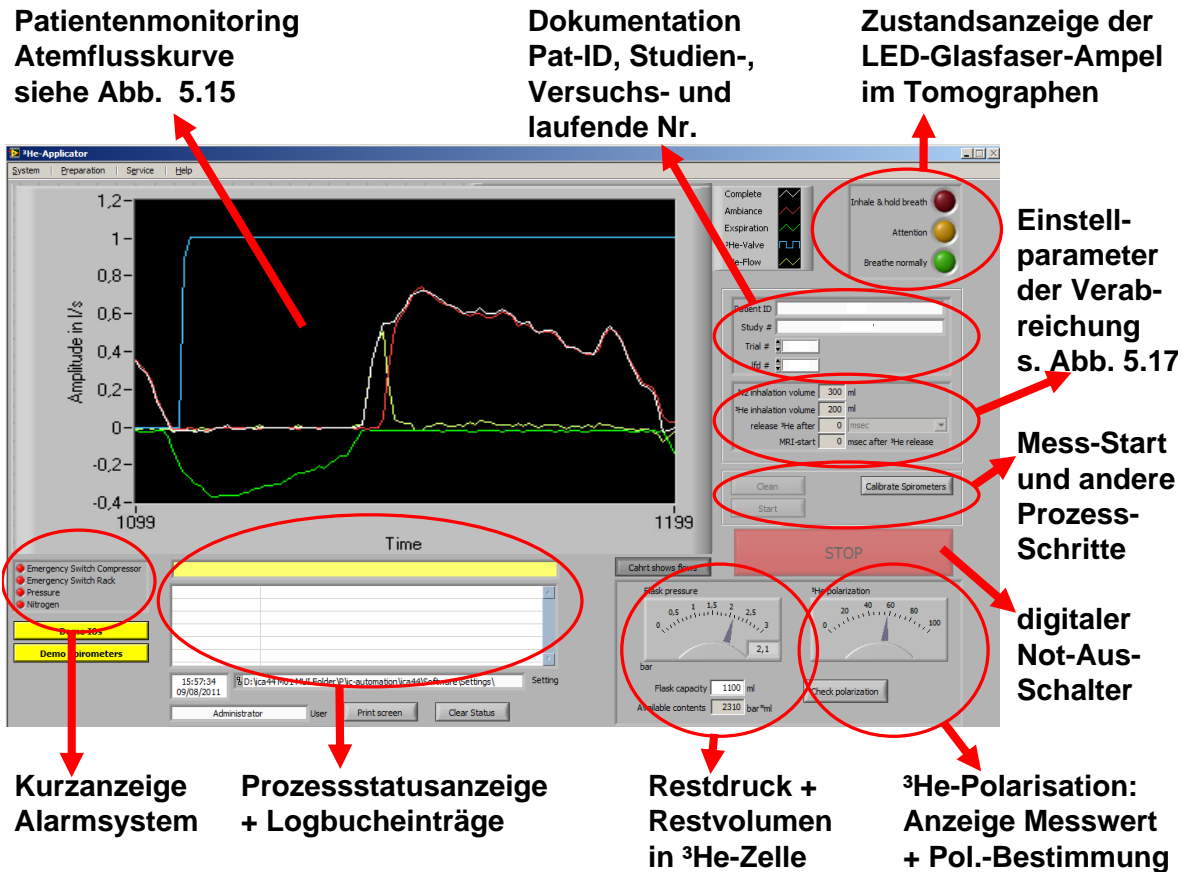


Abbildung 5.16: Bildschirmausdruck der Benutzeroberfläche des Applikationsprogrammes. Dargestellt ist der Bildschirmausdruck des Hauptmenüs des Applikationsprogrammes nach erfolgter Administration eines  $^3\text{He}$ -Bolus. Neben den in Abb. 5.15 vergrößert dargestellten Atemflussparametern kann der Anwender hier alle wichtigen Parameter überwachen. Es steht eine Kurzanzeige des Alarmsystems zur Verfügung sowie ein Log-Buch. Die darüber liegende gelbe Zeile informiert über den gerade ablaufenden Prozess-Schritt. Der Druck in der  $^3\text{He}$  wird angezeigt, bei jeder Messung aktualisiert und das zur Verfügung stehende Restvolumen berechnet. Weiterhin kann die Polarisationsmessung dort durch Anklicken (virtuell manuell) gestartet werden, der jeweils letzte Messwert wird angezeigt. Rechts oben befindet sich die Status-Anzeige der Atemkommando-Ampel. (Die reale LED-Ampel befindet sich innerhalb des Steuerracks, über Glasfaserbündel wird die Ampel zum Probanden innerhalb des Tomographen übertragen.) Zur Dokumentation werden Patienten-ID, Studien-, Versuchs- und laufende Nummer jeweils im Log-File mit abgespeichert. Darunter werden die Einstellparameter der Verabreichung (siehe auch Abb. 5.17) angezeigt. Unterhalb dessen kann die Verabreichung gestartet werden. Zuvor müssen jedoch mind. 1x zu Beginn die Zuleitungen gespült und die Spirometer kalibriert werden. Weiterhin steht ein digitaler Not-Aus-Schalter ('Stop') zur Verfügung.



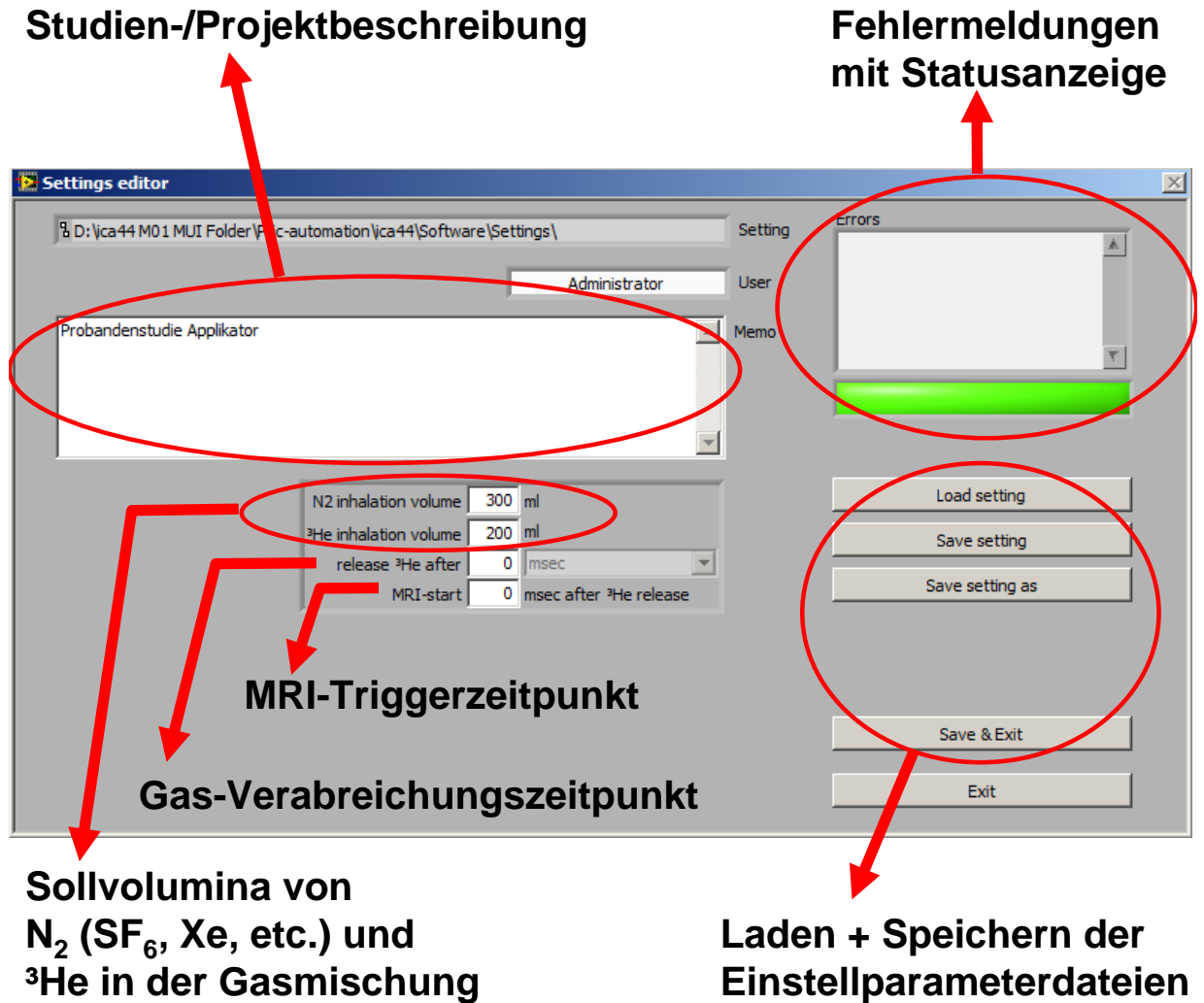


Abbildung 5.17: Bildschirmausdruck des Volumeneinstellungsmenüs

Dargestellt ist das Menü, in dem das Sollvolumen des  $^3He$ -Bolus, des Zuzugsgases  $N_2$  sowie der Zeitpunkt der Verabreichung und des MR-Triggers eingestellt werden können. Eine Fehleranzeige überwacht dabei den Status des Projektes. Weiterhin kann eine Notiz (zur Dokumentation oder als Hilfemenü) zur Studie bzw. des einzelnen Projektes abgespeichert werden. Alle Einstellungen können gespeichert und zu einem späterem Zeitpunkt wieder geladen werden.

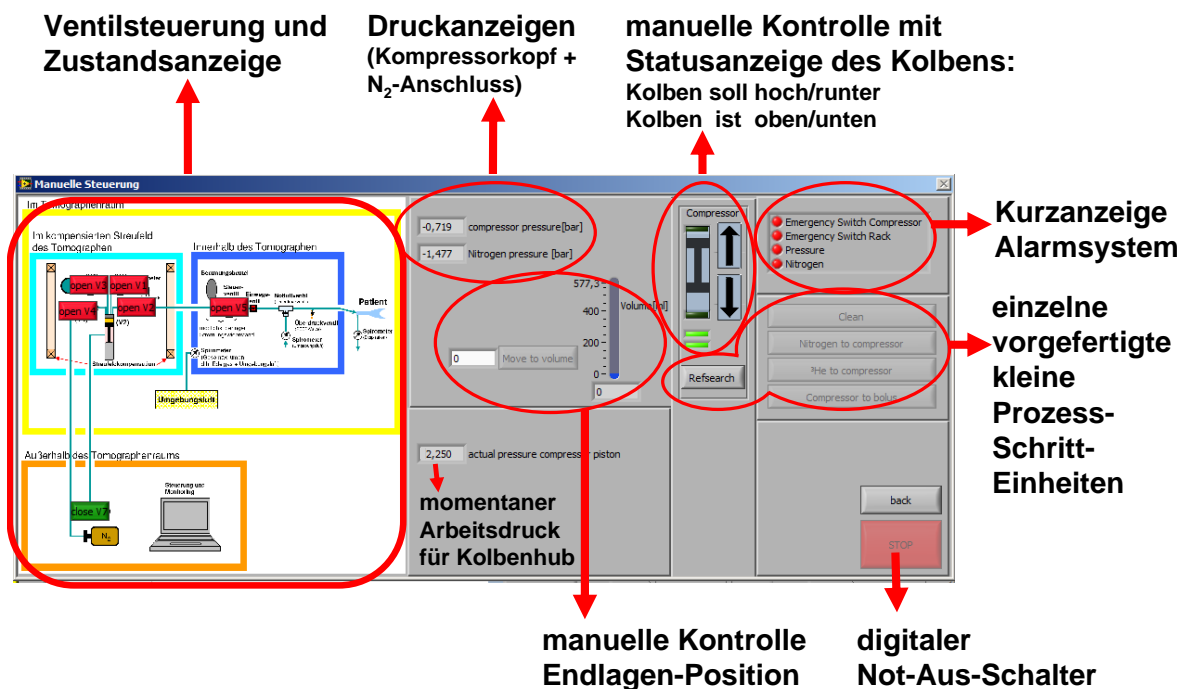


Abbildung 5.18: Bildschirmausdruck der manuellen Steuerung

Dargestellt ist der Bildschirmausdruck der virtuellen, manuellen Steuerung mit Anzeige der Sensoren und den Buttons zum Schalten der verschiedenen Ventile mit Zustandsanzeige. Zur besseren Orientierung ist diesen Buttons eine Schemazeichnung des Applikators unterlegt. Die Buttons zeigen farblich den Schaltzustand des jeweiligen Ventils an. Beim Klicken auf ein grünes (offenes) Ventil schließt sich dieses. Der nun rote Button zeigt an, dass das Ventil jetzt geschlossen ist. Analog kann durch Anklicken eines roten (geschlossen) Ventils dieses geöffnet werden und der Button wird grün. Auch der Kolben des Kompressors kann durch Klicken der entsprechenden Buttons bewegt werden. Es wird weiterhin kontinuierlich angezeigt, in welcher der beiden Positionen sich der Kolben befindet. Der Kolbenhub kann durch die Ansteuerung des Endanschlags auf ein definierbares Volumen gebracht werden. Weiterhin stehen vorgefertigte kleinere Prozessschritte zur Verfügung: So können per Knopfdruck die gesamten Zuleitungen gespült (ohne alle Ventile separat ansteuern zu müssen), der Kompressor mit N<sub>2</sub> oder <sup>3</sup>He gefüllt oder das Gas im Kolben zur Administrationseinheit gepumpt werden. Auch hier steht ein digitaler Not-Aus-Schalter, „Stop“, zur Verfügung.

Dazu werden die Enden der Glasfaserbündel in Sichthöhe des Probanden im Tomographen angebracht, vgl. Abb. 5.3. Durch diese Echtzeitsteuerung und -übertragung kommt es für den Probanden zu keiner Anzeige-Verzögerung. Im Gegensatz zur Ampelanzeige innerhalb des Tomographen wird die Ampel auf der Benutzeroberfläche „nur“ mit der sonstigen Aktualisierungsrate der Benutzeroberfläche synchronisiert und hat daher eine zwar geringe, aber vorhandene Schaltverzögerung. Der Zellendruck wird kontinuierlich angezeigt und nach jeder Messung aktualisiert. Unterhalb befindet sich ein Feld zur Eingabe des Zellenvolumens. Damit wird die Berechnung des noch zur Verfügung stehenden  ${}^3\vec{\text{He}}$  möglich und angezeigt. Die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Polarisation kann mit Hilfe der Fluxgate-Methode bestimmt werden, diese Methode ist in Kap. 7.2 beschrieben. Nach Drücken des Buttons „Check polarization“ wird diese erneut gemessen, berechnet und der Wert aktualisiert. Dabei wird der Wert der letzten Messung (seit Programmstart) kontinuierlich angezeigt. Weiterhin können auf der Benutzeroberfläche bestimmte Prozesse gestartet werden: So kann mittels des Button „Calibrate Spirometers“ die Kalibration der Spirometer erfolgen. Zumindest die Offset-Werte der Spirometer müssen vor jeder Messung bestimmt werden. Es ist aber empfehlenswert, zusätzlich auch noch die Skalierungsfaktoren neu zu bestimmen. Sollen die Skalierungsfaktoren bestimmt werden, öffnet sich ein Fenster mit Anweisungen, die den Anwender durch die kurze Messprozedur leiten: Zunächst wird mit einer 1-Liter-Eichpumpe eine feste Gasmenge (5 l Umgebungsluft) durch die Sensoren geleitet. Dazu wird die 1-Liter-Eichpumpe an das Patientenventil konnektiert und der Stempel 5x bis zu den Anschlagpunkten hin und her bewegt. Das Tempo sollte dabei nicht zu schnell sein und kann, als symbolischer Anhaltspunkt, beispielsweise mit der eigenen Atmung synchronisiert werden, um Gasflüsse im physiologisch sinnvollen Bereich zu simulieren. Die Software berechnet daraus die einzelnen Skalierungsfaktoren und die Offset-Werte der drei Spirometer. Zumindest die Offset-Bestimmung muss nach dem Starten der Anwendung zuerst erfolgen, sonst werden die übrigen Buttons nicht freigegeben. Mit „Clean“ kann das Spülen und Evakuieren der Zuleitungen und des Zwischenspeichervolumens gestartet und nach Vollendung der Button „Start“ damit freigegeben werden. Dies muss zur Freigabe mindestens einmalig vor dem ersten Start der Administration erfolgen, da sonst eine vorzeitige Relaxation durch den Kontakt mit Restsauerstoff in den Leitungen nicht verhindert werden kann. Wird die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Applikation gestartet, so werden folgende Prozessschritte ausgeführt:

- Prüfung, ob das zur Verfügung stehende  ${}^3\vec{\text{He}}$  für die gewünschte Sollmenge ausreicht.
- Evakuieren der Zuleitungen und des Zwischenspeichervolumens mit Hilfe des Kolbenkompressors. Das Restgas aus den Zuleitungen wird in einem zusätzlichen Auffangbeutel gesammelt, der hinter dem 1,5 m langen Schlauch an Ventil V1 angebracht ist.
- Füllen der gewünschten Stickstoffmenge: Dazu wird der Endanschlag des Kompressors zunächst direkt auf das Sollvolumen gefahren, unabhängig vom Druck der Stickstoffflasche. Danach wird der Kolben nach unten bewegt und das Ventil V4 geöffnet.  $\text{N}_2$  strömt nun mit Überdruck in den Kolbenkompressor bis zum Druckausgleich. Danach wird V4 geschlossen und der überschüssige Druck durch das Öffnen von V1 abgelassen. Ein 1,5 m langer Schlauch hinter V1 verhindert dabei das Einströmen von Umgebungsluft. Herrscht im Kolbenkompressor Atmosphärendruck, wird V1 geschlossen.

Das  $N_2$  wird dann durch Öffnen von V2 und einer Aufwärtsbewegung des Kolbens in das Zwischenspeichervolumen gepresst. Im Anschluss werden alle Ventile geschlossen. Der gesamte Status sowie die Fahrposition und Füllmenge im Kolbenkompressor werden als Log-Eintrag dokumentiert.

- Füllen der gewünschten Helium-Menge: Zunächst werden die Ampel-LEDs im Steuerrack und somit auch die Ampelanzeige im Tomographen sowie die Status-Anzeige des Displays auf „grün“, d. h. normales, freies Atmen, gestellt. Das benötigte Hubvolumen und somit die Endanschlags-Position wird gemäß Gl. 5.4 berechnet und der Endanschlag auf die korrekte Position gefahren. Da das Verschieben des Endanschlags durch den pneumatischen Motor etwas Zeit in Anspruch nimmt, ist im Programm ein künstlicher Stop eingebaut. Die Applikation kann so zu einem früheren Zeitpunkt gestartet und vorbereitet werden, aber vor dem Abfüllen des  ${}^3\vec{He}$  in den Kolbenkompressor wartet das Programm auf eine Bestätigung: Wenn der Kompressoendanschlag die korrekte Position hat, wird daher ein Dialogfenster geöffnet, und das eigentliche Füllen beginnt erst nach Bestätigung mittels des dortigen „ok“-Buttons. Falls noch nicht erfolgt, sollten ab diesem Zeitpunkt die Expirationsluft des Probanden/Patienten aufgefangen werden. Der Kolben wird dann auch hier nach unten bewegt und nun Ventil V3 geöffnet.  ${}^3\vec{He}$  strömt nun mit Überdruck in den Kolbenkompressor, ebenfalls bis zum Druckausgleich. Danach wird V3 geschlossen. Der gesamte Status, der Druckverlauf innerhalb der Transportzelle sowie die Fahrposition und Füllmenge im Kolbenkompressor werden als Log-Eintrag dokumentiert. Durch das Öffnen von V2 und einer Aufwärtsbewegung des Kolbens wird das  ${}^3\vec{He}$  in das Zwischenspeichervolumen gepresst. Im Anschluss werden auch hier alle Ventile geschlossen.
- Verabreichung: Während der nächsten Ausatmung des Probanden/Patienten wird die Status-Anzeige auf „gelb“ (= Achtung) gestellt, um den Patienten auf die danach folgende  ${}^3\vec{He}$ -Applikation aufmerksam zu machen. Er kann nun nur noch einen Atemzug mit normaler Umgebungsluft machen. Alle Prozessschritte werden dabei im Log-File dokumentiert und angezeigt. Während der folgenden Ausatmung wechselt die Status-Anzeige auf „rot“ (= Einatmen und Atem anhalten). Soll das  ${}^3\vec{He}$  ohne Verzögerung verabreicht werden, wird das Verabreichungsventil bereits während dieser Expirationsphase geöffnet. Damit wird der  ${}^3\vec{He}$ -Gasbolus unmittelbar bei Beginn der folgenden Inspiration verabreicht. Das T-Ventil an der Beatmungsmaske trennt Ein- und Ausatmung, so dass trotz Öffnung des Verabreichungsventils innerhalb der Expiration kein Gas entweicht. Der Patient soll nun maximal einatmen. Je nach Sequenz folgt eine willentliche Atemanhaltephase des Probanden/Patienten (außer bei der dynamischen Bildgebung, bei der sofort weiter geatmet werden darf) bis zum Atemfreigabekommando des Radiologen, wenn das MR-Bild gefertigt ist.<sup>42</sup> Die Status-Anzeige wird nun wiederum auf „grün“ geschaltet. Die letzten 2 Minuten der Spirometerdaten werden in einem separaten Verabreichungsfile abgespeichert, das die Patienten-ID, Studienkennung, Versuchsnummer sowie den Verabreichungszeitpunkt enthält. In der

<sup>42</sup>Kann der Proband/Patient die Luft nicht bis zu dieser Freigabe anhalten, muss die Aufnahme ggf. wiederholt werden.

Prozess-Status-Anzeige werden dann die Atemzyklen von einer zuvor in der Initialisierungsdatei festgelegten Anzahl (z. B. 25) heruntergezählt. Von der Anzahl der aufgefangenen Atemluftzyklen hängt die Effizienz der Rückgewinnung des  $^3\text{He}$  ab. Soll zwischenzeitlich die nächste Applikation vorbereitet werden, kann selbstverständlich die Anzahl der zu zählenden Atemzyklen reduziert und bereits eine neue Applikation gestartet werden. Bevor die Beatmungsmaske entfernt oder das T-Ventil am Auffangbeutel auf Umgebungsluft umgeschaltet wird, empfiehlt es sich, die ausreichende Anzahl Atemzyklen abzuwarten, um den  $^3\text{He}$ -Verlust so gering wie möglich zu halten.

## 5.7 Auffangen des Gases

Um eine spätere Rückgewinnung aus der Expirationsluft zu ermöglichen, wurde bei der Konstruktion des Applikators auf eine abgeschlossene Atemluftführung und eine Separation der Inspirations- und Expirationswege geachtet. Mit Einmalmasken der aus der Beatmungstechnik wurden beim Auffangen mit den unten beschriebenen Methoden Effizienzen von 79 - 84 % erreicht. Um diese Werte zu erreichen, muss die Maske jedoch sehr gut fixiert oder im C-Griff (siehe Abb. 5.11 unten) gehalten werden. Dabei muss man bedenken, dass in der Anästhesie eigentlich keine 100 %-ige Dichtigkeit benötigt wird. Zwar muss sowohl eine ausreichende Oxygenierung sichergestellt sein und auch Anästhesiegase sollen im System verbleiben und nicht entweichen. Doch eine sehr leichte Leckage ist durchaus akzeptabel, während diese im  $^3\text{He}$ -Kreislauf bei der aktuellen Preislage zu hohen finanziellen Verlusten führt. In einer Effizienzmessung mit  $^4\text{He}$  wurden diese Masken daher im Vergleich zu der Atemschutzmaske „X-plore® 3500“ der Fa. Dräger getestet. Diese Maske liegt aufgrund der verschiedenen Zweckbestimmungen dichter an, insbesondere die Kinnregion ist stark unterschiedlich aufgebaut, siehe Abb. 5.19. Um einen Anschluss an die gängige Beatmungstechnik zu realisieren, wurde eine Bohrung in einen Bayonettverschluss eingebracht, in die ein Adapter eingeklebt wurde. Dazu wurde Loctite Sofortklebstoff, medical des Typs 2011 verwendet, der speziell für die Verklebung in der inhalativen Humanmedizin (Anästhesie- und Beatmungsmasken) entwickelt wurde. Mit dieser Maske konnte durch Fixierung mit den fest angebrachten Gummi-Bändern eine gleiche Effizienz gemessen werden, wie mit den in C-Griff manuell fest fixierten Beatmungsmasken. Die Atemschutzmasken sind autoklavierbar. Sie können daher nach jeder Verwendung sterilisiert werden und stehen dann für einen erneuten Einsatz zur Verfügung. Direkt hinter der Inhalationsmaske wird, wie in Kapitel 5.5 beschrieben, in allen Fällen aus Hygienegründen ein Beatmungsfiler verwendet. Der Filter/HME TwinStar 55 der Firma Draeger bietet beispielsweise einen Bakterienrückhalt von 99,999 % sowie einen Virenrückhalt von 99,99 % und wurde in der in dieser Arbeit beschriebenen klinischen Studie eingesetzt. Er bietet weiterhin den Vorteil, dass Wasser aus der Atemluft herausgefiltert wird. Dies ist vor allem für das spätere Komprimieren der ausgeatmeten Luft in Stahlflaschen wichtig.

Das Patientiventil trennt durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse (siehe Abschnitt 5.5) In- und Expiration. Am expirationsseitigen Ausgang des Ventils wird ein Verbindungsschlauch zur Auffangeinheit konnektiert, siehe Abb. 5.20.

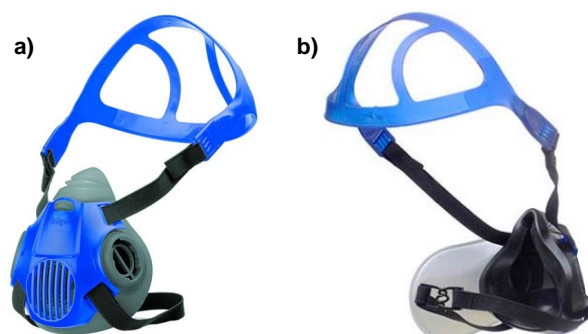


Abbildung 5.19: Atemschutzmaske

Dargestellt ist eine Atemschutzmaske [Dra11b] mit Vorderansicht in a). Bei der Rückansicht in b) fällt eine deutlich größere Verstärkung der Kinnregion auf.

Als  $^3\text{He}$ -dichter Auffangbeutel wurde der „Tecobag für Gasanalysen“ der Fa. Tesseraux verwendet. Dieser fasst  $150 \text{ bar}\cdot\text{l}$  mit den Außenmaßen  $0,7 \times 1,7 \text{ m}$ . Er besteht aus 3 Schichten: außen eine  $12 \mu\text{m}$  Schicht Polyethylenterephthalat (PET), in der Mitte  $12 \mu\text{m}$  Aluminium (Al) und innen  $75 \mu\text{m}$  Polyethylen (PE). An diesen Tecobag wurde ein großlumiges 3-Wege-Ventil montiert. Aufgrund der Aluminiumbeschichtung, die durch Wirbelströme zu Artefakten führen und die Bildgebung stören könnte, als auch aus Platzgründen wird der Auffangbeutel außerhalb des Tomographen gelagert. Die Verbindungsleitung (ein Beatmungsschlauch der Dicke  $\varnothing = 22 \text{ mm}$ ) sollte so kurz wie möglich gewählt werden, um den Widerstand so klein als möglich zu halten. Zwischen Auffangbeutel und Verbindungsschlauch ist ein T-Ventil eingebaut. Auf diese Weise kann die Ausatemluft in Phasen, in der kein Auffangen stattfinden soll, einfach an die Umgebungsluft abgegeben werden. Für ein vollständiges Auffangen des eingeatmeten  $^3\text{He}$  empfiehlt es sich, die Dauer von ca. 25 Atemzyklen für den Auswaschvorgang abzuwarten. Je mehr Atemzyklen in Folge nach der Applikation aufgefangen werden, desto vollständiger ist eine Rückgewinnung möglich. Jeder weitere Atemzyklus erhöht jedoch auch das Volumen der aufgefangenen Atemluft um ca.  $1 - 4 \text{ l}$ . In [Gro00] ist die  $^3\text{He}$ -Konzentration in Abhängigkeit der Anzahl der Atemzyklen für normale als auch für flache Atmung dargestellt. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass bei Patienten mit schwerer COPD der Auswaschprozess nicht nur durch geringe Atemvolumina und eine flache Atmung behindert werden: In emphysematösen Regionen der Lunge kommt es zu einem so genannten Air-Trapping. Hier findet durch die fehlende Elastizität kein oder nur verminderter Gasaustausch statt. Dies bedeutet, dass der Auswaschvorgang unter Umständen stark verlängert werden kann. Es empfiehlt sich daher, vor einer klinischen  $^3\text{He}$ -Studie mit Patienten zunächst eine genauere Effizienzuntersuchung mit Hilfe von  $^4\text{He}$  durchzuführen. Abhängig von diesen Ergebnissen kann dann die Anzahl der erforderlichen Auffangatemzyklen definiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auch ein Gasanalysator der Fa. Cmc Instruments GmbH umfassend getestet, um die Effizienz eines Auffangversuches direkt bestimmen zu können.

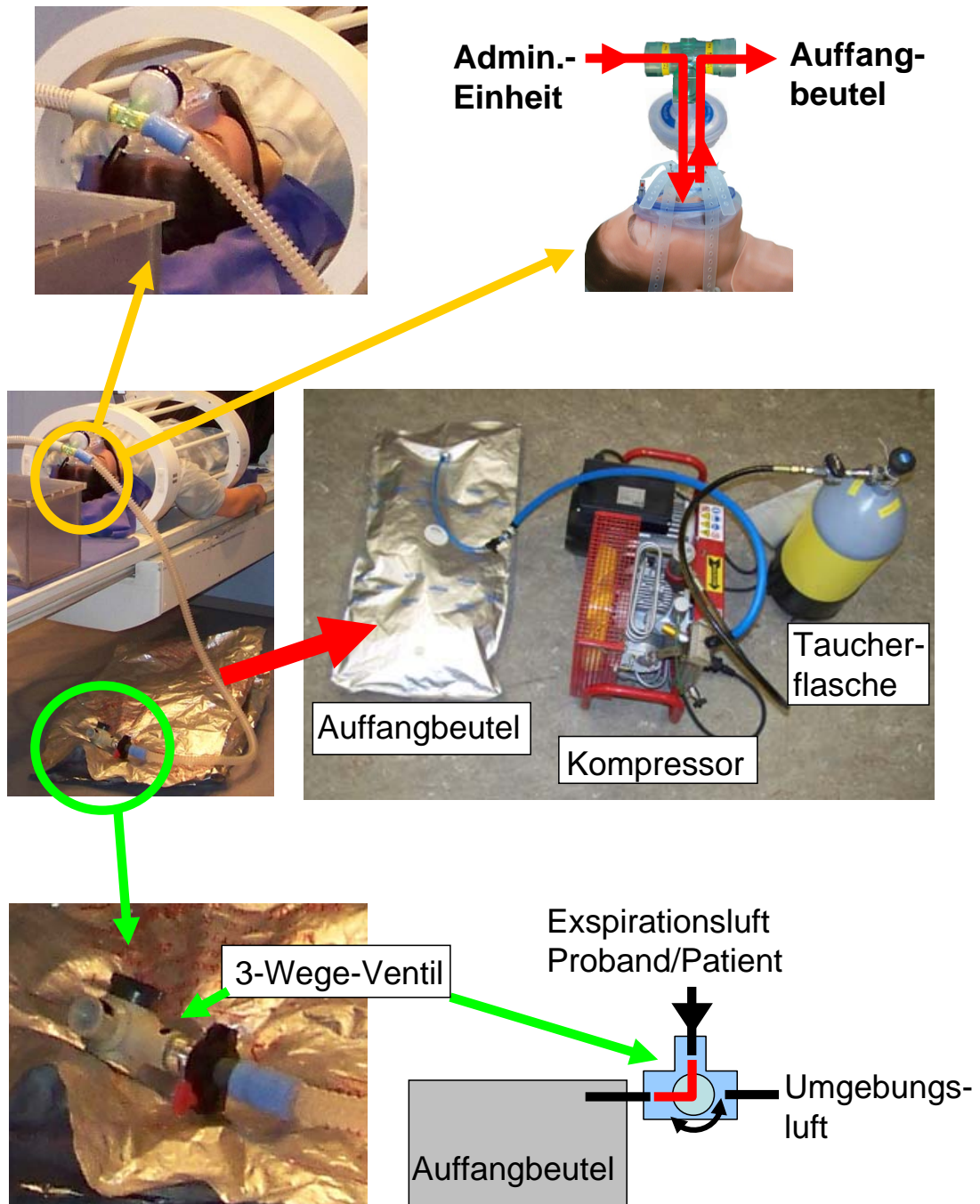


Abbildung 5.20: Auffangen und Speichern des abgeatmeten  $^3\text{He}$   
 Dargestellt ist in der oberen Zeile vergrößert der Anschluss eines Probanden an die Administrationseinheit (mit erklärendem Schema). Zentral in der mittleren Zeile ist das Auffangen des abgeatmeten  $^3\text{He}$  in einen heliumdichten Auffangbeutel (Tecobag) und das anschließende Komprimieren des aufgefangenen Gases in eine Taucherflasche abgebildet. Die untere Zeile zeigt vergrößert den Auffangbeutel mit einem 3-Wege-Ventil. Auf diese Weise kann die Expirationsluft direkt in die Umgebungsluft abgegeben werden, wenn das Gas nicht aufgefangen werden soll. Nach der  $^3\text{He}$ -Verabreichung wird das 3-Wege-Ventil manuell für 25 Atemzyklen zum Auffangbeutel hin geschaltet.

Der Analysator beruht auf der Messung der thermischen Leitfähigkeit und soll den prozentualen  $^3\text{He}$ -Gasanteil im Bereich von 1 - 20 % mit einer Genauigkeit von 0,1 % angeben. Diese Genauigkeiten konnten bei künstlich hergestellten Gasmischungen problemlos erreicht werden. Leider verbleibt trotz Verwendung des wasserrückhaltenden Beatmungsfilters eine geringe Restfeuchtigkeit in der Atemluft. Dadurch wird die exakte Bestimmung der Gasanteile gestört, da bereits kleinste Restfeuchtigkeiten die Wärmeleitfähigkeit stark beeinflussen. Aus diesem Grund wurden die genannten Effizienz-Werte direkt durch die Rückgewinnung an der Rückgewinnungsanlage bestimmt.

Der mit dem abgeatmeten  $^3\text{He}$ -Gas-Luft-Gemisch gefüllte Auffangbeutel wird vor Erreichen der maximalen Kapazität von 150 bar·l mit Hilfe eines Kompressors in eine Stahlflasche komprimiert. Um die Bioverträglichkeit und Unbedenklichkeit für Menschen sicherzustellen, wird als Stahlflasche eine Taucherflasche sowie ein Kompressor aus dem Taucherbedarf verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Kompressor „MCH-6/EM“ der Fa. Aerotecnica Coltri® eingesetzt. Diese Firma produziert Hochdruckkompressoren für inhalierbare Luft und technische Gase. Die verwendete Taucherflasche hat ein Volumen von 10 l und kann mit einem Druck von maximal 200 bar gefüllt werden. Somit können 2000 bar·l gespeichert werden. Die voll gefüllten Taucherflaschen werden dann von der Klinik zur Rückgewinnung zum Institut für Physik transportiert. Die Klinik ist dabei für die Dokumentation der Patienten, der verwendeten Chargen, Taucherflasche und dem Datum der Rücksendung verantwortlich. Die Rückgewinnung findet dann, wie in Kap. 4.4 beschrieben, statt. Abbildung 5.20 zeigt das Auffangen des Gases sowie das Komprimieren des Gases in eine der Taucherflaschen.



## Kapitel 6

# Streufeldkompensation

Um eine hohe Signalintensität der MR-Aufnahmen zu gewährleisten, ist eine möglichst hohe Polarisation anzustreben. Dazu muss auch die Relaxation des Gases aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten vermieden werden, vgl. Abschnitt 3.2. Ziel des konstruierten Applikators war es daher, einen sicheren, relaxationsfreien Aufbewahrungsort für die  $^3\vec{\text{He}}$ -Speicherzelle zu schaffen. Im Prototypen von L. Lauer [Lau97] wurde die  $^3\vec{\text{He}}$ -Zelle direkt im Tomographen am Kopfende des Probanden/Patienten gelagert. Dies stellt jedoch ein hohes Sicherheitsrisiko dar, da ein Zerbersten der mit Überdruck (max. 2,7 bar) gefüllten Zelle nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Weiterhin werden durch die Aufbewahrung der Zelle ferromagnetische Zentren ausgerichtet, die dann im Anschluss an die klinische Applikation aufwändig entmagnetisiert werden müssen.

Im vorgestellten Applikator wurde dieses Konzept grundlegend verändert. Die Zelle befindet sich außerhalb des Tomographen in einer Haltefeldeinheit und ist dort vollständig mit Plexiglasscheiben und Aluminium umgeben, um eine Gefährdung völlig auszuschließen, siehe Abb. 5.4. Am Ort der Aufbewahrung muss nun das vorhandene Streufeld des Tomographen kompensiert werden, um ein homogenes Haltefeld zur Verfügung zu stellen.

### 6.1 Spulenfeldsimulation und Messungen der erreichten Homogenität

Es soll daher für den Applikator eine optimale Spulenkonfigurationsanordnung berechnet werden, die das Streufeld des Tomographen ausgleicht und ein homogenes Haltefeld schafft. Für die Spulenfeldsimulation wurde ein Programm von F. Glück [Glu11] verwendet. Dieses berechnet das Magnetfeld sowie das Vektorpotential von achsensymmetrischen Spulensystemen. Zur Feldsimulation können zwei verschiedene Methoden verwendet werden: Entweder können elliptische Integrale verwendet werden oder die Berechnung wird über Legendre-Polynome durchgeführt. Während die zweite Methode bei der Berechnung erheblich schneller ist, können hier bei größerem Abstand von der Achse Ungenauigkeiten auftreten. Für die Verwendung beim Applikator ist jedoch vor allem das Feld in Achsennähe von Interesse, da hier die beste Homogenität zu erwarten ist. Aus diesem Grund wurden in der Simulation Legendre-Polynome verwendet.

## 6.1. SPULENFELDSIMULATION UND MESSUNGEN DER ERREICHTEN HOMOGENITÄT 79

Es können dabei folgende Parameter variiert werden:

- Anzahl der Spulen (dabei kann für jede Spule einzeln die folgenden Parameter festgelegt werden)
- Innerer Spulenradius
- Spulendicke (Anzahl der Lagen übereinander · Drahtdurchmesser, die Isolationsschicht wird hierbei vernachlässigt)
- Spulenlänge entlang der Achse
- Position der Spulen, d. h. der Abstand der Spulen zueinander
- Gesamtstrom, d. h. Anzahl Wicklungen · Strom innerhalb der Spule ( $n \cdot I$ )

Bei der Auswahl der Konfiguration wurde vor allem auf eine möglichst große Variabilität Wert gelegt. So sollte die Konfiguration nicht nur für einen einzigen Tomographentyp ausgelegt, sondern nach dem Ausmessen des entsprechenden Streufeldes an möglichst jedem Tomographen einsetzbar sein. Aus diesem Grund ist die Haltefeldeinheit höhenverstellbar, um die Achse des Haltefelds an die Höhe des Bohrungsmittelpunkts des Tomographen anzupassen. Da diese Dissertation in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz entstand, wurde der Applikator insbesondere auf die dort vorhandenen Tomographen konzipiert. Die Höhe der Bohrungsmittelpunkte der Tomographen der Mainzer Universitätsmedizin sind in Tabelle 6.1 aufgeführt. Aufgrund dieser Werte wurde im Gestell eine Höhenverstellbarkeit von  $1060 \pm 65$  mm eingesetzt. Diese wird über vier Spindeln erreicht, die in den Ecken der Haltefeldeinheit eingebaut ist. Selbstverständlich können diese Spindeln jederzeit ausgetauscht werden, falls der Applikator an einem anderen Modell außerhalb dieses Rangierbereichs eingesetzt werden soll.

Tomographenmodell	Bohrungshöhe
Magnetom Siemens Vision	1090 mm
Magnetom Siemens Sonata	1010 mm
Magnetom Siemens Avanto	1000 mm
Magnetom Siemens Trio	1122 mm
Magnetom Siemens Espree	1060 mm

Tabelle 6.1: Bohrungshöhen verschiedener Tomographen

*Dargestellt sind die verschiedenen Höhen der Bohrungsmittelpunkte der Tomographen in der Radiologie der Mainzer Universitätsmedizin*

Bei der Konfiguration sollten 2 kurze Solenoiden zum Einsatz kommen. Um das Haltefeld auch außerhalb des Tomographes, d. h. ohne Streufeld homogen nutzen zu können, wurde der Aufbau in Helmholtz-Konfiguration angestrebt. Um ausreichend Platz für den Kolbenkompressor, die Glastransportzelle und das Polarimeter zur Verfügung zu stellen, wurde ein Durchmesser von 0,7 m gewählt. Im Gegensatz zu einer reinen Helmholtzkonfiguration kann der Spulenstrom jedoch separat reguliert werden. Während dieser in der Helmholtz-Konfiguration gleich groß ist und gleiches Vorzeichen hat, muss in der Streufeldkompensation jeweils ein entgegengesetztes Vorzeichen gewählt werden. Um den Spulenstrom gering zu

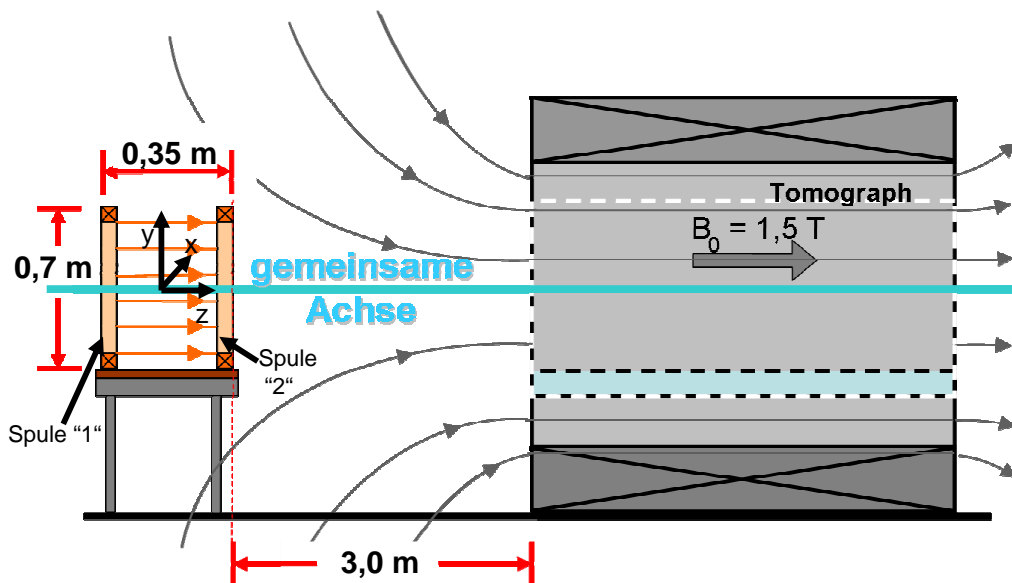


Abbildung 6.1: Räumliche Geometrie der Streufeldkompensation

Dargestellt sind die Abstände und Dimensionen bei der Streufeldkompensation. Der Koordinatenursprung wurde als Koordinatenkreuz in der Zeichnung integriert. Dieser wird im Folgenden zum Ausmessen der Homogenität des Haltefeldes verwendet und liegt auf der gemeinsamen Achse des Halte- und Tomographenfeldes. Als Ursprung in  $z$ -Richtung wurde der Mittelpunkt zwischen den beiden Kompensationsspulen definiert.

halten und dennoch eine hohe Variabilität zu erreichen, wurden 150 Wicklungen pro Spule verwendet. Die klinische Studie wurde am Magnetom Siemens Sonata in der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Dort wurde das Haltefeld im Abstand von 3 m von der Bohrungsöffnung positioniert, siehe Abb. 6.1, gemäß den optimalen Bedingungen der Simulation. Die Bohrungshöhe beträgt bei diesem Modell 1,01 m (siehe Tabelle 6.1). In der Simulation wurde eine optimale Stromkonfiguration von  $+0.5$  A in der ersten Spule (Spule "1" in Abb. 6.1) und  $-0.5$  A in der zweiten Spule errechnet. Die Optimierung muss für jeden Tomographen separat durchgeführt werden, da die tatsächlichen Streufeldwerte nicht nur vom Tomographen selbst, sondern auch den Raumbedingungen abhängen: So kam es zu leichten Verzerrungen der Symmetrie, die vermutlich von magnetischen Eigenschaften der umgebenden Wände bzw. der Tür des Raumes verursacht werden. Wie stark die magnetische Flussdichte mit dem Abstand vom Tomographen abfällt, ist jedoch vor allem vom Modelltyp des Tomographen abhängig. Ohne Streufeldkompensation variierte das Magnetfeld im Bereich der Transportspeicherzelle zwischen  $3,5$  und  $4,8 \cdot 10^{-4}$  T, siehe Abb. 6.2, 6.3 und 6.4 links. Wird nun die beschriebene Konfiguration verwendet, um das Streufeld zu kompensieren, so beträgt das Magnetfeld im Speicherzellenbereich ca.  $3,8 \cdot 10^{-4}$  T, siehe Abb. 6.2, 6.3 und 6.4 rechts. Dabei konnte über dem Zellenvolumen eine Homogenität von  $3 \cdot 10^{-6} \frac{T}{cm}$  erreicht werden. Dies entspricht einer relativen Homogenität von  $\approx 10^{-2} \frac{1}{cm}$ . Analog gilt dies für den Bereich des Kolbenhubes, der symmetrisch zur Zelle unterhalb des Achsenmittelpunktes angebracht ist. Auf diese Weise befindet sich das Kolbenhubvolumen des Kompressors, in den das Gas direkt vor der Verabreichung gefüllt wird, ebenfalls

## 6.1. SPULENFELDSIMULATION UND MESSUNGEN DER ERREICHTEN HOMOGENITÄT 81

im Bereich der besten Homogenität. Eine höhere Homogenität kann prinzipiell durch eine genauere Justage auf die Bohrungshöhe und eine feinere Stromanpassung in den Spulen erreicht werden. Dies wird jedoch für die kurze Dauer einer klinischen Studie von ca. 2 h nicht benötigt. Der erreichte Wert genügt, um eine ausreichend hohe  $T_1$ -Zeit zu erhalten, wie im Folgenden noch gezeigt wird. Diese Homogenität kann jedoch nur erreicht werden, wenn die Haltefeldeinheit an der korrekten Position aufgestellt wird. Um dies zu erleichtern, sind an der Haltefeldeinheit diagonal an zwei Ecken verschiebbare Stäbe angebracht. Es empfiehlt es sich daher, zwei Bodenmarkierungen anzubringen, um die Haltefeldeinheit mit Hilfe dieser Stäbe ausrichten zu können.

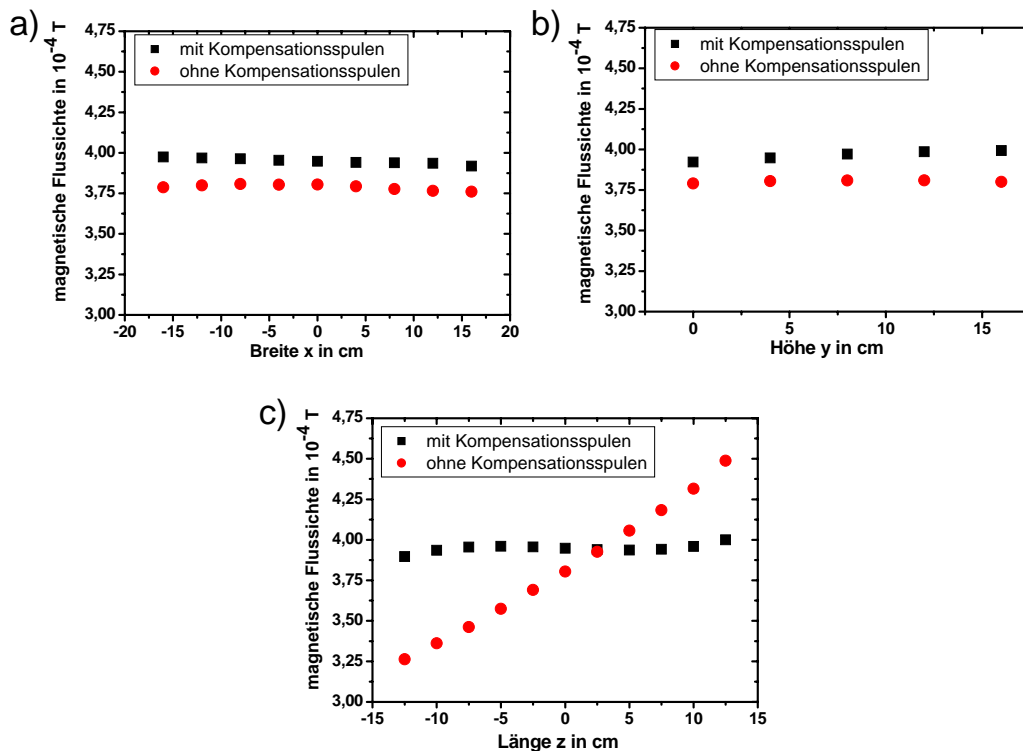


Abbildung 6.2: Erreichte Homogenität mit und ohne Streufeldkompensation als Schnitte entlang der verschiedenen Achsen

Dargestellt ist die erreichte Magnetfeldhomogenität am Magnetom Siemens Sonata der Universitätsmedizin Mainz mit und ohne Streufeldkompensation durch die spezielle Konfiguration der Haltefeldspulen. Das Diagramm zeigt die jeweiligen magnetischen Flussdichten bei einem Schnitt entlang der Achse des Haltefeldes. Der Ursprung des Koordinatensystems liegt auf dem Mittelpunkt zwischen den beiden Spulen und der Achse, siehe Abb. 6.1. Die positive  $z$ -Koordinate zeigt in Richtung des Tomographen. Der Koordinatenursprung hat zu diesem 3,175 m Abstand. Während das unkompenzierte Streufeld in  $x$ - und  $y$ -Richtung, Bild a) und b) aufgrund der großen Entfernung zum Tomographen erwartungsgemäß kaum variiert, zeigt sich eine deutliche Änderung mit dem Abstand zum Tomographen. Dies kann durch die Kompensationsspulen ausgeglichen werden, wie Abb. c) deutlich zeigt.

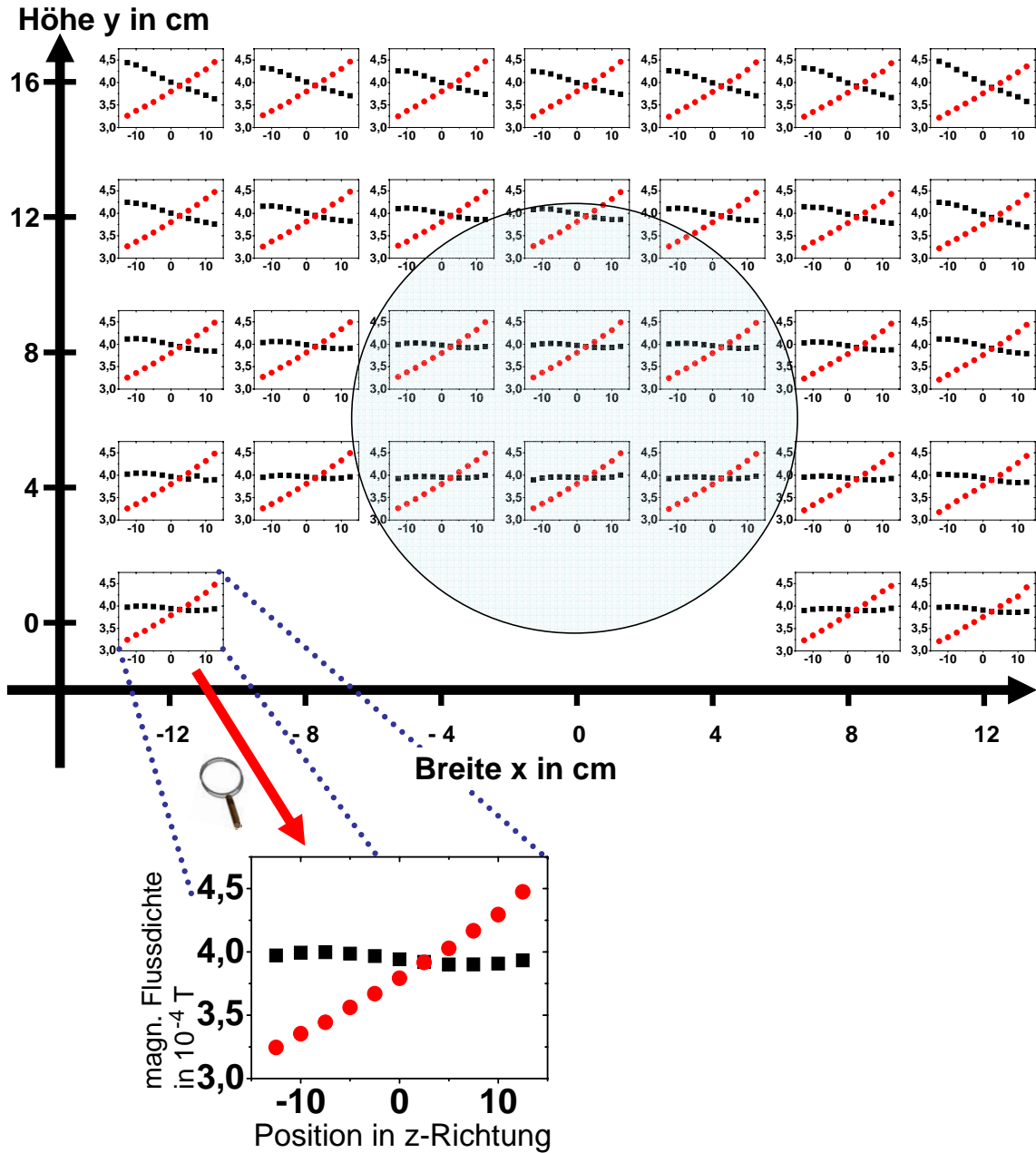


Abbildung 6.3: Erreichte Homogenität in z-Richtung in 2D-Projektionen

Dargestellt sind zweidimensionale Homogenitätsauftragungen als Schnittbild in z-Richtung zum Tomographen hin. Dabei wurden die Schnitte in verschiedenen Höhen und verschiedenen Breiten durchgeführt. Der Koordinatenursprung wurde analog zur dreidimensionalen Darstellung in Abb. 6.4 gewählt und ist in Abb. 6.1 dargestellt. Die Position der sphärischen  $^3\text{He}$ -Zelle (Durchmesser ca. 13 cm) ist durch hellblaue Schraffur kenntlich gemacht. In den einzelnen Diagrammen ist auf der jeweiligen Abszisse die Position in z-Richtung aufgetragen, ausgehend vom Mittelpunkt zwischen beiden Spulen in Richtung Tomograph. Die Ordinate zeigt die zugehörigen magnetischen Flussdichten im Bereich von  $3,0 - 4,75 \cdot 10^{-4}$  T. Die schwarzen Messpunkte wurden MIT die roten Messpunkte OHNE Streufeldkompensation aufgenommen. (Legende und Achsenbeschriftung der einzelnen Diagramme wurden zur Übersichtlichkeit nicht im Diagramm dargestellt, sondern hier zusammengefasst.)

## 6.1. SPULENFELDSIMULATION UND MESSUNGEN DER ERREICHTEN HOMOGENITÄT83

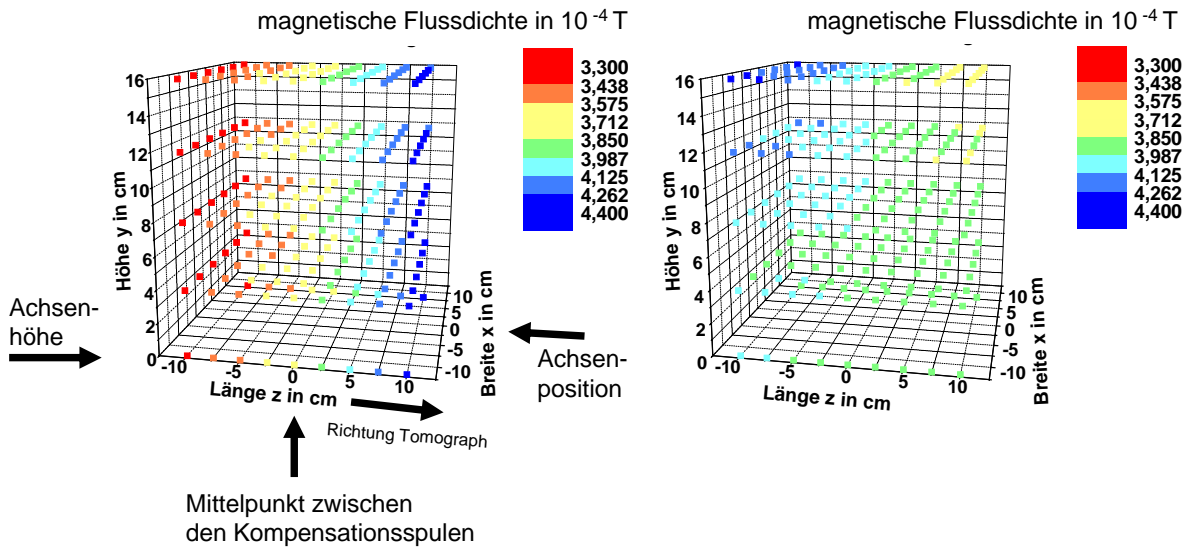


Abbildung 6.4: Erreichte Homogenität mit und ohne Streufeldkompensation in dreidimensionaler Darstellung

Dargestellt ist dreidimensional die erreichte Magnetfeldhomogenität am Magnetom Siemens Sonata der Universitätsmedizin Mainz, links ohne Streufeldkompensation, rechts mit Streufeldkompensation, mit gleicher Wahl des Koordinatenursprungs siehe Abb. 6.1. Die Diagramme zeigen nur den oberen Teil des Haltefeldes (oberhalb der Achsenhöhe). Die Zelle befindet sich in der Höhe von  $y \approx 0$  bis  $y \approx 13$  cm. Direkt unterhalb der Zelle ist der Kolbenkompressor untergebracht, so dass sich dessen Kolbenhub, in den das Gas direkt vor der Verabreichung gefüllt wird, ebenfalls im Bereich der besten Homogenität befindet.

Im Folgenden soll die Relaxationsrate aufgrund des Feldgradienten bestimmt werden. Diese Bestimmung folgt analog zur Berechnung zylindersymmetrische, axiale Sattelfelder in [Hie06]. Grundsätzlich erfolgt die Gradientenrelaxation  $\frac{1}{T_1^{(G)}}$  durch Selbstdiffusion der Atome in einem räumlich veränderlichen Magnetfeld. Für diese gilt nach [Sch65] die folgende Beziehung:

$$\frac{1}{T_1^{\text{grad}}} = D \frac{|\vec{\nabla} B_x|^2 + |\vec{\nabla} B_y|^2}{B^2} = D \cdot G_r. \quad (6.1)$$

Dies bedeutet: Zur bestmöglichen Speicherung muss ein möglichst geringer relativer Magnetfeldgradient vorliegen. Wie Gleichung 6.1 zeigt, ist die Relaxationsrate von der Selbstdiffusion und damit sowohl von der Selbstdiffusionskonstante als auch von Raumtemperatur (293 K) sowie dem Druck innerhalb des Transportgefäßes abhängig (mit maximal zulässigem Druck von  $2.7 \text{ bar}^1$ ).

<sup>1</sup>Bei höheren Drücken muss das Transportgefäß sonst als Gefahrgut transportiert werden, s. Abschnitt 4.2.

Bei 300 K und 1 bar beträgt der Wert der freien Selbstdiffusionskonstante von  $^3\text{He}$  nach [Bar74b]  $1.92 \text{ cm}^2/\text{s}$  (bei 300 K und 1 bar). Selbstverständlich verringert sich der Druck innerhalb der Glaszelle nach jeder Applikation von  $^3\text{He}$ . Daher wird eine Parametrisierung der Selbstdiffusion nach [Hie06] verwendet, welche für quasi freie Diffusion gültig ist. Diese Bedingung ist bei der Größe der Transportzelle (Durchmesser ca. 13,5 cm im Vergleich zur mittleren freien Diffusionslänge von ca. 200 nm) gut erfüllt.

$$T_1^{\text{grad}} \approx \frac{1 \text{ h}}{6000} \left( \frac{273 \text{ K}}{T} \right)^{3/2} \cdot \frac{p}{1 \text{ bar}} (G_r \cdot \text{cm})^{-2} \quad . \quad (6.2)$$

Dabei ist  $G_r$  der relative Magnetfeldgradient und es gilt  $G_r := \sqrt{(\vec{\nabla} B_x)^2 + (\vec{\nabla} B_y)^2}$ . Es ist nun zu beachten, dass die (axiale) Hauptkomponente (in z-Richtung = zum Tomographen hin) erheblich größer ist als die radiale Komponente (x- und y-Richtung). Die radialen Anteile sind schwierig zu bestimmen, da schon eine kleine Variation im Winkel (Abweichung von  $90^\circ$ ) durch das starke axiale Hauptfeld einen großen Fehler verursacht. Wie in [Hie06] vorgeschlagen, wird daher eine Näherung für zylindersymmetrische, axiale Sattelfelder verwendet, in denen nur die z-Komponente an den verschiedenen Gitterpunkten und der daraus resultierende Gradient verwendet wird:

$$G_r^2 \approx \frac{1}{B^2} \left( \left( \frac{\partial B_z}{\partial z} \right)^2 + \left( \frac{\partial B_z}{\partial r} \right)^2 \right) = \left( \frac{\vec{\nabla} B_z}{B} \right)^2 \approx \left( \frac{\vec{\nabla} B}{B} \right)^2 \quad . \quad (6.3)$$

Es folgt also:

$$G_r^2 \approx \frac{(\nabla B_z)^2}{B^2} = \frac{\left( \frac{\partial B_z}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial B_z}{\partial y} \right)^2 + \left( \frac{\partial B_z}{\partial z} \right)^2}{B^2} \quad . \quad (6.4)$$

Als nächstes habe ich aus den Messwerten die maximalen Abweichungen entlang der verschiedenen Achsen ermittelt: Entlang der z-Achse (Abstand Tomograph) ergibt sich die stärkste Abweichung mit  $\frac{\partial B_z}{\partial z} = (0,014 \pm 0,003) \frac{10^{-4}\text{T}}{\text{cm}}$ , entlang der x-Achse (Breite) die geringste mit  $\frac{\partial B_z}{\partial x} = 0,002 \pm 0,001 \frac{10^{-4}\text{T}}{\text{cm}}$ . Entlang der y-Achse (Höhe) gilt  $\frac{\partial B_z}{\partial y} = 0,010 \pm 0,005 \frac{10^{-4}\text{T}}{\text{cm}}$ . Die stärkere Abweichung des y-Wertes im Vergleich zur x-Richtung kann vermutlich durch eine noch genauere Anpassung der Achsenhöhe weiter reduziert werden. Experimentell ergab sich das Feldmaximum wenige cm oberhalb der Nennhöhe des Tomographen, die Achse der Haltefeldeinheit wurde jedoch zu Beginn der Messungen auf die Nennhöhe der Fa. Siemens eingestellt. Da der Feldgradient ohnehin durch die z-Komponente dominiert wurde und die erreichten Relaxationszeiten (siehe unten) ausreichend lang sind, war eine weitere Optimierung nicht erforderlich.

## 6.1. SPULENFELDSIMULATION UND MESSUNGEN DER ERREICHTEN HOMOGENITÄT 85

Nach der Gaußschen Fehlerfortpflanzung ergibt sich für den Fehler des Gradienten:

$$\Delta(G_r^2) = \sqrt{(\Delta_1)^2 + (\Delta_2)^2 + (\Delta_3)^2 + (\Delta_4)^2}, \text{ mit} \quad (6.5)$$

$$\Delta_1 = \frac{\partial(G_r^2)}{\partial B} \Delta B \quad (6.6)$$

$$\Delta_2 = \frac{\partial(G_r^2)}{\partial \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}\right)} \Delta \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}\right) \quad (6.7)$$

$$\Delta_3 = \frac{\partial(G_r^2)}{\partial \left(\frac{\partial B_z}{\partial y}\right)} \Delta \left(\frac{\partial B_z}{\partial y}\right) \quad (6.8)$$

$$\Delta_4 = \frac{\partial(G_r^2)}{\partial \left(\frac{\partial B_z}{\partial z}\right)} \Delta \left(\frac{\partial B_z}{\partial z}\right). \quad (6.9)$$

Damit ergibt sich  $G_r^2 = (2,07 \pm 0,93) \cdot 10^{-5} \text{ cm}^{-2}$  und somit wegen  $T_1^{grad} = D \cdot (G_r \cdot \text{cm})^{-2}$  der Fehler von  $T_1^{grad}$  zu  $\Delta T_1^{grad} = T_1^{grad} \cdot \frac{\Delta(G_r^2)}{G_r^2}$ . Unter Verwendung von Gleichung 6.2 ergibt sich  $T_1^{grad} = (7,21 \pm 3,24) \text{ h} \cdot \frac{\text{p}}{1 \text{ bar}}$ . Bei voll gefüllter Transportzelle ( $p = 2,7 \text{ bar}$ ) ergibt sich die Relaxationszeit  $T_1^{grad}$  zu 21 h, für die letzten beiden möglichen Applikationen ( $p \approx 0,5 \text{ bar}$ ) zumindest noch 2 h. Dies ist für eine typische Gesamtanwendungsdauer von ca. 1 - 2 Stunden mehr als ausreichend.



## Kapitel 7

# Polarimetrie

Um verschiedene MR-Aufnahmen besser miteinander vergleichen zu können, ist es erforderlich, die Aufnahmen normieren zu können. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Aufnahmen verschiedener Patienten/Probanden oder auch Aufnahmen desselben Probanden/Patienten zu verschiedenen Aufnahmezeitpunkten verglichen werden sollen, z. B. zur Bewertung eines Krankheitsverlaufs oder auch eines möglichen Therapieerfolges. Dabei kann sich das vorhandene Lungenvolumen im Laufe der Zeit ändern und somit bei maximaler Inspiration das inhalede Atemzugvolumen verringern oder auch vergrößern. Bessert sich beispielsweise bei einem Patienten mit geschädigter Lunge durch eine Therapie der Gesundheitszustand, so könnten zuvor unbelüftete Gebiete bei einer zweiten Aufnahme wieder heller erscheinen. Dadurch reduziert sich jedoch die Helligkeit des Gesamtbildes, da sich das Gas dann auf ein größeres Volumen verteilt. Vergrößert sich das Lungenvolumen, so verringert sich bei gleichem  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumen mit gleicher Polarisation die Signalintensität pro Pixel. Eine Normierung kann folglich nur über die integrale Gesamtintensität einer Aufnahme stattfinden. Die Signalintensität einer Aufnahme hängt dabei von folgenden Parametern ab:

$$I \propto \sin \alpha \cdot B_0 \cdot M_{3\text{He}} , \quad (7.1)$$

mit dem MR-Flipwinkel  $\alpha$  und dem Magnetfeld des Tomographen  $B_0$ . Die Magnetisierung  $M_{3\text{He}}$  ist dabei von der Polarisation  $P$ , dem magnetischen Moment  $\mu$  sowie von der Konzentration  $\left(\frac{dN}{dV}\right)$  des  ${}^3\vec{\text{He}}$  in folgender Weise abhängig:

$$M_{3\text{He}} = P_{3\text{He}} \cdot \mu_{3\text{He}} \cdot \left(\frac{dN}{dV}\right)_{3\text{He}} . \quad (7.2)$$

Für die Normierung wird folglich das genaue verabreichte Bolusvolumen sowie dessen Polarisation benötigt. Mit Hilfe der Spirometer wird das tatsächlich inhalede Volumen mit einer Genauigkeit von ca. 3 % bestimmt und steht damit als bekannte Größe der Normierung zur Verfügung. Zur Messung der Polarisation kommen prinzipiell zwei verschiedene Möglichkeiten in Betracht: mittels Induktion oder mit Hilfe einer Fluxgate-Sonde. Die

Vor- und Nachteile sowie die technische Realisierung möchte ich im Nachfolgenden vorstellen. Das Verfahren mittels Induktion wurde in mehreren Diplomarbeiten weiter entwickelt und erzielt unter Laborbedingungen gute Ergebnisse. Allerdings liegt eine nur sehr geringe Signalstärke vor, die hoher Verstärkung bedarf. Weiterhin betragen die Signale selbst  $\approx 50$  Hz. Dies führt zu einer hohen Störanfälligkeit gegenüber Netzfrequenzen und Mikrophoneffekten. In [Fil01], [Bor04] wurde das Polarimeter innerhalb des Tomographen eingesetzt. Auf diese Weise steht das zur Eichung erforderliche starke Magnetfeld ( $> 10$  mT) direkt zur Verfügung. Diese Art der Polarisationsmessung wurde in [Bor04] an zwei verschiedenen Tomographen des Modells Siemens Magnetom Vision durchgeführt, die zum damaligen Zeitpunkt in der Radiologie der Uniklinik Mainz zur Verfügung standen: dem experimentellen sowie dem klinischen Tomographen. Während an dem experimentellen Tomographen gute Ergebnisse erzielt wurden, kam es an dem klinischen Gerät zu einer deutlichen Signal-Rausch-Reduktion. Diese konnte ich in meiner Diplomarbeit [Gue06] auf die Störsignale eines Monitors im 60 Hz-Bereich zurückführen, der im angrenzenden MR-Bedienraum aufgestellt war<sup>1</sup>. Dieses Beispiel zeigt die hohe Empfindlichkeit und Anfälligkeit der Methode. Im Folgenden möchte ich die Messmethode näher erläutern und vorstellen, welche Änderungen sich für die Polarisationsbestimmung durch die Auslagerung des Polarimeters<sup>2</sup> aus dem Tomographen ergeben.

## 7.1 Polarimetrie mittels Induktionsverfahren

### 7.1.1 Messprinzip

Die Polarimetrie mittels Induktion wurde im Jahr 2001 in [Fil01] entwickelt und in zwei weiteren Diplomarbeiten [Bor04] und [Gue06] weiter verfolgt. Dabei wird die Magnetisierung des  $^3\text{He}$ -Bolus beim Durchgang durch eine Spule ausgenutzt, um ein messbares Induktionssignal zu erzeugen. Dies ist vergleichbar mit dem Durchgang eines Stabmagneten durch eine Spule. Unabhängig voneinander wurde dieser Effekt bereits 1831 von M. Faraday und J. Henry beobachtet und ist in den Maxwell'schen Gleichungen enthalten. Das Faradaysche Gesetz beschreibt die Abhängigkeit der Induktion von einer Änderung des magnetischen Flusses  $\Phi_m$ :

$$U_{ind} = -\frac{d\Phi_m}{dt} = -\frac{d}{dt} \int \vec{B}_m \cdot d\vec{A} = -\frac{d}{dt} \int \vec{B}_m \cdot \vec{e}_n \cdot dA, \quad (7.3)$$

mit Magnetfeld  $B_m$  und dem Normalenvektor  $\vec{e}_n$  der von der Leiterschleife umrundeten Fläche  $A$ . Schließt dieser mit dem Magnetfeld  $B_m$  den Winkel  $\theta$  ein, so ergibt sich für ein Polarimeter mit der Windungszahl  $n$  und dem Spulenquerschnitt  $A$  der verwendeten Induktionsspule folgende Abhängigkeit:

$$U_{ind} = -n \cdot A \cdot \cos \theta \cdot \frac{dB_m}{dt}. \quad (7.4)$$

<sup>1</sup>Niederfrequente Störungen werden leider nicht durch die Abschirmung des Raumes reduziert, da diese lediglich zur Abschirmung der Hochfrequenzfelder konzipiert sind.

<sup>2</sup>Verursacht durch die sicherheitsbedingte Auslagerung der  $^3\text{He}$ -Zelle aus dem Tomographen in die Haltefeldeinheit des Applikators.

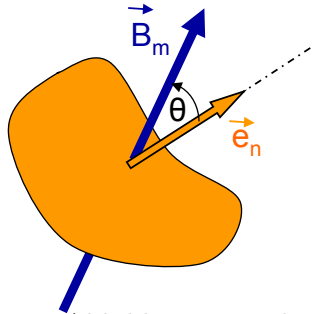


Abbildung 7.1: Flächennormale

Dargestellt ist hier der Winkel, den die Flächennormale mit der Magnetfeldachse bildet.

Der Winkel  $\theta$  wird dabei von der Lage der Induktionsspule bestimmt und dem globalen Haltefeld, welches die Ausrichtung der Magnetisierung  $\vec{M}$  festlegt und somit auch von  $\vec{B}_m$ , siehe Abb. 7.1.

Idealerweise sollte die Richtung des Haltefeldes daher mit der Spulenachse der Polarimeter-Induktionsspule übereinstimmen, siehe Abb. 7.2. Die Magnetisierung ist dabei gemäß Gleichung 7.2 gegeben. Das Messprinzip sollen die beiden Abbildungen 7.3 deutlich machen. Es werden dabei zwei extreme Zeitpunkte betrachtet. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  ist der Gasbolus noch so weit von der Induktionsspule entfernt, dass  $\vec{B}_m(t = 0) \approx 0$  am Spulenort gilt. Der zweite Messzeitpunkt  $t_1$  muss derart gewählt werden, dass das polarisierte  ${}^3\text{He}$  zwar vollständig das unmagnetisierte Medium aus dem Spulenkörper verdrängt hat, andererseits das Ende des Gasbolus noch so weit entfernt ist, dass dieser keinen Einfluss auf die Magnetisierung mehr hat. Nur dann kommt es zum statischen Fall mit  $\frac{dB}{dt} = 0$ . Denn das Ende des Gasbolus würde seinerseits ein Induktionssignal umgekehrter Amplitude induzieren. Ist  $t_1$  korrekt gewählt, so bleibt zu diesem Zeitpunkt die Magnetisierung innerhalb des Spulenkörpers konstant auf dem Maximalwert. Dabei ist diese Situation mit dem Durchschieben eines unendlich langen Stabmagneten durch die Spule vergleichbar. Die Feldlinien laufen zwar im Unendlichen zurück, der Beitrag zur Flussdichte innerhalb der Spule ist jedoch vernachlässigbar. Für den  ${}^3\text{He}$ -Gasbolus zur Zeit  $t_1$  gilt dann bei Vernachlässigung der Randfelder:  $\vec{B}_m(t = t_1) \approx \mu_0 \cdot \vec{M}$ .

In Gleichung 7.4 eingesetzt, ergibt sich somit:

$$B_M(t_1) - B_M(0) = -\frac{1}{n \cdot A \cdot \cos \theta} \int_0^{t_1} U_{\text{ind}} dt \quad (7.5)$$

$$\mu_0 \cdot M_{3\text{He}} = -\frac{1}{n \cdot A \cdot \cos \theta} \int_0^{t_1} U_{\text{ind}} dt. \quad (7.6)$$

Setzt man weiterhin die Magnetisierung aus Gleichung 7.2 ein und löst nach der Polarisation auf, so ergibt sich:

$$P = -\frac{1}{\left(\frac{dN}{dV}\right)_{3\text{He}} \cdot \mu_0 \cdot \mu_{3\text{He}}} \cdot \frac{1}{n \cdot A \cdot \cos \theta} \cdot \int_0^{t_1} U_{\text{ind}} dt = \underbrace{\text{const} \cdot \int_0^{t_1} U_{\text{ind}} dt}_{U_{\text{Pol}}} = c_p \cdot U_{\text{Pol}}. \quad (7.7)$$

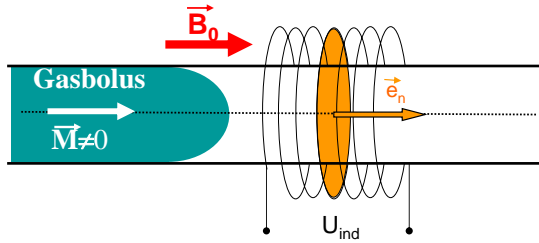


Abbildung 7.2: Messprinzip

Dargestellt ist hier der Winkel, den der Gasbolus mit der Magnetfeldachse bildet.

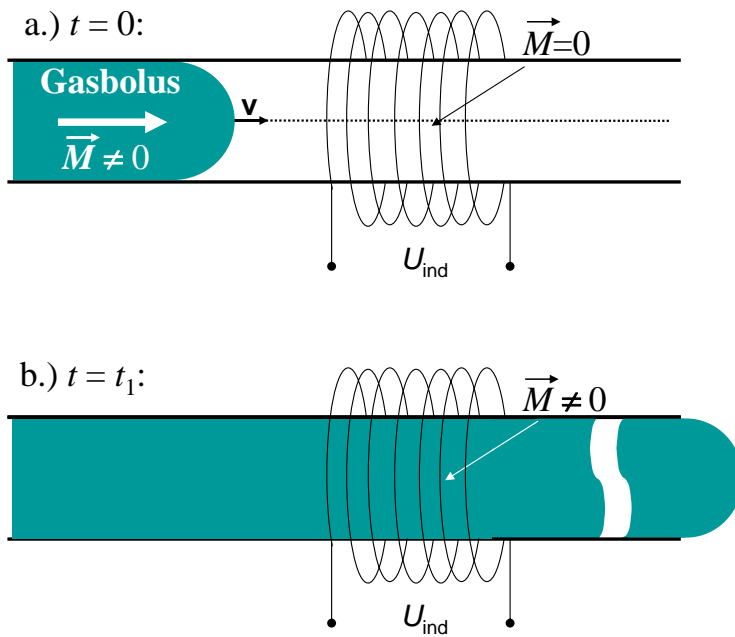


Abbildung 7.3: Messprinzip

Dargestellt ist hier der Durchgang eines Gasbolus durch die Induktionsspule. In Abb. a) ist der Gasbolus noch so weit entfernt, dass noch keine Spannung in der Messspule induziert wird. Zum Zeitpunkt der Abb. b) hat das polarisierte  ${}^3\vec{\text{He}}$  das unmagnetisierte Medium vollständig aus dem Spulenkörper verdrängt. Das Ende des Gasbolus ist noch so weit entfernt, dass dieses keinen Einfluss auf die Magnetisierung hat und  $\frac{dB}{dt} = 0$  (statischer Fall) gilt.

Im Gegensatz zu [Fil01], [Bor04] und [Gue06] wird die integrierte Spannung hier mit  $U_{Pol}$  statt mit  $U_{Int}$  bezeichnet, um Verwechslungen mit der induzierten Spannung  $U_{ind}$  auszuschließen. Der Index wurde gewählt, da sich aus der integrierten Spannung nach Bestimmung des Vorfaktors direkt die Polarisation ergibt.

Die integrale Abhängigkeit der Polarisation von der Induktionsspannung hat den großen Vorteil, dass die Bestimmung völlig unabhängig von der Bolusform ist. Dies gilt zumindest, wenn Störungen vernachlässigt werden. Damit diese keinen großen Einfluss haben, ist auf ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu achten, da ansonsten bei geringer Signalstärke das Rauschen durch die Integration starken Einfluss gewinnen kann.

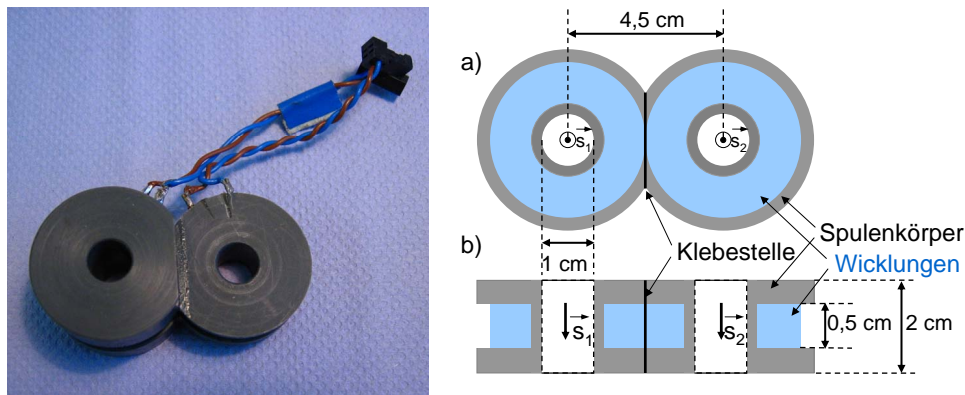


Abbildung 7.4: Foto und Schema des Spulenpaares

Dargestellt ist hier neben dem Foto eine schematische Zeichnung des verwendeten Spulenpaares, bestehend aus Induktions- und Referenzspule. Da das erwartete Induktionssignal durch den Durchfluss eines  ${}^3\text{He}$ -Bolus nur geringe Größe (ca. 10 - 30 mV) aufweist, müssen äußere Einflüsse bestmöglich ausgeschlossen werden. Dazu wird eine 2. baugleiche, nicht vom  ${}^3\text{He}$  durchflossene Spule als Referenz verwendet. In geringem, parallelen Abstand fest fixiert, ist sie den gleichen Bewegungen, Schwingungen, Magnetfeldern, Magnetfelddriften und -schwankungen unterworfen. Dadurch können durch Subtraktion durch diese Effekte induzierte Signale in der Messspule eliminiert bzw. reduziert werden.

Um das Signal-Rausch-Verhältnis so groß wie möglich zu halten, müssen weiterhin Mikrophonie-Effekte so effizient wie möglich vermieden werden. Dabei handelt es sich um Vibrationen, d. h. minimale Bewegungen innerhalb eines äußeren Feldes. Durch geringe Feldinhomogenitäten kommt es dabei zu einem zeitlich veränderlichen magnetischen Fluss innerhalb der Spule und somit zu einem zusätzlichen Induktionssignal. Da selbst kleine Schwankungen der magnetischen Flussdichte sowie Schwingungen oder sonstige Ortsverschiebungen ebenfalls ein Induktionssignal erzeugen, muss eine zweite baugleiche Spule als Referenz verwendet werden. Diese ist fest und räumlich so dicht wie möglich parallel mit der ersten Induktionsspule fixiert, siehe Abb. 7.4. Sie ist somit den gleichen Schwingungen und Bewegungen unterworfen. Weiterhin erfährt sie sowohl das gleiche magnetische Feld als auch gleiche Magnetfelddriften und -schwankungen. Die Referenzspule wird nicht von

$\vec{^3\text{He}}$  durchflossen, so dass in dieser Spule kein Induktionssignal durch den  $\vec{^3\text{He}}$ -Gasbolus erzeugt wird. Gemessen wird daher das Differenzsignal, welches im Idealfall nur noch von der Magnetisierung des  $\vec{^3\text{He}}$  abhängen darf.

Die Abbildung 7.4 entspricht dem Aufbau, wie er in [Fil01], [Bor04] und [Gue06] verwendet wurde. Die Induktionsspulen (Mess- und Referenzspule) haben jeweils eine Windungszahl von  $n = 7500$ , der Innendurchmesser der Wicklungen beträgt 12 mm, der Innendurchmesser der Röhre 10 mm. Der Spulendraht besteht aus Kupferlackdraht, die Kupfersehne hat einen Durchmesser von 160  $\mu\text{m}$ , der Spulendraht mit Isolierung einen Außendurchmesser von 200  $\mu\text{m}$ . Die Selbstinduktion der Spulen beträgt  $L_1 = 0,684$  H, bzw.  $L_2 = 0,679$  H, der Widerstand  $R_1 = 1,346$  k $\Omega$ , bzw.  $R_2 = 1,343$  k $\Omega$ . (Im Gegensinn in Reihe geschaltet, siehe unten, ergibt sich eine Selbstinduktion von 1,405 H). Die Induktionssignale müssen aufgrund ihrer geringen Höhe verstärkt werden. Abbildung 7.5 zeigt als Beispiel eine Messung mit dem alten Aufbau während meiner Diplomarbeit [Gue06]. Die Signale wurden, wie die im späteren Verlauf noch Folgenden, mit dem Oszilloskop „TDS210“ der Fa. Tektronix erfasst.

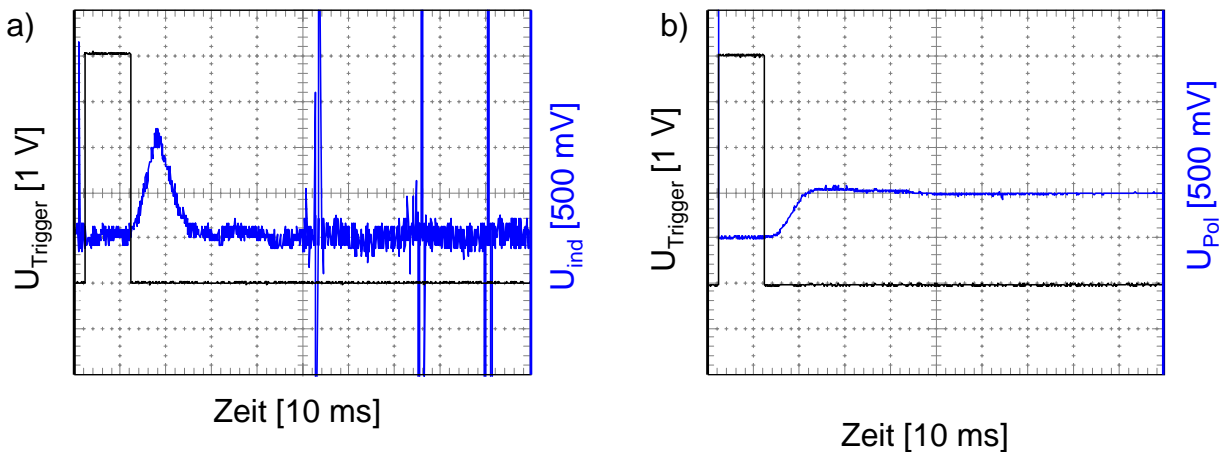


Abbildung 7.5: Altes Messbeispiel

Dargestellt ist hier ein Messbeispiel mit dem ursprünglichen Messaufbau, Bild aus [Gue06]. Die blaue Kurve in a) zeigt das Induktionssignal  $U_{\text{ind}}$  aufgrund eines durchströmenden  $\vec{^3\text{He}}$ -Bolus, in b) ist das integrierte Signal  $U_{\text{Pol}}$  dargestellt. Die schwarze Kurve stellt in beiden Bildern das Triggersignal dar. Die Integration beginnt mit der abfallenden Flanke des Triggersignals und dauert im verwendeten Aufbau 40 ms. Die Aufnahmen wurden im Niederfeld (ca. 1 mT) unter Laborbedingungen (d. h. ohne Störquellen) aufgezeichnet. Die Dauer des Induktionssignals liegt im Bereich von 20 ms. Dies führt daher zu einer hohen Störanfälligkeit gegenüber Frequenzen im Bereich von 50 Hz.

Die Signalamplitude ist dabei abhängig von der Durchflussgeschwindigkeit sowie der Teilchendichte des aufmagnetisierten Gases. Um ein möglichst hohes Signal zu erreichen, ist eine hohe Durchflussgeschwindigkeit erforderlich. Ein offener Ausgang hinter dem Polarimeter ist daher vorteilhaft, in [Bor04] und [Gue06] zeigte sich, dass der Anschluss eines 2 m langen Schlauches mit  $\varnothing 2,4$  mm zu einer deutlichen Verbreiterung der Bolusform und somit zu einer Reduktion der Signalstärke führt, denn die Fläche unter der Kurve bleibt konstant.

Dies bedeutet: Der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Gasbolus kann nicht als online-Polarisationsmessung von der Zelle durch das Polarimeter zur Verabreichung zum Probanden/Patienten geleitet werden, da sonst die Signalstärke zu gering wird. Stattdessen müssen zur Messung wenige ml  ${}^3\vec{\text{He}}$  durch das Polarimeter direkt in die Umgebung abgegeben werden. Im Labor erhält man auf diese Weise typischerweise Werte im Bereich von ca. 20 mV, das Rauschen beträgt ca. 2 mV und ist somit um den Faktor 10 kleiner. Dieses Signal-Rausch-Verhältnis ist völlig ausreichend und verdeutlicht, dass unter Laborbedingungen gute Ergebnisse mit dieser Methode erzielt werden können. Um die Polarisation zu berechnen, muss nun der Vorfaktor  $c_p$  aus Gl. 7.7 ermittelt werden. Dazu möchte ich im Folgenden die Sauerstoff-Eichung vorstellen.

### 7.1.2 Sauerstoff-Eichung

Die Eichung/Kalibration des Polarimeters, d. h. die Bestimmung der Proportionalitätskonstanten  $c_p$  aus Gleichung 7.7, findet mit Hilfe von paramagnetischem Sauerstoff statt. Im Grundzustand  ${}^3\Sigma_1$  koppeln die ungepaarten Elektronen der beiden Sauerstoff-Atome im  $\text{O}_2$ -Molekül zu einem elektronischen Spin  $S = 1$ . Das erzeugte permanente magnetische Moment beträgt dann:  $\mu_{\text{O}_2} = 2 \cdot \mu_B$ , wobei  $\mu_B$  das Bohrsche Magneton darstellt. Die Magnetisierung ergibt sich zu:

$$M_{\text{O}_2} = \frac{8}{3} \cdot \left( \frac{dN}{dV} \right)_{\text{O}_2} \cdot \frac{\mu_B^2}{kT} \cdot B, \quad (7.8)$$

mit der Sauerstoffteilchendichte  $\left( \frac{dN}{dV} \right)_{\text{O}_2}$ , der Boltzmannkonstanten  $k = 1,381 \cdot 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}}$  und der absoluten Temperatur  $T$ . Das Verhältnis der Magnetisierungen von  ${}^3\vec{\text{He}}$  zu  $\text{O}_2$  ergibt sich folglich zu:

$$\frac{M_{{}^3\text{He}}}{M_{\text{O}_2}} = \frac{\left( \frac{dN}{dV} \right)_{{}^3\text{He}} \cdot \mu_{{}^3\text{He}} \cdot P_{{}^3\text{He}}}{\frac{8}{3} \cdot \left( \frac{dN}{dV} \right)_{\text{O}_2} \cdot \frac{\mu_B^2}{kT} \cdot B} \approx 1. \quad (7.9)$$

Die typische Polarisation des  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Gases liegt bei  $P \approx 60\%$ . Bei Raumtemperatur  $T \approx 300 \text{ K}$  und einem Magnetfeld von  $B \approx 116 \text{ mT}$  ist das Verhältnis der beiden Magnetisierungen nahezu 1. Die Eichmessungen in [Fil01] und [Bor04] fanden in diesem Magnetfeldbereich statt. Die Relaxationszeit  $T_1$  des molekularen Sauerstoffs liegt nach [Ott99] im Bereich von Millisekunden, was die Zeitdauer der Ausrichtung der Spins an das äußere Magnetfeld bestimmt. Innerhalb von 3  $T_1$ -Zeiten werden ca. 99% der Sättigungsmagnetisierung von  $\text{O}_2$  erreicht, so dass selbst bei hohen Gasflüssen das Gas innerhalb weniger Millimeter im Magnetfeld vollständig aufmagnetisiert wird. Dies zeigen Eichmessungen in [Bor04]. Die Randbedingung der Kalibrierung mit  $\text{O}_2$  erfordert aber hohe magnetische Flussdichten  $> 10 \text{ mT}$ . Anderenfalls könnte die Polarisationsbestimmung im Niederfeld stattfinden und Mikrofonieeffekte würden kaum beitragen. Innerhalb des Tomographen (1,5 T) stehen diese Flussdichten zur Verfügung. Aus vielschichtigen Gründen<sup>3</sup> ist jedoch die Auslagerung der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Transportzelle und des Polarimeters aus dem Tomographen in die Haltefeldeinheit des Applikators sinnvoll. Daher muss ein Konzept gefunden werden, welches die Messsignalerfassung optimiert. Ziel ist es weiterhin, das Polarimeter in der Haltefeldeinheit zu integrieren,

<sup>3</sup>Siehe Anlage A.2.

ohne dass dabei die Homogenität des magnetischen Feldes beeinträchtigt wird. Im Folgenden möchte ich diese beiden Aspekte näher betrachten.

### 7.1.3 Verstärkeroptimierung

Im Laufe der verschiedenen Messungen stellte sich durch systematische Messungen heraus, dass der alte Verstärker, der in den vorherigen Diplomarbeiten [Fil01], [Bor04], [Gue06] Verwendung fand, bei der Verstärkung unkontrolliert arbeitet. Die Signale von Mess- und Referenzspule wurden in jeweils separaten Eingängen verstärkt. Dabei wurde eine ungleiche Verstärkung festgestellt. Der Versuchsaufbau wurde daraufhin modifiziert: Statt zwei separate Eingänge zu verwenden, wurden die Induktions- und Referenzspule in Gegenrichtung in Serie geschaltet und in einem einzigen Eingang verstärkt. Dies führte jedoch zur Erhöhung des Grundrauschens, siehe Abb. 7.6 a).

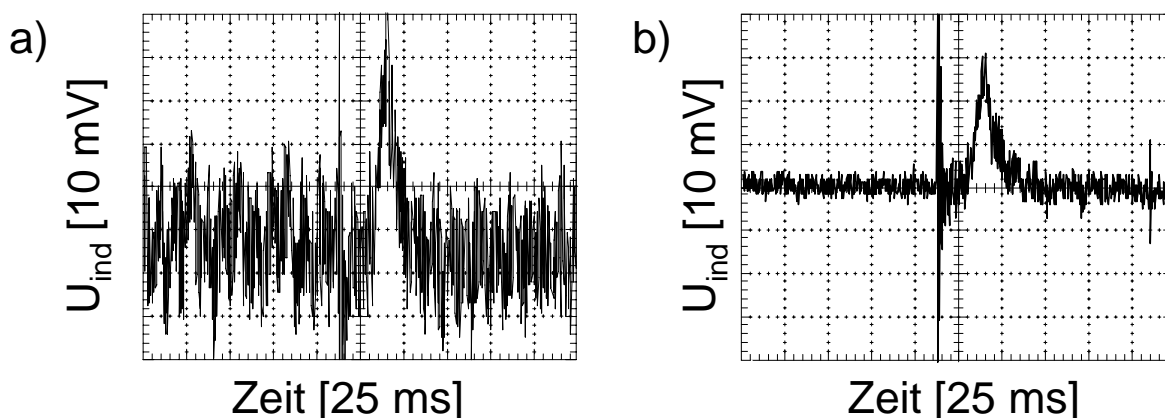


Abbildung 7.6: Verstärkervergleichsmessung mit thermisch polarisiertem Sauerstoff  
 Dargestellt ist eine Vergleichsmessung mit thermisch polarisiertem  $\text{O}_2$  bei einer magnetischen Flussdichte von ca.  $120 \text{ mT}$  a) mit dem alten Verstärkerprototyp aufgezeichnet und b) mit einem neuen, kommerziell erhältlichen Verstärker DLPVA-100-F-D der Fa. Femto. Mit dem neuen Verstärker konnte das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden.

Es wurde daraufhin ein neuer, kommerziell erhältlicher Verstärker der DLPVA-100-F-D der Firma FEMTO Messtechnik GmbH getestet. Bei einer Verstärkung von 60 db liegt die Signalamplitude bei ca. 20 mV, das Rauschen bei ca. 2 mV. Das Messergebnis ist in Abb. 7.6 b) dargestellt und zeigt ein mit thermisch polarisiertem  $\text{O}_2$  aufgenommenes Signal (im Vergleich zu einer Aufnahme mit dem alten Verstärkerprototypen in Abb. 7.6 a)). Messfehler aufgrund ungleicher Verstärkung sind nun mit dem modifizierten Aufbau ausgeschlossen. Ein solch gutes Signal-Rausch-Verhältnis ist auch in der klinischen Anwendung erforderlich, um die gewünschte Genauigkeit von Messfehlern  $< 10 \%$  zu erreichen. In den folgenden Messungen wurde ausschließlich der neue FEMTO-Verstärker „DLPVA-100-F-D“ eingesetzt.



### 7.1.4 Erzeugung der benötigten magnetischen Flussdichte bei Auslagerung des Polarimeters zur Eichung innerhalb der Haltefeldeinheit des Applikators

Wird das Polarimeter aus dem Tomographen in die Haltefeldeinheit des Applikators ausgelagert, so beträgt das umgebende Haltefeld gemäß Kap. 6.1 lediglich  $B \approx 0,4$  mT. Um die für die Eichung benötigte magnetische Flussdichte von  $> 10$  mT zu erzeugen, wurden auf 2 CKF-Rohre von 7 mm Durchmesser jeweils 2 Lagen Kupferlackdraht mit einem Kupfersehnen-Durchmesser von  $200 \mu\text{m}$  aufgebracht. Mit der Isolierung des Kupferlackdrahtes hat der Draht einen Durchmesser von ca.  $210 \mu\text{m}$ . Über eine Länge von 15 cm wurden somit ca. 1400 Wicklungen aufgebracht. Diese beiden schmalen Solenoiden werden jeweils in die Mess- bzw. Referenzspule des Polarimeterspulenpaares geschoben, siehe Abb. 7.7.

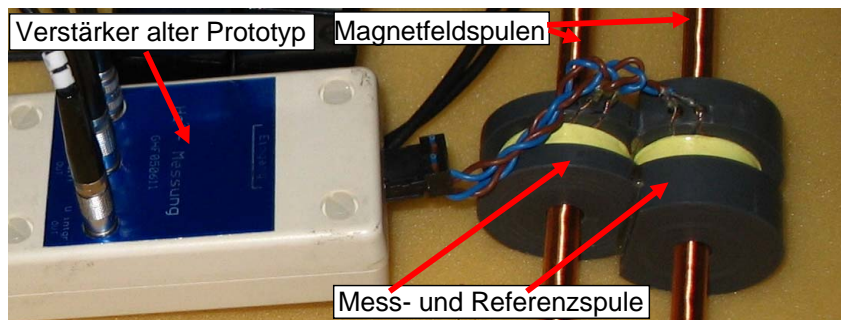


Abbildung 7.7: Polarimeter mit Magnetfeldspulen

Dargestellt ist ein Foto des Messaufbaus mit den Magnetfeldspulen innerhalb der Polarimeterspulen. Die Magnetfeldspulen werden benötigt, um in der Haltefeldeinheit des Applikators ( $B \approx 0,4$  mT) lokal im Polarimeter ein genügend hohes Magnetfeld ( $> 10$  mT) zur Eichung zu erzeugen.

Die Anzahl der Lagen sowie der Drahtdurchmesser wurden durch den Bohrungsdurchmesser der Mess- und Referenzspule des Polarimeters stark limitiert. Das starke Magnetfeld wird nur für die Dauer der Kalibration benötigt. Für die Funktion als Haltefeld bei der  ${}^3\text{He}$ -Induktionsmessung kann der Strom flexibel gewählt werden, da hier auch eine Messung im Niederfeld möglich ist. Es wurde für die Induktionsmessung mit  ${}^3\text{He}$  daraufhin ein Strom von  $0,2$  A verwendet. Dieser führt gemäß

$$\oint H ds = n \cdot I \quad \Rightarrow \quad B = \mu_0 \cdot \frac{n \cdot I}{l} \quad (7.10)$$

zu einer magnetischen Flussdichte im Inneren von ca.  $2,3$  mT. Die zeitliche Dauer ist bei dieser Stromstärke nicht durch Erwärmung limitiert und wurde auf  $5$  s festgesetzt. Im Gegensatz dazu wird bei der Kalibration, d. h. der Sauerstoff-Eichung, eine höhere magnetische Flussdichte und somit ein höherer Strom benötigt. Um die Spulen nicht zu stark zu erwärmen, wurde hierfür ein Strom von  $1$  A gewählt.

Nach Gl. 7.10 führt dies zu einer magnetischen Flussdichte von  $B = 11,7$  mT. Die durch Boltzmann-Polarisation erreichte Magnetisierung des Sauerstoffs entspricht nach Gl. 7.9 einer Polarisation des  ${}^3\text{He}$  von ca.  $5$  %. Da der Strom durch die Magnetfeldspulen nur zur Dauer der Polarisationsmessung bzw. Eichung fließen soll, wurde ein Pulsgenerator konzipiert. Dies ist insbesondere für die Eichung wichtig, da der hohe Strom von  $1$  A die Spulen stark erwärmt/erhitzt und die Dauer daher auf  $1$  s limitiert wurde. Das Funktionsschema ist in Abb. 7.8 dargestellt.

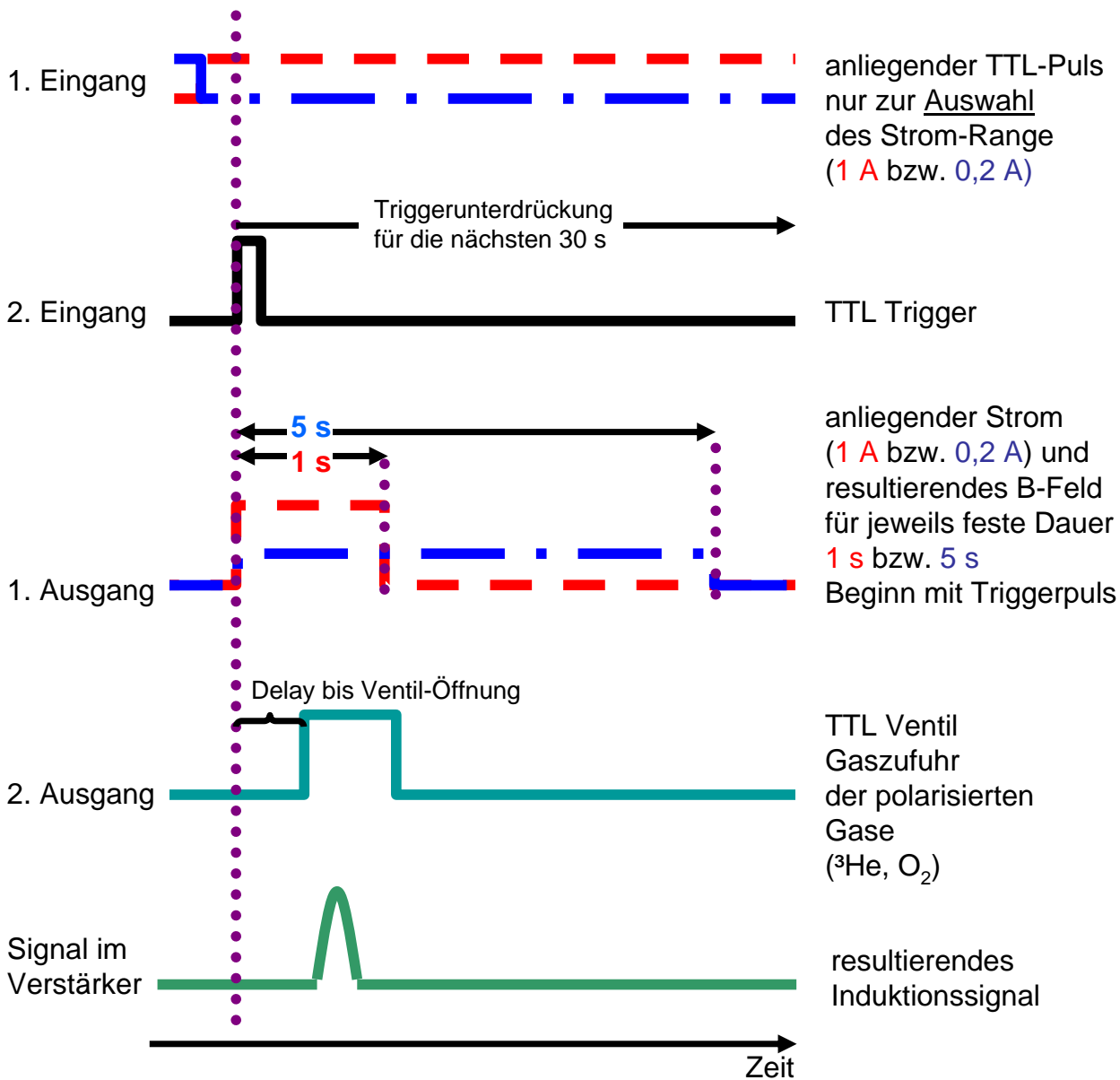


Abbildung 7.8: Funktionsschema des Pulsgenerators

Dargestellt ist hier der zeitliche Ablauf der einzelnen Prozessschritte des Pulsgenerators. Mit dem TTL-Signal auf dem 1. Eingang wird die Höhe des Stroms (und dadurch resultierend die Dauer des Stroms) ausgewählt. Bei 0,2 A soll der Strom für 5 s anliegen, bei hohem Strom 1 A muss die Dauer aufgrund der starken Erwärmung auf 1 s limitiert werden. Der Strom und das resultierende Magnetfeld wird durch einen TTL-Puls an einem 2. Eingang eingeschaltet und liegt dann für die definierte Dauer der jeweiligen Stromstärke (5 s bei 0,2 A bzw. 1 s bei 1 A) an. Um eine zu starke Erwärmung auszuschließen, kann nach erfolgtem Trigger auf Eingang 2 dieser für 30 s nicht erneut gestartet werden. Der Trigger öffnet jeweils die Ventile zur Erzeugung des Gasbolus ( ${}^3\text{He}$  oder  $\text{O}_2$ ). Dabei wird ein zusätzliches regelbares Delay verwendet. Die Ventile sind jeweils für 100 ms geöffnet. In dieser Zeit wird in der Messspule das Induktionssignal erzeugt und mittels Verstärker aufgenommen. Die Dauer des Induktionssignal beträgt typischerweise ca. 20 ms. Im Anschluss wird ein nicht magnetisiertes Gas ( $\text{N}_2$ ) zum Spülen der Leitung verwendet.

Der Pulsgenerator besitzt 2 Eingänge, die mit Lemo-Kabel über den PC und eine ADC-Karte (Analog-Digital-Converter) gesteuert werden. Am ersten Eingang kann eingestellt werden, welche Stromstärke (und damit -dauer) benutzt wird. Bei der Eichung (TTL High = 5 V) soll für 1 Sekunde ein Strom von 1 A fließen, für die  $^3\vec{\text{He}}$ -Polarisationsmessung (TTL Low = 0 V) wird ein Strom von 0,2 A über 5 s verwendet (die Messzeit kann hier verlängert werden, da die Spulenkörper sich auch in dem längeren Zeitrahmen nicht erhitzen). Die Stromdauer für beide Konfigurationen wurde mit Hilfe von 2 Drehkondensatoren definiert und separat auf 1 bzw. 5 s eingestellt. Der zweite Eingang empfängt den Trigger, um den entsprechenden Strom für die festgesetzte Zeitdauer in der Spule einzuschalten. Um ein direktes erneutes Einschalten und eine Überhitzung zu vermeiden, findet nach erfolgtem Trigger für ca. 30 s eine Triggerunterdrückung statt. Mit dem eingehenden Trigger werden auch die Ventile für die entsprechenden Gase geschaltet, d. h. das Ventil des aufmagnetisierten Gases ( $^3\vec{\text{He}}$  bzw.  $\text{O}_2$ ). Im Anschluss an die Messung wird das Ventil eines nicht aufmagnetisierbaren Gases ( $\text{N}_2$ ) kurzzeitig geöffnet, um die Leitung für die nächste Messung zu spülen. Drei LEDs zeigen den Status des Gerätes an. Eine rote LED signalisiert die generelle Betriebsbereitschaft des Pulsgenerators an (Power on), eine grüne LED unter dem Feld „Ready“ zeigt die Triggerbereitschaft des Gerätes an, eine weitere grüne LED unter dem Feld „TRIG D“ einen erfolgten Trigger. Der Ausgang des Pulsgenerators mit den Stromversorgungsanschlüssen für die Magnetfeldspulen erfolgt über eine 3-polige BINDER-Ausgangsbuchse, wobei ein Pin als Abschirmung verwendet wird. Klarerweise wird durch das Ein- und Ausschalten der Magnetfeldspulen ebenfalls ein Induktionssignal erzeugt. Um für gleiche Bedingungen in der Kompensationsspule zu sorgen und weiterhin Mikrophonieeffekte ausgleichen zu können, ist hier eine baugleiche Spule eingebracht. Das durch das Ein- und Ausschalten der Magnetfeldspulen erzeugte Induktionssignal klingt bei niedrigem Strom und langer Messdauer mit einer Zeitkonstanten von  $\approx 0,5$  s für eine Messung schnell genug ab, siehe Abb. 7.9. Das Rauschen steigt jedoch im Vergleich zum Rauschpegel ohne Magnetfeldspulen stark an, wie in der amplitudenvergrößerten Darstellung deutlich zu erkennen ist. Das Rauschen beträgt dabei ca. 40 mV und übersteigt damit stark das erwartete Induktionssignal von  $\approx 10-30$  mV. Bei stärkerer Zeitauflösung wird der Einfluss einer 50-Hz Störung deutlich. Diese Störung ist bereits beim Spulenstrom sichtbar und wird durch die Erzeugung des Spulenstroms durch ein Netzgerät verursacht.

Noch gravierender ist dieser Effekt bei der höheren Stromstärke von 1 A, siehe Abb. 7.10, denn hier ist aufgrund der Erwärmung des Spulendrahtes die Messdauer auf 1 s limitiert. Für die Eichung bleibt daher ein sehr viel kürzeres Zeitfenster zur eigentlichen Messung, in welchem der Strom kaum schnell genug abfällt (Zeitkonstante  $\approx 0,5$  s). Zudem ist das Rauschen mit nahezu 500 mV um mehr als eine ganze Größenordnung zu hoch. Bei hohem Strom 1 A ist eine Messung gar nicht möglich, da kein stabiles Niveau erreicht wird, siehe Abb. 7.10. Für beide Stromstärken muss die Messmethode daher optimiert werden. Um all zu starke Spannungsspitzen in der Induktionsspule zu vermeiden, musste die Schaltung daher modifiziert werden: Es wurde daraufhin ein RC-Glied in die Schaltung eingefügt, siehe Abb. 7.11.

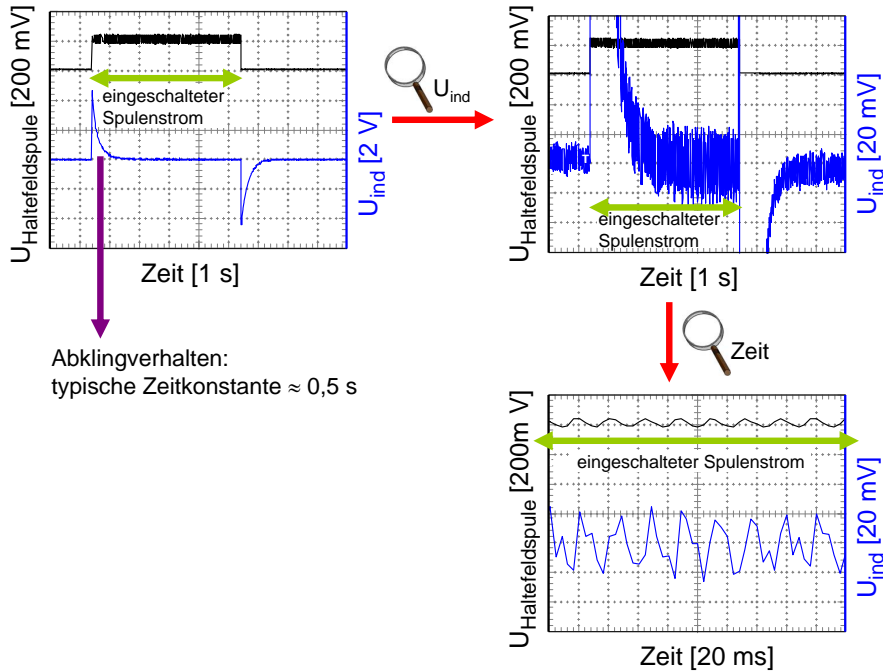


Abbildung 7.9: Messsignal der Induktionsspule bei niedrigem Spulenstrom  
 Dargestellt ist das Messsignal der Induktionsspule beim Einschalten eines Magnetfeldspulenstromes von 0,2 A für 5 Sekunden. Das durch das Ein- und Ausschalten der Magnetfeldspulen erzeugte Induktionssignal klingt bei niedrigem Strom und langer Messdauer mit einer Zeitkonstanten von  $\approx 0,5$  s schnell genug ab. Das Rauschen steigt jedoch im Vergleich zum Rauschpegel ohne Magnetfeldspulen stark an, wie in der amplitudenvergrößerten Darstellung deutlich zu erkennen ist. Das Rauschen beträgt dabei ca. 40 mV und übersteigt damit stark das erwartete Induktionssignal von  $\approx 10 - 30$  mV. Bei stärkerer Zeitauflösung wird der Einfluss einer 50-Hz Störung (bereits beim Spulenstrom) deutlich.

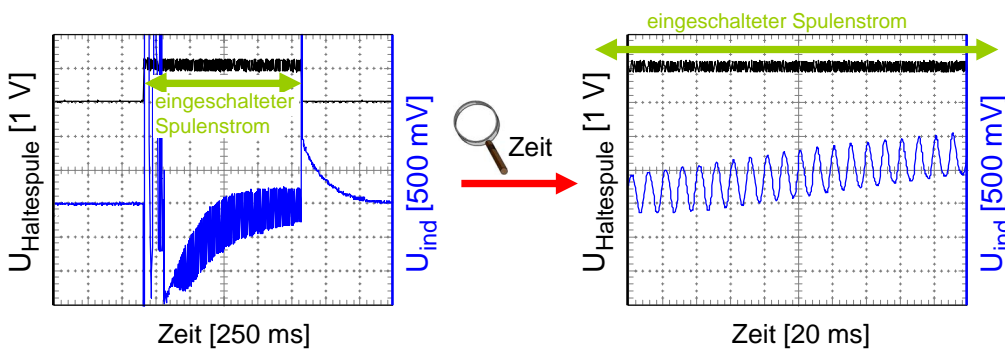


Abbildung 7.10: Messsignal der Induktionsspule bei hohem Spulenstrom  
 Dargestellt ist das Messsignal der Induktionsspule beim Einschalten eines Magnetfeldspulenstromes von 1 A für 1 Sekunde. Eine längere Messzeit ist aufgrund der starken Erwärmung der Magnetfeldspulen nicht möglich. Rechts ist eine zeitlich vergrößerte Darstellung gewählt. Auch hier zeigt sich der Einfluss der 50 Hz-Netzstörung.

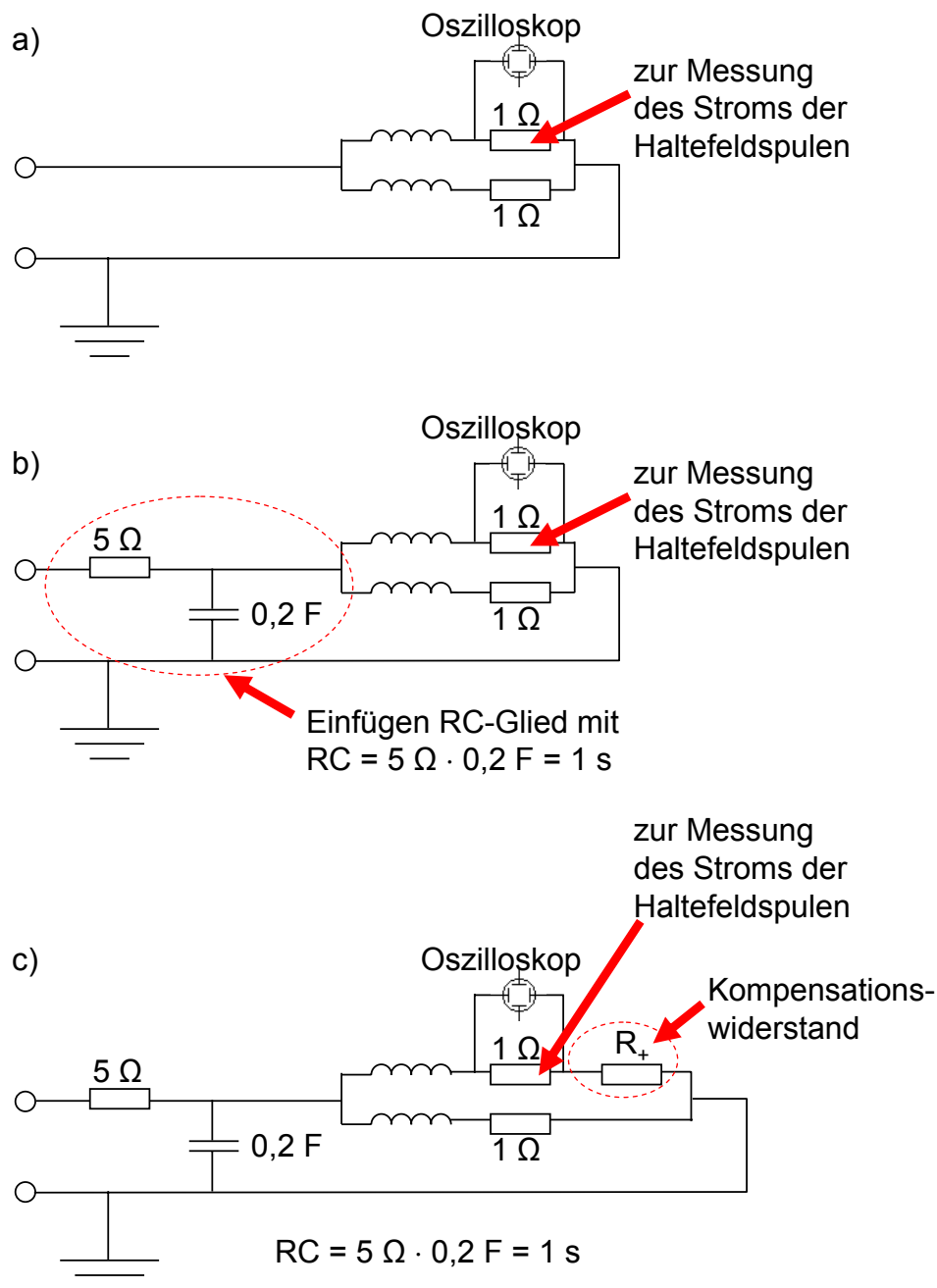


Abbildung 7.11: Schaltbilder der verwendeten Messvariationen  
 Dargestellt sind die Schaltbilder der verschiedenen Messungen. Der einfache Aufbau in a) zeigt die beiden Magnetfeldspulen. Der Magnetfeldstrom wird über einem seriellen Widerstand abgegriffen. In b) wurde ein RC-Glied der Stärke  $RC = 1 s$  eingefügt, um ein verlangsames Ein- und Ausschalten zu erreichen. In c) wurde ein zusätzlicher Widerstand  $R_+$  eingefügt (dieser Widerstand wurde im Bereich von  $0 - 0,1 \Omega$  variiert), um geringe Unterschiede der Spulen auszugleichen.

Durch das langsamere Einschalten (aufgrund des RC-Gliedes) konnte das Störsignal (Einfluss der Spannungsspitze beim Einschalten) bei niedrigem Strom 0,2 A deutlich reduziert werden, wie Abb. 7.12 a) demonstriert. Das Rauschen konnte im Vergleich zu den vorherigen Messungen auf ca. 10 mV reduziert werden, was somit ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis ( $SNR$ ) von ca. 1 - 3 zur Folge hätte. Bei höherer Zeitauflösung zeigt sich auch hier wieder die Störfrequenz im Bereich von 50 Hz. Die Störungen werden durch das Netzgerät und den Pulsgenerator verursacht. Um den Einfluss der Netzstörung zu reduzieren, wurde der Trigger dann von einem Handtriggerpuls mit Batterie erzeugt, bei dem keine 50 Hz-Störsignale der Netzspannung auftreten können. Dabei wurde der Strom der Magnetfeldspulen weiterhin von einem Netzgerät erzeugt. Dessen Verbindung zum Netzstecker wurde um einen Ferriten gewickelt. Das Messergebnis ist in Abb. 7.12 b) dargestellt. Das Rauschen konnte auf diese Weise auf  $< 4\text{mV}$  deutlich reduziert werden. Dieses Rauschlevel ist für die Messung akzeptabel. Der Trigger soll jedoch automatisiert erfolgen, d. h. durch eine ADC-Karte am PC erzeugt werden. Dazu wird der Trigger der ADC-Karte durch ein TTL-Übertragungs-Kabel (es wurden hierbei geschirmte BNC-Kabel verwendet) übermittelt. Zur Rauschreduktion wurden diese neben den eingehenden Netzkabeln (für den Pulsgenerator und für das Netzgerät der Magnetfeldspulen) ebenfalls um einen Ferriten gewickelt. Das Messergebnis ist in Abbildung 7.12 c) dargestellt. Bei Verwendung des Ferriten wird das Rauschen im Vergleich zur Handtriggerung nicht weiter erhöht, und die Triggerung kann automatisiert erfolgen. Weiterhin sieht man beim Vergleich mit Abb. 7.6 b), dass das Rauschen (dort mit der Skala 10 mV/cm) nicht zunimmt und bei dem Magnetfeldspulenstrom von 0,2 A keine Störsignale sichtbar sind. Die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Induktionsmessung ist folglich mit diesem Aufbau möglich, und es wird ein  $SNR > 5$  erwartet.

Nun muss jedoch noch die Eichung weiter betrachtet und optimiert werden: Wird auf gleiche Weise das Signal mit hoher Stromintensität aufgenommen, so zeigt sich, dass durch den Einsatz des RC-Gliedes und der Ferrite auch hier das Rauschen (im Vergleich zur vorherigen Messung in Abb. 7.10) stark gemindert werden kann, siehe Abb. 7.13 a). Die zeitaufgelöste Darstellung b) zeigt wieder den Einfluss der 50 Hz-Netzspannung. Das Rauschen ist akzeptabel, allerdings bleibt das Signal nicht stabil genug. Es ist ein deutliches Überschwingen zu erkennen. Das Überschwingen liegt daran, dass die beiden Magnetfeldspulen, wenn auch baugleich, nicht exakt identisch sind. Dies soll nun durch Einfügen eines sehr geringen Widerstandes kompensiert werden, siehe Schaltbild 7.11 c). Dabei wird nur eine geringe Widerstandsdifferenz erwartet. Daher habe ich zunächst verschiedene Widerstände parallel sowie seriell kombiniert und dadurch kleine Widerstandsdifferenzen erzeugt, die seriell zum 1  $\Omega$ -Stromabgriff für das Oszilloskop eingesetzt wurden. Bei einer Widerstandsdifferenz von  $R_+ = 0,01 \Omega$  konnte eine Kompensation erzielt werden, siehe Abb. 7.13 c). Das einzige Problem besteht darin, dass diese Kompensation extrem sensibel auf Erwärmung reagiert, da sich hierdurch der Widerstand verändert und die Kompensation durch Widerstände im Bereich von ca. 0,01 - 0,02  $\Omega$  stattfinden muss. Bereits die mehrmalige Messung führt aufgrund des hohen Stroms zur Erwärmung und zum Kompensationsverlust, siehe Abb. 7.13 d). Dieser Kompensationsverlust ist erst nach einer längeren Abkühlphase (ca. 20 - 30 min) vollständig reversibel.

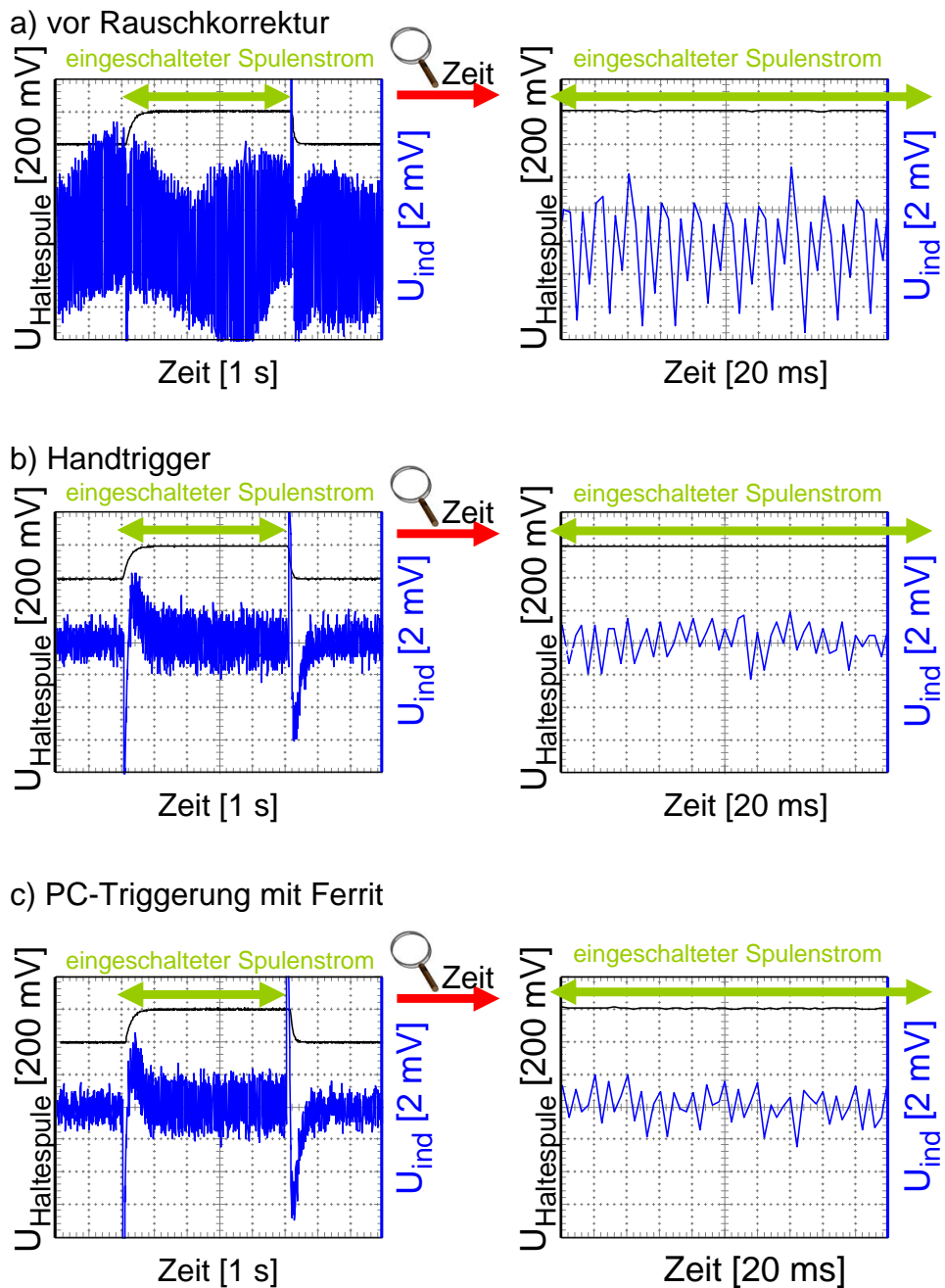


Abbildung 7.12: Messungen zur Rauschunterdrückung bei niedrigem Spulenstrom  
 Dargestellt sind Messungen bei niedrigem Magnetfeldspulenstrom ( $0,2\text{ A}$ ) mit zusätzlichem Kondensator zur Verlangsamung des Ein- und Ausschaltprozesses. Ohne zusätzliche Maßnahmen wird Abb. a) ein zu starkes Rauschen verursacht. In Abb. b) wird die Messung (statt durch Triggerung mittels Analog-Digital-Wandler des PCs) mit einem batteriebetriebenen Handtriggersignal (ohne Netzstörungen) ausgelöst. Das Netzgerätekabel für die Stromversorgung der Magnetfeldspulen wurde um einen Ferriten gewickelt. In Abb. c) wurde wieder eine automatisierte Triggerung verwendet, das triggersignalführende Kabel zur Rauschunterdrückung aber ebenfalls über einen Ferriten gewickelt.

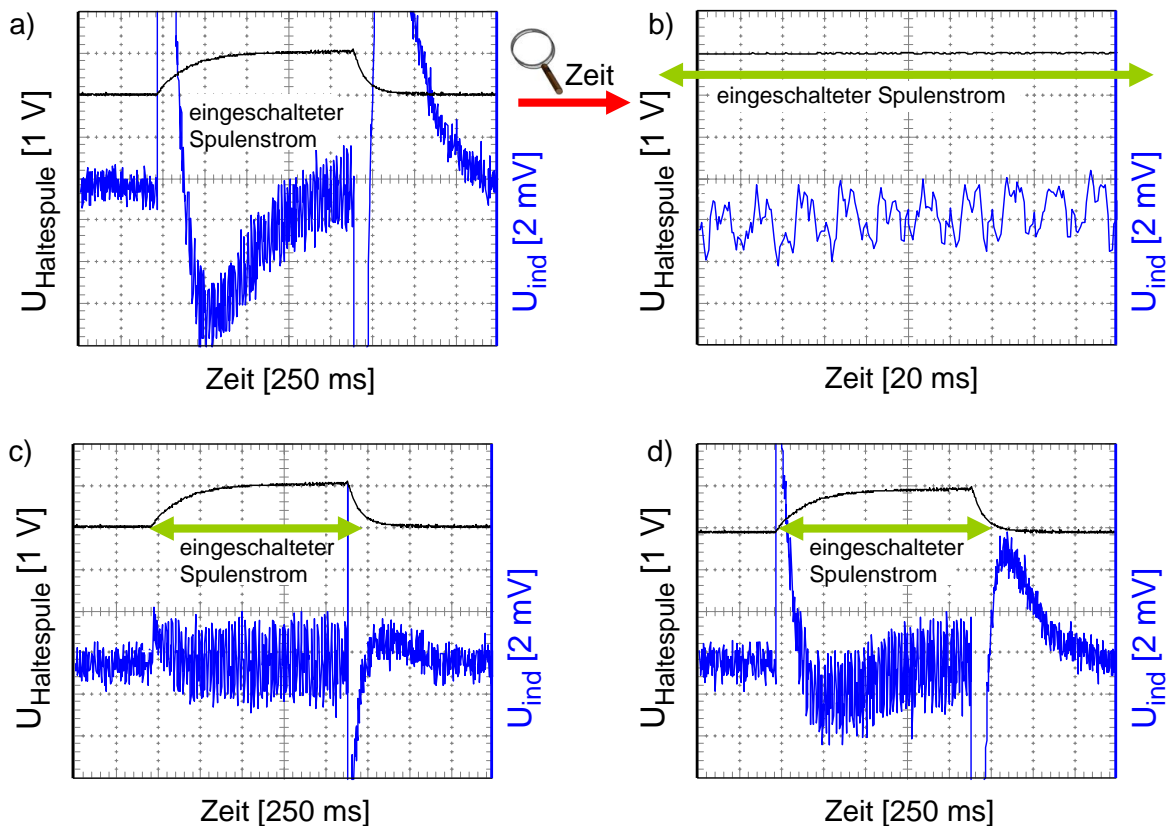


Abbildung 7.13: Widerstandskompensation bei Messungen mit hohem Strom (1 A) Dargestellt sind in a) und b) die unkompenzierten Messsignale bei Messungen mit hohem Strom 1 A und dem Einsatz der Rauschreduktion durch die Ferriten. Die höhere Zeitauflösung in b) zeigt den Einfluss der 50 Hz-Störung. In c) und d) wurde ein zusätzlicher Widerstand von  $0,01 \Omega$  eingefügt. In c) wurde die Widerstandsdifferenz der Magnetfeldspulen optimal ausgeglichen. Die Messung aus d) wurde 30 s nach Messung c) gestartet. Es zeigt sich ein starker Einfluss der thermischen Widerstandsänderung, der zur Dekompensation führt. Eine Verlängerung der Messzeit (und dadurch zeitliche Stabilisierung des Signals) ist aufgrund der starken Erwärmung des Spulendrahtes bei 1 A ausgeschlossen.

Es wurden daher Versuche durchgeführt, die Induktions- und Referenzspule für die Zeit des Einschaltens des Magnetfeldes kurzzuschließen, so dass diese nicht empfangsbereit sind. Da keine Bauteile exakt identisch sind, öffnet die Kurzschlussverbindung mittels einer getriggerten Schaltung nicht exakt zeitgleich. Daher kommt es auch bei dieser Methode zu einem analogen Induktionsstoß. Für den robusten störungsfreien Einsatz in der Klinik bedarf diese Methode daher noch weiterer Optimierung.



Es wurde daher nochmals eine völlig neue Geometrie herangezogen. Das vollständige Polarimeter, d. h. Induktions- und Referenzspule, soll nun von einem einzigen großen Solenoiden umgeben werden, siehe Abb. 7.14. Die Länge des Solenoiden beträgt 200 mm. Der Kern besteht aus Messing und hat einen Außendurchmesser von 36 mm sowie einen Innendurchmesser von 32,5 mm. Er wurde mit 20 Lagen Kupferlackdraht umwickelt. Die Anzahl der Wicklungen wurde von der Wicklungsmaschine erfasst und beträgt 3820 Wicklungen, dies entspricht ca. 191 Wicklungen pro Lage. Der Durchmesser der Kupfersehne des Drahtes beträgt  $\varnothing = 1$  mm. Aus diesem Grund ist auch die Verwendung höherer Stromstärken ohne eine zu starke thermische Wärmeentwicklung problemlos möglich.

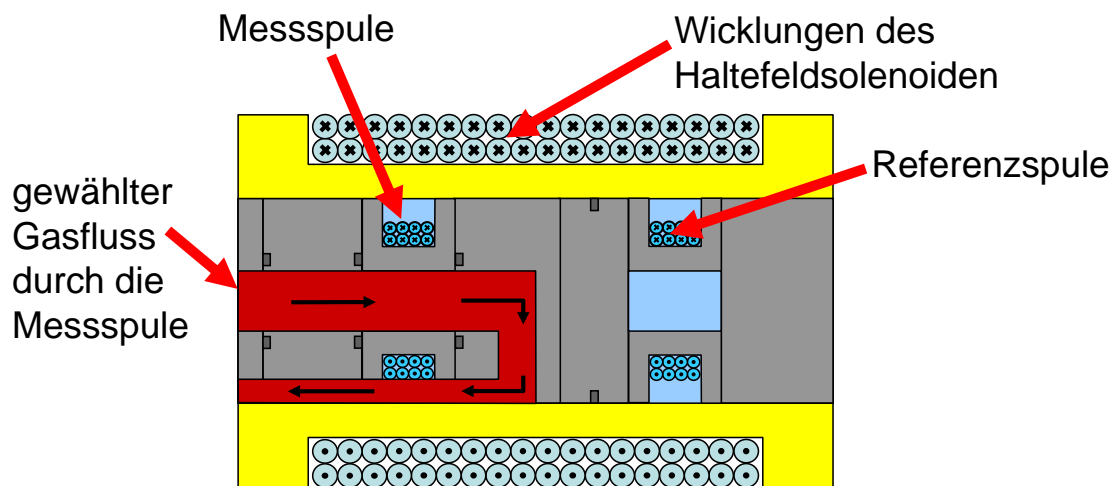


Abbildung 7.14: Magnetfeldsolenoid des Polarimeters

*Dargestellt ist das Schema mit Gasfluss des geänderten Polarimetraufbaus: Ein Solenoid erzeugt das äußere Haltefeld. Mess- und Referenzspule sind hintereinander aufgebaut, dabei wird nur die Mess-Spule von Gas durchflossen.*

Für erste Tests wurde ein Strom von 0,5 A gewählt. Dies führt nach Gl. 7.10 zu einem Magnetfeld der Flussdichte  $B = 12$  mT, was für die Sauerstoff-Eichung des Polarimeters ausreichend ist. Aus Platzgründen werden Induktions- und Referenzspule nun hintereinander statt nebeneinander aufgebaut. Abbildung 7.14 verdeutlicht den Aufbau und den Gasfluss. Mess- und Referenzspule wurden, wie zuvor, im Gegensinn in Reihe geschaltet und das Signal erneut mit dem „DLPVA-100-F-D“ der Fa. Femto verstärkt. Allerdings wird durch das Anschließen des Magnetfeldsolenoids an ein Netzgerät zur Spannungsversorgung ein hohes Störsignal von 50 Hz erzeugt, siehe Abb. 7.15 a). Dies kann ebenfalls durch das Umwickeln der Netzgeräteversorgung um einen Ferriten etwas reduziert werden, siehe Abb. 7.15 b). Die erreichte Rauschreduktion reicht jedoch keineswegs aus, da das Störsignal noch immer um eine Größenordnung zu groß ist. Zudem ist die Anwendung eines Ferriten im Tomograph aufgrund der ferromagnetischen Anziehungskraft aus Sicherheitsgründen nicht akzeptabel, weshalb die Optimierung durch Ferriten hier nicht weiter verfolgt wurde. Eine deutliche Rauschreduktion wird jedoch vor der Anwendung als Polarimeter benötigt.

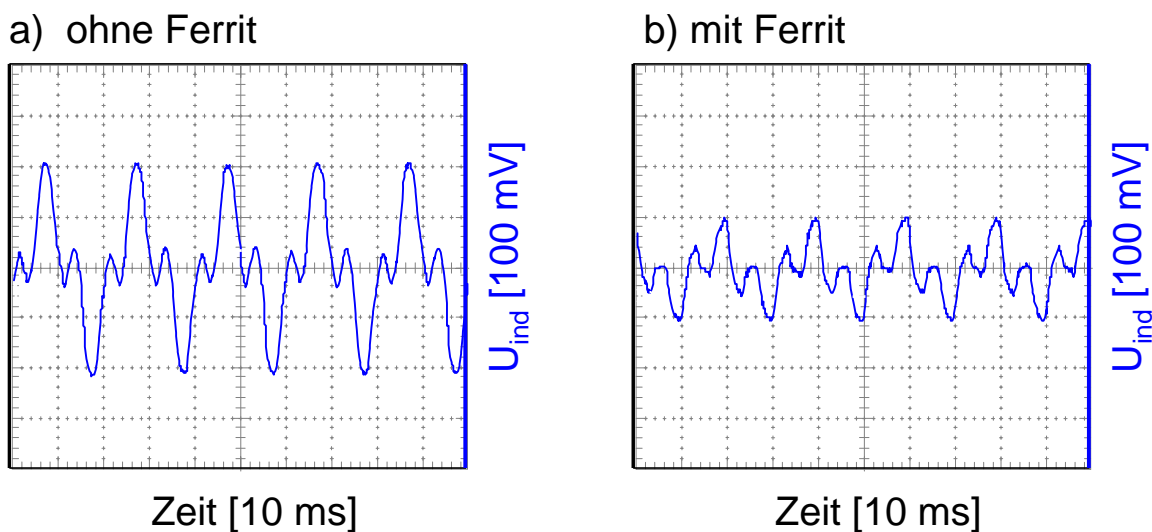


Abbildung 7.15: Messsignal bei Verwendung eines Magnetfeldsolenoiden um das Polarimeter Dargestellt sind die Messsignale, die sich bei Verwendung des Aufbaus aus Abb. 7.14 ergeben. Im Vergleich zu Abb. a) wurde in b) die Netzstromversorgung des Haltefeldsolenoiden über einen Ferriten gewickelt und das Rauschen dadurch reduziert.

Aus den Untersuchungen lässt sich zusammenfassen: Für beide Messkonzepte (2 separate Magnetfeldspulen im Inneren des Polarimeters als auch für den umgebenden Solenoid) ist eine netzunabhängige Spannungsversorgung anzustreben, z. B. mittels einer Kfz-Batterie. Die Kabel müssen so kurz wie möglich gehalten werden, um eine Antennenwirkung und das Einfangen von Störsignalen zu verhindern. Es konnte gezeigt werden, dass das Messmethode prinzipiell auch bei einer Auslagerung des Polarimeters möglich ist. Allerdings ist dieses Verfahren durch die benötigte Rauschreduktion sehr aufwändig und anfällig. Die vorgestellte Methode mit 2 separaten Magnetfeldspulen bietet gegenüber dem umgebenden Solenoiden den Vorteil, dass eine  $\mu$ -Metall-Abschirmung verwendet werden kann (wie sie in [Gue06] vorgestellt). Allerdings ist hier durch die Spulendrahterwärmung die verwendete Stromstärke bzw. -dauer stark limitiert. Die Variante mit dem umgebenden Solenoiden ermöglicht dagegen auch die Verwendung höherer Ströme über eine lange Messdauer. Durch das stärkere Magnetfeld kann eine höhere thermische Polarisierung des O<sub>2</sub> bei der Eichung erreicht werden. Für diese Methode wird jedoch noch eine erhebliche Rauschreduktion benötigt, denn die erwarteten Induktionssignale liegen im Bereich von 10 - 40 mV. Aufgrund der Komplikationen durch die Rauschanfälligkeit wurde das Messkonzept aus Zeitgründen vollkommen umgestellt und die Polarisationsmessung bei Bedarf mit Hilfe einer Fluxgate-Sonde durchgeführt. Dieses Verfahren bietet zwar eine deutlich geringere Messgenauigkeit als die vorgestellte Induktionssignal-Messung, ist technisch jedoch erheblich einfacher zu realisieren. Die Polarisationsbestimmung mit Hilfe einer Fluxgate-Sonde möchte ich im kommenden Abschnitt näher vorstellen.

## 7.2 Polarimetrie mittels Fluxgate-Sonde

Seit einiger Zeit findet am MAMI (Mainzer Mikrotron) eine völlig andere Methode zur Polarisationsbestimmung von Neutronentargets für Elektronenstreuexperimente Anwendung. Diese Methode wird in [Kri09] und [Wil96] detailliert beschrieben und soll hier kurz zusammengefasst werden. Auch in [Sch06] wird diese Methode zur Polarisationsmessung am Polarisator diskutiert. Am Polarisator wird diese Methode inzwischen zusätzlich zum optischen Polarisationsnachweis (OPN) innerhalb der Pumpzellen (siehe Kapitel 4.1) eingesetzt. Sie basiert auf der präzisen Messung des magnetischen Feldes, das von dem hyperpolarisierten Gas in der Transportzelle erzeugt wird. Dies kann mit Hilfe einer Fluxgate-Sonde (oder nach ihrem Erfinder Friedrich Förster (1937), auch Förster-Sonde genannt) geschehen. Es handelt sich dabei um ein Magnetometer zur vektoriellen Bestimmung des herrschenden Magnetfeldes. Innerhalb der Sonde sind weichmagnetische Kerne untergebracht, die von zwei gegensinnigen Empfängerspulen umwickelt sind. Aufgrund dieser ferromagnetischen Eigenschaften muss empfindlich darauf geachtet werden, dass die Sonde nicht zu nahe an den Tomographen herangebracht wird. Diese Magnetisierung ist jedoch um viele Größenordnungen kleiner als die Anwendung eines Ferriten, wie es mit dem zuvorigen Messverfahren erforderlich gewesen wäre. Aufgrund der geringen Größe ist in einem Abstand von ca. 1 m vom Tomographen (1,5 T, Magnetom Siemens Sonata) noch keinerlei Anziehungskraft zu spüren. Sowohl aus Sicherheitsgründen als auch aus Platzgründen (die Patientenliege ragt aus dem Tomograph hervor) wird mit der Haltefeldeinheit ohnehin ein solcher Mindestabstand eingehalten. Die Sonde wird vor Gebrauch in der entsprechenden Halterung fest fixiert. Die Fixierung ist auch zum Erreichen der Messgenauigkeit erforderlich, da Schwankungen in der Position, insbesondere im Winkel, zu verfälschten Messergebnissen führen. Zur Messung selbst werden die weichmagnetische Kerne periodisch in die Sättigung getrieben. In Abwesenheit eines Feldes heben sich die induzierten Spannungen in den Empfängerspulen aufgrund des umgekehrten Wicklungssinnes auf. Bei bestehendem Magnetfeld erzeugt die vektorielle Komponente in Richtung der Kerne ein resultierendes Signal in den Empfängerspulen. Dieses Signal ist proportional zum angelegten Magnetfeld [Wik11d].

Nun werde ich das zu erwartenden Magnetfeld betrachten, welches durch das hyperpolarisierte Gas innerhalb der Transportzelle erzeugt wird: In der klassischen Elektrodynamik [Jac06] führt allgemein ein magnetischer Dipol  $\vec{M}$  im Koordinatenursprung am Ort  $\vec{r}$  zu einer magnetischen Flussdichte der Stärke (siehe Abb. 7.16):

$$B(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{3\vec{r}(\vec{M} \cdot \vec{r}) - \vec{M}r^2}{r^5}, \quad (7.11)$$

wobei  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \frac{\text{N}}{\text{A}^2}$ .

Die  ${}^3\text{He}$ -Zelle kann nun als Kugel konstanter Magnetisierung im Haltefeld  $B_0$  betrachtet werden, welches in z-Richtung angelegt ist. Außerhalb der Sphäre (Zelle) ergibt sich somit in z-Richtung:

$$B_{\text{cell}}(z) = \frac{\mu_0}{2\pi} \cdot \frac{M}{z^3}, \quad (7.12)$$

wobei  $M$  die Magnetisierung in z-Richtung darstellt.

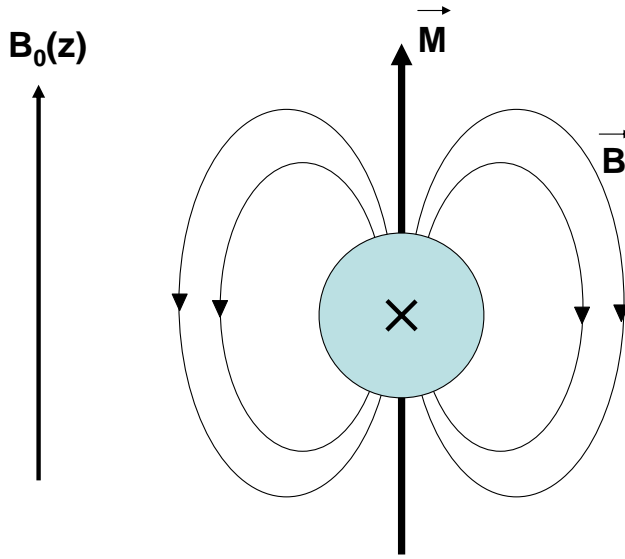


Abbildung 7.16: Erzeugtes Dipolfeld einer Kugel mit konstanter Magnetisierung  
 Dargestellt ist das erwartete magnetische Dipolfeld, welches durch eine Kugel mit konstanter Magnetisierung (die  ${}^3\text{He}$ -Zelle im Haltefeld der magnetischen Flussdichte  $B_0$ ) erzeugt wird.

In die Gleichung 7.2 der Magnetisierung kann das magnetische Moment von  ${}^3\text{He}$  eingesetzt werden:  $\mu_{3\text{He}} = 1,0746 \cdot 10^{-26} \text{ Am}^2$ . Die Teilchendichte  $\frac{dN}{dV} {}^3\text{He}$  ist über das ideale Gasgesetz gegeben:

$$\frac{dN}{dV} {}^3\text{He} = \frac{p \cdot V}{k_B \cdot T}, \quad (7.13)$$

wobei  $p$  der Druck in der Gaszelle,  $V$  das Volumen der Zelle und  $T$  die Temperatur darstellt. Die Boltzmannkonstante  $k_B$  beträgt  $1,38 \cdot 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}}$ . In [Kri09] wurde die Magnetisierung parallel ( $B_+$ ) und antiparallel ( $B_-$ ) zum Haltefeld  $B_0$  gemessen. Dadurch ergibt sich eine Differenz von  $\Delta B = B_+ - B_- = 2 \cdot B_{\text{cell}}$ . Dies hat den Vorteil, dass die Messung unabhängig vom Hauptfeld wird. Beim Applikator stehen im Gegensatz zur Messung am MAMI keine NMR-Spulen zur Verfügung, um einen Spinflip anzuregen und so die Magnetisierung umzupolen. Dieser Spinflip reduziert weiterhin die gesamte Zellenpolarisation, gemäß Gl. 3.29, was jedoch sehr gering gehalten werden kann. Das Messverfahren wurde daraufhin leicht variiert. So wird ein Messpunkt mit kleinstem Abstand zum Zellenmittelpunkt ( $z_1$ ) gemessen, siehe Abb. 7.17, um ein möglichst hohes Signal zu erhalten. Der zweite Wert wird bei so großem Zellenabstand  $z_2$  gemessen, dass die Magnetisierung der  ${}^3\text{He}$ -Zelle keinen Einfluss auf den Sensor hat und somit  $B_{\text{cell}}(z_2) \approx 0$  gilt.

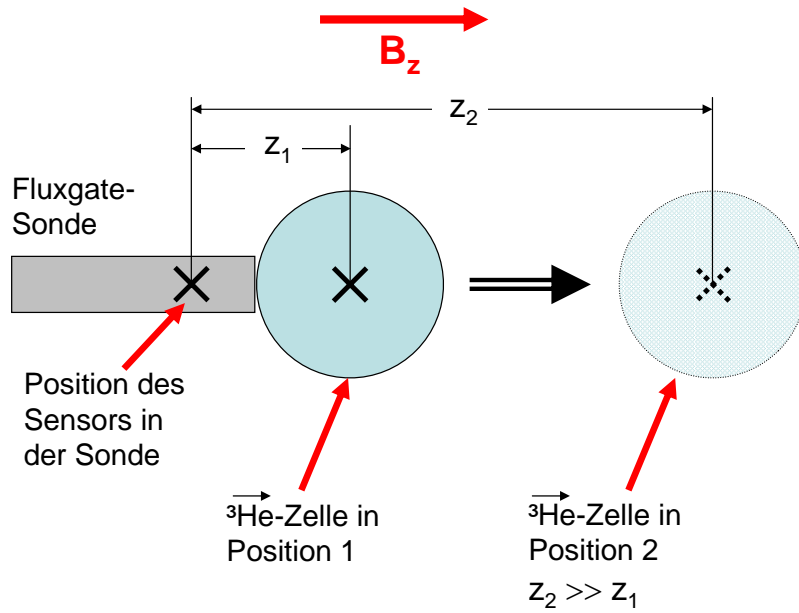


Abbildung 7.17: Polarimetrie mittels Fluxgate-Sonde

Dargestellt ist eine Fluxgate-Sonde, die zur Bestimmung der momentanen Polarisation in der  ${}^3\text{He}$ -Transportzelle verwendet werden kann. Dazu wird das Magnetfeld bei zwei verschiedenen Abständen der  ${}^3\text{He}$ -Zelle zum Sensor ermittelt. Dabei sollte  $z_1$  minimal gewählt werden, um ein möglichst hohes Signal zu gewährleisten. Der Abstand  $z_2$  muss so groß gewählt werden, dass der Einfluss der  ${}^3\text{He}$ -Magnetisierung auf den Sensor (und damit  $B_{\text{cell}}(z)$ ) vernachlässigbar klein ist. Diese Messung kann innerhalb der Haltefeldeinheit des Applikators durchgeführt werden.

Auf diese Weise kann das Haltefeld bestimmt werden, denn es gilt folglich:

$$B_1 = B_0 + B_{\text{cell}}(z_1) \quad (7.14)$$

$$B_2 \approx B_0 \quad (7.15)$$

$$\Rightarrow \Delta B = B_1 - B_2 = \frac{\mu_0 \cdot \mu_{3\text{He}} \cdot P \cdot \frac{dN}{dV} {}^3\text{He}}{2\pi \cdot z_1^3}. \quad (7.16)$$

Löst man Gleichung 7.16 nach der Polarisation  $P$  auf und verwendet die ideale Gasgleichung 7.13, so ergibt sich:

$$P = \frac{\Delta B \cdot 2\pi \cdot z_1^3 \cdot k_B \cdot T}{\mu_0 \cdot \mu_{3\text{He}} \cdot p \cdot V}. \quad (7.17)$$

In einer exemplarischen Messung in der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz wurden dabei folgende Messwerte und Parameter ermittelt: Für die Messung wurde die Transportzelle „S7“ eingesetzt. Das Volumen dieser Transportzelle beträgt

$V = (1,14 \pm 0,05) \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$ . Als  $T_1$ -Zeit der Transportzelle wurden zuvor 80 h ermittelt. Sie wurde in der Transportdose „4“ transportiert mit  $T_1^{Dose} = 100 \text{ h}$ . Die Zelle wurde mit  $2,7 \pm 0,1 \text{ bar } {}^3\text{He}$  befüllt. Zum Zeitpunkt des Füllens betrug die Polarisation 68 %. In der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz fand 2,5 h später eine Polarisationsmessung nach der zuvor beschriebenen Methode statt. Ginge man davon aus, dass die gefüllte  ${}^3\text{He}$ -Zelle direkt nach der Abfüllung in die Transportdose gepackt wurde, so wird (ausgehend vom Zellendruck sowie den  $T_1$ -Zeiten der Zelle und der Transportdose) eine Polarisation von ca. 64 % am Ort der Anwendung berechnet und erwartet. Allerdings wurde die Zelle nicht sofort nach dem Füllvorgang in die Transportdose verpackt, sondern erst kurz vor dem Transport. Bis dahin wurde die Zelle im sehr homogenen Polarisator-magnetfeld aufbewahrt. Da der Zeitpunkt des Verpackens nicht notiert wurde, musste eine obere Abschätzung der Polarisation stattfinden. Wird die zusätzliche Relaxation der Transportdose vernachlässigt und ein ideales Haltefeld angenommen, so beträgt die erwartete Polarisation 2,5 h später maximal 66 %. Im Tomographenraum des Magnetoms Siemens Sonata der Universitätsmedizin Mainz wurde dann die momentane Polarisation experimentell ermittelt: Mit Hilfe der Fluxgate-Sonde wurden die magnetischen Flussdichten  $B_{cell}(z)$  gemäß dem Aufbau in Abb. 7.17 gemessen. Dabei betrug der minimale Abstand des Sensors  $z_1 = 8,8 \pm 0,2 \text{ cm}$ , dagegen betrug  $z_2$  einige Meter. Gemäß Gl. 7.16 wurde die Differenz der Messwerte zu  $\Delta B = B_{cell}(z_1) - B_{cell}(z_2) = 0,152 \pm 0,002 \text{ mG}$  bestimmt. Die Raumtemperatur wurde nicht explizit gemessen, sollte jedoch aufgrund der Klimatisierung des Raumes  $T = (295 \pm 5) \text{ K}$  betragen. Nach Gl. 7.17 ergibt sich somit  $P = 63,3 \%$  als  ${}^3\text{He}$ -Polarisation der Transportzelle zum Zeitpunkt der Messung. Die Gaußsche Fehlerfortpflanzung der Gleichung 7.17

$$\frac{\Delta P}{P} = \sqrt{\left(3 \frac{\Delta r}{r}\right)^2 + \left(\frac{\Delta B_{cell}}{B_{cell}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta T}{T}\right)^2 + \left(\frac{\Delta p}{p}\right)^2 + \left(\frac{\Delta V}{V}\right)^2} \quad (7.18)$$

führt zu einem relativer Fehler von  $\frac{\Delta P}{P} = 0,08$ . Für die experimentell ermittelte Polarisation ergibt sich somit  $P = 63,3 \pm 5,1 \%$ . Dieser Wert liegt folglich im Rahmen der Messungenauigkeit in guter Übereinstimmung mit der erwarteten Polarisation von 64 - 66 %. Die erreichte Genauigkeit ist für die Bedürfnisse der medizinischen Anwendung ausreichend. Der Vorteil dieser Methode liegt in der sehr einfachen und stabilen Anwendung. Eine aufwändige Eichung/Kalibration vor Ort ist im Gegensatz zur Polarimetrie mittels Induktion nicht erforderlich.

## Kapitel 8

# Materialauswahl und Leistungsbewertung

Bei der Konzeption des Applikators mussten aufgrund dessen Funktionsanforderung, d. h. der  ${}^3\overline{\text{He}}$ -Verabreichung in der Humanmedizin, einige besondere Aspekte bereits bei der Materialauswahl berücksichtigt werden. Insbesondere zählen hierzu:

- die Sicherheit des Anwenders sowie der Probanden/Patienten, dazu u. a. auch die Bioverträglichkeit
- die Heliumdichtigkeit
- die Polarisationserhaltung der mit  ${}^3\overline{\text{He}}$  in Kontakt kommenden Bauteile sowie
- die MR-Sicherheit und die MR-Kompatibilität der im Tomographenraum befindlichen Bauteile, insbesondere ist hier ein niedriges noise-level bei der MR-Bildgebung anzustreben.

Um diese Aspekte näher zu betrachten, wurden vielfältige Untersuchungen durchgeführt. Einige möchte ich davon im Folgenden exemplarisch vorstellen.

Bei allen Teilen, die in Kontakt zur Inspirationsluft des Probanden/Patienten stehen, ist besonders auf Bioverträglichkeit zu achten: Um dies sicherzustellen, wurden für die folgenden Untersuchungen bereits medizinisch zertifizierte Produkte verwendet. Diese waren sämtlich für die Inhalation zugelassen und daher ist ein Ausgasen toxischer Gase ausgeschlossen. Die Bioverträglichkeit wird seitens der Hersteller der einzelnen Medizinprodukte garantiert. Im folgenden Abschnitt möchte ich die Untersuchungen zur Heliumdichtigkeit der verwendeten Produkte vorstellen.

### 8.1 Heliumdichtigkeit

Je nach Art des zu untersuchenden Produktes eignen sich verschiedene Methoden zum Test der Heliumdichtigkeit: Während Ventile und Konnektoren problemlos mit Überdruck belastet werden können und der anschließende Druckabfall beobachtet werden kann, ist dies bei elastischen Produkten, wie z. B. bei den Zwischenspeichervolumina nicht möglich. Alle Untersuchungen wurden aus Kostengründen mit  ${}^4\text{He}$  durchgeführt. Da sich die Untersuchungsmethoden für die verschiedenen Bauteile unterscheiden, möchte ich diese in separaten Abschnitten vorstellen.

### 8.1.1 Heliumdichtigkeit der Ventile im Kompressorkopf

Bezüglich der Heliumdichtigkeit sind die Ventile, die im Kompressorkopf eingesetzt werden, den höchsten Anforderungen unterworfen: Denn an dieser Stelle herrschen oftmals Druckunterschiede von ca. 1 - 3 bar, was zu einer deutlichen Verstärkung der Leckrate führen kann. Im Vergleich dazu beträgt der Druckunterschied der übrigen Ventile nur wenige mbar und ist somit um 2 - 3 Größenordnungen geringer. Als pneumatisch gesteuerte Ventile im Kompressorkopf kamen zunächst 2 verschiedene Modelle in Frage: Das kommerziell erhältliche „LVA10-01-B“ 2/2-Wege-Prozessventil der Fa. SMC Pneumatik GmbH sowie die Eigenkonstruktion eines Ventils der Fa. Boehringer, welches dort in einem Tierapplikator bereits eingesetzt wird. Die Leckrate eines Ventils ist im verwendeten Aufbau (siehe Abb. 8.1) nicht als separate Größe zugänglich, sondern nur die integrale Gesamtleckrate des Gesamtsystems. Aus diesem Grund wurde als Referenz ein manuelles Kugelventil der Firma Festo verwendet. Dieses besitzt selbst eine ausgezeichnete Heliumdichtigkeit und gibt somit Aufschluss auf die Leckrate des Gesamtaufbaus. Mit Hilfe einer mit  $^4\text{He}$  gefüllten Transportzelle wurde ein Druckreservoir bereit gestellt und mit einem Ventil verschlossen. Der Druckabfall wurde dann mit Hilfe eines Absolutdrucknehmers der Fa. Festo über 12 h aufgezeichnet.

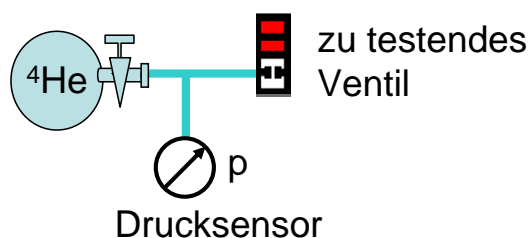


Abbildung 8.1: Aufbau zum Test auf Heliumdichtigkeit

Dargestellt ist ein mit  $^4\text{He}$  gefülltes Druckreservoir (dazu wurde eine Transportzelle verwendet). Dieses Reservoir wurde mit einem der zu testenden Ventile verschlossen. Mit einem Absolutdrucknehmer der Fa. Festo wurde den Druckabfall im System gemessen und über 12 Stunden aufgezeichnet.

Die Abbildung 8.2 zeigt den entsprechenden jeweiligen Druckabfall. In a) wurde das heliumdichte Referenzventil (manuelles Kugelventil der Fa. Festo) verwendet. Aus dem direkten Vergleich von a) und b) zeigt sich, dass das Prozessventil „LVA10-01-B“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH die integrale Gesamtleckrate des Aufbaus kaum erhöht. Dagegen weist das im Tierapplikator verwendete Ventil der Fa. Boehringer vergleichsweise einen höheren Druckabfall auf, Abbildung 8.2 c). Aus diesem Grund wurden im Kompressorkopf 4 Prozessventile des Typs „LVA10-01-B“ der Fa. SMC Pneumatic GmbH eingesetzt<sup>1</sup>. Analoge Messungen fanden bei der Auswahl von Adaptern und Konnektoren statt. Die in Frage kommenden Bauteile (der Fa. Value Plastics, aus natürlichem Polypropylen gefertigt, sowie mit höchster Bioverträglichkeit: USP Class VI<sup>2</sup>), wurden stückweise im Aufbau integriert. Eine Erhöhung der Gesamtleckrate konnte dabei nicht festgestellt werden.

<sup>1</sup>Für die Reinraumtechnik entwickelt (High Purity Chemical Valves) und aus PPS/PTFE gefertigt, weisen sie keinerlei Ausgasung toxischer oder unverträglicher Substanzen auf. Das Ventil ist demnach bei Inhalation bioverträglich.

<sup>2</sup>United States Pharmacopeia (USP) Class VI entspricht der Europäischen Norm ISO 10993 für Bioverträglichkeit von Medizinprodukten.



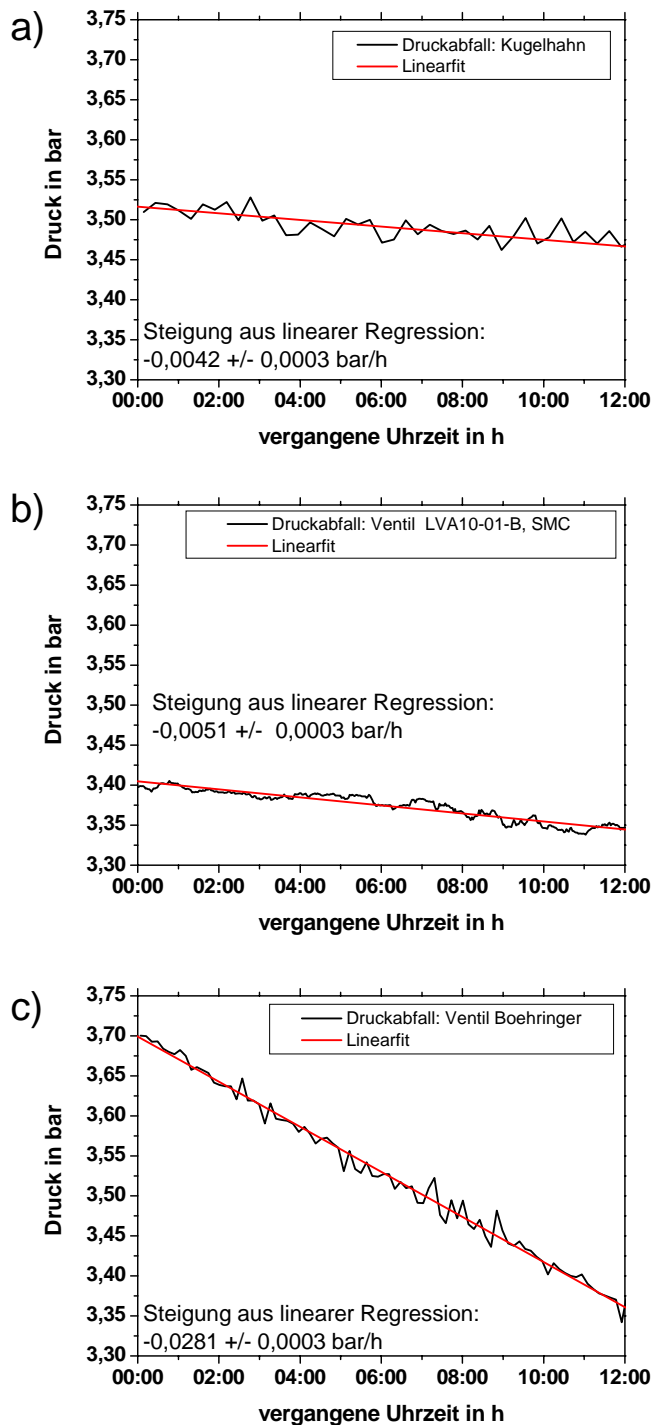


Abbildung 8.2: Test auf Heliumdichtigkeit

Dargestellt sind die Druckabfallskurven, wie sie mit dem Aufbau aus Abb. 8.1 aufgezeichnet wurden. 3 Ventile im Vergleichstest auf Heliumdichtigkeit: a) heliumdichtes Festo-Kugelventil als Referenz zur Beurteilung der Leckrate des Gesamtaufbaus, b) durch das Ventil „LVA10-01-B“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH wird die integrale Gesamtleckrate kaum erhöht im Gegensatz zu c) einem Ventil, welches als Eigenkonstruktion der Fa. Boehringer im dortigen Tierapplikator eingesetzt wird.

### 8.1.2 Heliumdichtigkeit des Zwischenspeichervolumens

Insbesondere muss auch die Leckrate für das Zwischenspeichervolumen so gering wie möglich gehalten werden. Eine Anforderung des Zwischenspeichervolumens ist jedoch auch die flexible Anpassung an verschiedene Füllvolumina, weshalb insbesondere elastische Zwischenspeichervolumina in Betracht kommen. Bei diesen ist jedoch die Beurteilung der Heliumdichtigkeit mit Hilfe eines Druckabfalltests nicht möglich. Denn diese würden sich bei der Befüllung mit Überdruck immer weiter ausdehnen bis zum Platzen des Zwischenspeichervolumens. Eine quantitative Messung wurde daher nicht durchgeführt. Stattdessen wurden die verschiedenen Zwischenspeichervolumina bis zur maximalen Beutelspannung mit  $^4\text{He}$  gefüllt, siehe Abb. 8.3 a). Im Anschluss wurde das Zwischenspeichervolumen mit Hilfe des Ventils „LVQ62-S25M“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH verschlossen. Dieses Ventil ist ähnlich aufgebaut wie das zuvor auf Heliumdichtigkeit geprüfte „LVA10-01-B“, bietet aber aufgrund seiner erheblich größeren Schlauchanschluss- und Durchlassöffnung die erforderliche hohe Durchflussrate. Der Füll- und Spannungszustand des Zwischenspeichervolumens wurde dann nach 24 h qualitativ beurteilt.

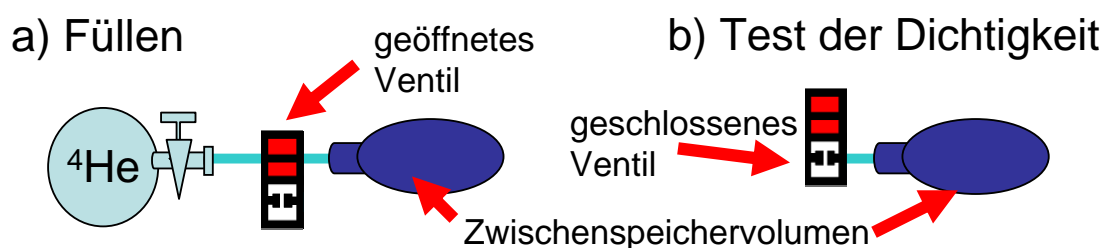


Abbildung 8.3: Aufbau zum Test auf Heliumdichtigkeit der Zwischenspeichervolumina. Dargestellt ist der Aufbau zur qualitativen Beurteilung der Heliumdichtigkeit der Zwischenspeichervolumina. Abbildung a) zeigt das Füllen des Zwischenspeichervolumens mit  $^4\text{He}$  bis zur maximalen Beutelspannung. Im Anschluss wird das Zwischenspeichervolumen mittels Ventil verschlossen, siehe b). Nach 24 h wird der Füllzustand, d. h. die Beutelspannung des gefüllten Zwischenspeichervolumens beurteilt. Die Beurteilung der Heliumdichtigkeit erfolgt dabei als Gesamtheit des Systems von Zwischenspeichervolumen mit Ventil („LVQ62-S25M“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH).

Diese Beurteilung der Heliumdichtigkeit erfolgt dabei als Gesamtheit des Systems von Zwischenspeichervolumen mit Ventil. Es wurden dabei zahlreiche Beatmungsbeutel und Sauerstoffreservoirs getestet, die standardmäßig in der Anästhesie eingesetzt werden und somit die erforderliche Bioverträglichkeit bei Inhalation aufweisen. Besonders hohe Heliumdichtigkeit wiesen die folgenden Zwischenspeichervolumina auf: die Draeger Beatmungsbeutel, die aus verschiedenen Materialien erhältlich sind: aus transparentem Silikon, Chloropren sowie blauem Latex. Diese werden in verschiedenen Größen (0,5; 1,0; 2,0 l) hergestellt. Eine ähnlich gute Heliumdichtigkeit wurde bei den Sauerstoffreservoirs nur von einem 0,6 l fassenden der Fa. Weinmann erreicht. Bei diesen Zwischenspeichervolumina konnte kein

merklicher Beutelspannungsverlust festgestellt werden, während einige Sauerstoffreservoirs (z. B. das Reservoir des MarkIII der Fa. Ambu) einen deutlichen Verlust aufwiesen. Die Zwischenspeichervolumina mit hoher Heliumdichtigkeit wurden im Anschluss noch auf Polarisationserhaltung getestet (siehe 8.2.4).

### 8.1.3 Funktionstest des Verabreichungsventils

Bevor ich jedoch auf die Messungen zur Polarisationserhaltung eingehe, erläutere ich zunächst noch die Flussmessungen mit dem Verabreichungsventil „LVQ62-S25M“. Eine wichtige Anforderung an das Verabreichungsventil ist ein hohes Durchflussvolumen mit geringem Widerstand, um die korrekte Funktion bei der Verabreichung zu garantieren. Das Verabreichungsventil ist dabei das einzige durch die Steuereinheit pneumatisch gesteuerte Ventil innerhalb des Inspirationszweiges des Probanden/Patienten. Alle anderen Ventile innerhalb des Inspirationszweiges (Patientenventil, Notluftventil, etc.) werden durch die vom Probanden/Patienten selbst erzeugten unterschiedlichen Druckverhältnisse beeinflusst und nicht von der Steuereinheit geschaltet. Mit Ausnahme des Verabreichungsventils haben die von der Steuereinheit kontrollierten, pneumatisch geschalteten Ventile (im Kompressorkopf und zum Antrieb des Kolbens sowie des pneumatischen Schrittmotors) keinen direkten Kontakt zum Probanden/Patienten. Dies bedeutet: An diesen Stellen können auch dünne Zuleitungen verwendet werden. Denn Widerstände in den Leitungen und Ventilen können durch höheren Druck problemlos ausgeglichen werden. Dies ist beim Verabreichungsventil nicht möglich: Durch den direkten Kontakt zu den Atemwegen des Probanden/Patienten könnte einerseits eine Druckerhöhung zu einem Barotrauma der Lunge führen, eine Blockade bzw. eine Widerstandserhöhung andererseits zu (subjektiver) Atemnot. Dies muss ausgeschlossen werden, weshalb das Verabreichungsventil diesem Funktionstest unterzogen wurde. Die Verabreichung verläuft dabei folgendermaßen: Zunächst ist nach dem Füllen des Zwischenspeichervolumens das Verabreichungsventil noch geschlossen, es herrscht eine Blockade am Notluftventil. Daher wird Umgebungsluft durch die Membran des Notluftventils inspiriert. Wird das Verabreichungsventil geöffnet, so soll die Blockade aufgehoben und der Inhalt des Zwischenspeichervolumens vollständig inhaliert werden. Dazu muss der Widerstand des Verabreichungsventils deutlich niedriger sein als der geringe Widerstand der Membran. Das Gas im Zwischenspeichervolumen soll dabei vollständig als Bolus eingeatmet werden, d. h. zusätzliches Einströmen von Umgebungsluft durch die Membran während der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Inhalation ist unerwünscht. Dies soll mit dem Aufbau aus Abb. 8.4 untersucht werden. Dabei wird das Zwischenspeichervolumen mittels einer Pumpe zunächst gefüllt. Danach wird das Verabreichungsventil geöffnet und die Entleerung des Zwischenspeichervolumens bei der Inspiration eines Probanden optisch beobachtet. Ein Spirometer misst den Einstrom von Umgebungsluft. Mit Hilfe dieses einfachen Tests konnte gezeigt werden, dass die Durchflussrate des „LVQ62-S25M“ hoch genug ist, und der Widerstand somit geringer ist als der Widerstand der Notventilmembran. Denn das Zwischenspeichervolumen konnte bei allen getesteten Inspirationsstärken, wie gewünscht, geleert werden. Weiterhin wurden die Spirometerdaten mit LabView aufgezeichnet. Die Ergebnisse sind in Abb. 8.5 dargestellt. Man beobachtet, dass bei allen Inspirationsstärken der Einstrom erst sprunghaft nach der Entleerung des Zwischenspeichervolumens ansteigt. Wäre der Widerstand des Ventils zu hoch, würde sich dies durch einen kontinuierlichen Volumenfluss vor dem eigentlichen Hauptan-

stieg von Umgebungsluft zeigen. Dies wird nicht beobachtet: Selbst bei stärkster Inspiration werden über den Zeitraum der Zwischenspeicherentleerung maximal 5 ml Umgebungsluft zusätzlich zum Gasbolus aus dem Zwischenspeichervolumen inhaliert. Dieser Betrag wurde durch die Integration der Umgebungsluftflüsse der Spirometerdaten aus Abb. 8.5 ermittelt. Das Verabreichungsventil „LVQ62-S25M“ erfüllt somit die gewünschten Durchflussanforderungen.

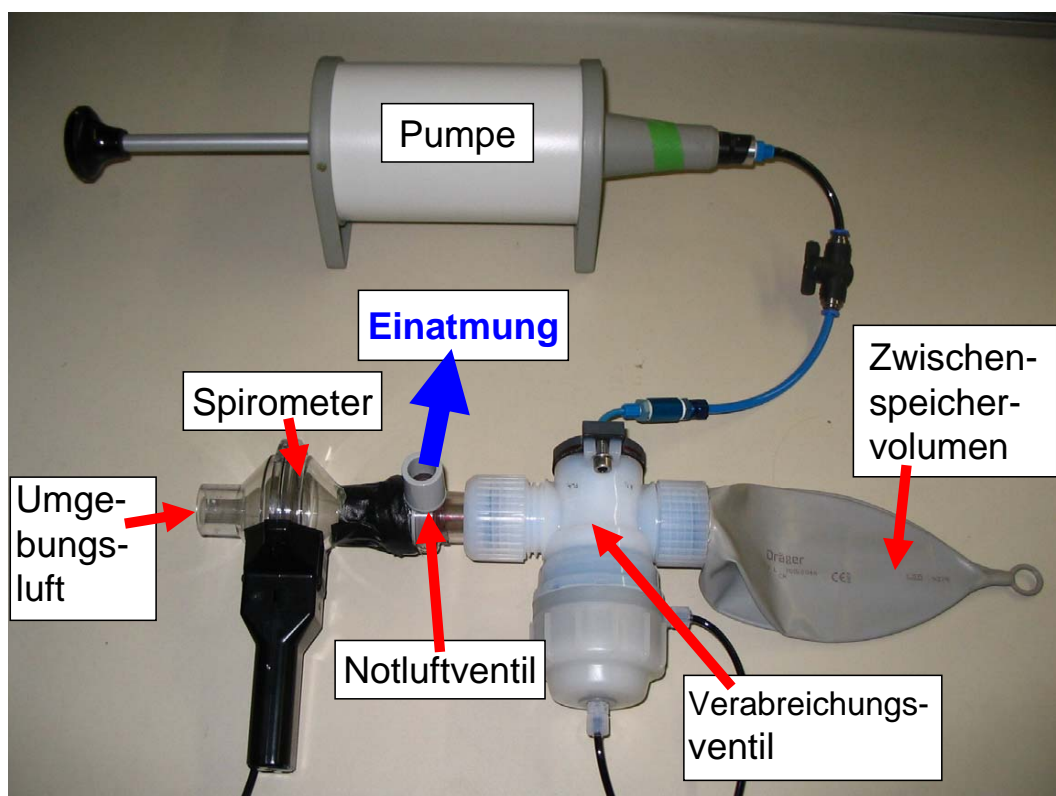


Abbildung 8.4: Durchfluss-Testaufbau

Dargestellt ist der Aufbau zum Durchflusstest des Verabreichungsventils. Dazu wurde das Zwischenspeichervolumen mit einer Pumpe manuell befüllt, währenddessen war das Verabreichungsventil geschlossen. Nach erfolgtem Füllvorgang wurde das Verabreichungsventil geöffnet und das Gas aus dem Zwischenspeichervolumen in verschiedenen Inspirationsstärken inhaliert. Ein Spirometer erfasste die zusätzlich inhalierte Umgebungsluft.

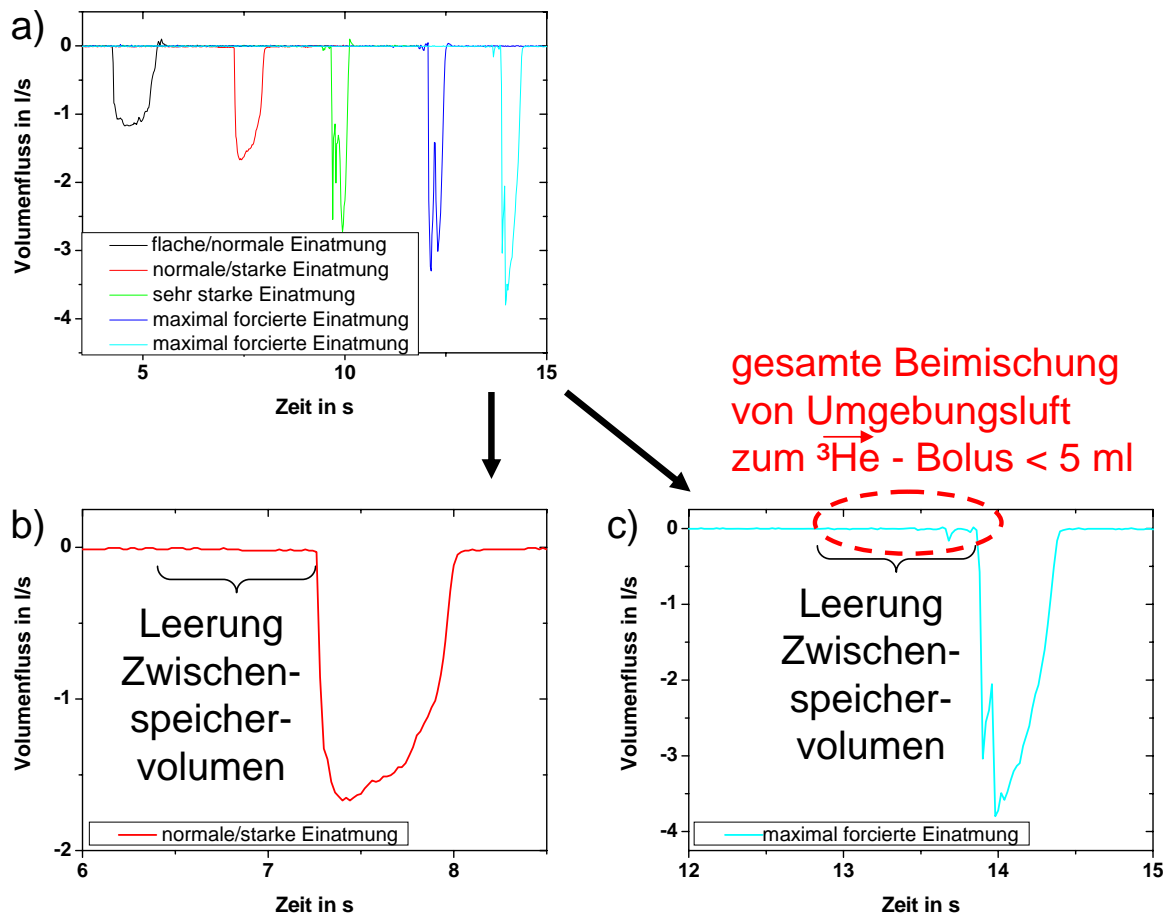


Abbildung 8.5: Spirometerdaten des Durchflusstests

Dargestellt sind die Spirometersignale beim in Abb. 8.4 vorgestellten Durchflusstest bei verschiedenen Inspirationsstärken. Die Spirometersignale zeigen den zusätzlichen Einstrom von Umgebungsluft in das System. Der Gasfluss aus dem Zwischenspeichervolumen wurde nicht mit der Spirometrie erfasst, fand zeitlich jedoch unmittelbar vor dem Hauptanstieg des Umgebungsluftflusses statt. Abbildung a) zeigt die Spirometersignale bei verschiedenen Inspirationsstärken. In Abb. b) und c) wurden 2 Datensätze separat und vergrößert dargestellt. Zum Zeitpunkt der Zwischenspeicherentleerung findet kein relevanter Umgebungsluftfluss statt. Der Inhalt des Zwischenspeichervolumens wird somit, wie gewünscht, unverdünnt inhaliert.

Um die Wirksamkeit des  $^3\text{He}$  nicht herabzusetzen, ist ein weiteres entscheidendes Kriterium bei der Materialauswahl die Polarisationserhaltung. Diese hat entscheidenden Einfluss auf die MR-Bildqualität. Die Signalstärke des MR-Signals ist nach Gleichung 3.16 proportional zur Polarisierung. Im Folgenden möchte ich daher einige Verfahren vorstellen, um die Polarisationserhaltung zu ermitteln.

## 8.2 Bestimmung der Polarisationserhaltung

Zur Bestimmung der Polarisationserhaltung können grundsätzlich folgende verschiedene Methoden verwendet werden:

- Messung der Induktion beim Bolus-Verfahren
- Messung der Magnetisierung mittels Magnetfeldsonde
- Messung des NMR-Signals (hier vorzugsweise im Niederfeld bei  $\approx 1$  mT)
- Bestimmung der Signalstärke bei der Bildakquisition im Tomographen.

Diese Verfahren und ihre Anwendung bei der Beurteilung der Polarisationserhaltung der verschiedenen Bauteile des Applikators möchte ich im Folgenden kurz vorstellen.

### 8.2.1 Messung der Induktion beim Bolusverfahren

Bei der Induktionsmessung mit dem Bolusverfahren erzeugt ein hyperpolarisierter Bolus beim Durchströmen einer Spule ein Induktionssignal. Dieses Verfahren wurde bereits im Abschnitt 7.1 ausführlich behandelt. Dieses Verfahren eignet sich nicht für statische Polarisationsbestimmungen, sondern ist nur beim Durchströmen anwendbar. Da jedoch schon kleine Mengen zur Polarisationsbestimmung genügen, kann jeweils ein kleiner Teil (ca. 20 - 50 ml) im dynamischen Verfahren verwendet werden, um Rückschluss auf die gesamte Probe zu geben. Die Methode der Induktionssignalbestimmung wäre daher prinzipiell einsetzbar. Wie in Kap. 7 vorgestellt, ist diese allerdings sehr anfällig für Störsignale. Deshalb wurden zum Test der im Applikator eingesetzten Komponenten und Materialien ausschließlich die noch folgenden Methoden zur Bestimmung der Polarisationserhaltung bevorzugt.

### 8.2.2 Messung der Magnetisierung mittels Magnetfeld-Sonde

Mit Hilfe einer Magnetfeldsonde kann, wie in Abschnitt 7.2 beschrieben, aus der Magnetisierung der zu untersuchenden Probe die Polarisationserhaltung bestimmt werden. Wird diese zu verschiedenen Messzeitpunkten ermittelt, so kann aus dem Abfall der Polarisationserhaltung schließlich die Relaxationsrate berechnet werden. Das Verfahren setzt ein zeitlich konstantes Feld voraus, da nach Gl. 7.16 und 7.17 das Messsignal durch Differenzbildung zweier unterschiedlicher Messungen gewonnen wird, wobei man annimmt, dass  $B_0$  zeitlich konstant ist. Bei zusätzlicher Drift des Magnetfeldes kommt es zu einer verfälschten Polarisationsbestimmung und folglich zu einer verfälschten Relaxationsrate. Die Polarisationserhaltung kann aus dem zeitlichen Verlauf von  $B_{cell}$  ermittelt werden. Dazu werden daher mind. 4 Messungen benötigt (jeweils zu mind. 2 verschiedenen Zeitpunkten bei 2 verschiedenen Abständen). Mit steigender Anzahl der Messzeitpunkte kann eine höhere Genauigkeit der Polarisationserhaltung erzielt werden. Daher wurden stets fortlaufende Magnetfeldmessungen  $B_{cell}(z, t)$  bei alternierenden Abständen  $z_1, z_2, z_1, z_2, z_1, z_2, \dots$  durchgeführt. Schließlich muss dann der zeitliche Verlauf von  $B_{cell}(z_1, t)$  mit  $B_{cell}(z_2, t)$  verglichen werden, die jeweils eine Gerade bilden. Diese Methode wurde verwendet, um die Polarisationserhaltung der Ventile

im Kompressorkopf („LVA10-01-B“) sowie der Konnektoren der Fa. Value Plastics (aus natürlichem Polypropylen) zu bestimmen. Dazu wurden die Ventile bzw. die Konnektoren zwischen Polarisator und  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Transportzelle angeflanscht, siehe Abb. 8.6. Das  ${}^3\vec{\text{He}}$  wird mittels des Pistonkompressors des Polarisators mehrfach durch das Ventil gepumpt und der Polarisationsabfall mit Hilfe der von der Fluxgate-Sonde aufgezeichneten Magnetisierungen bestimmt. Bei der Beurteilung des zeitlichen Verlaufes von  $B_{cell}(z, t)$  wird ausgenutzt, dass sich die Polarisation der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Zelle und somit auch dessen Magnetisierung sowie  $B_{cell}(z)$  ohne die zusätzliche Manipulation durch Umpumpvorgänge innerhalb des gemessenen Zeitraums von wenigen Minuten nicht ändert. Die Fluxgate-Sonde wird, wie in Abb. 8.6 dargestellt, fest fixiert. Das  ${}^3\vec{\text{He}}$  wird jedoch durch den Pistonkompressor aus der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Transportzelle gesaugt und befindet sich dann im Pistonkompressor, welcher ca. 2 m von der Fluxgate-Sonde entfernt ist. Somit hat das  ${}^3\vec{\text{He}}$ , welches die Magnetisierung hervorruft, dann einen ausreichend hohen Abstand  $z_2$ . Das Gas wird im Anschluss zurück in die Transportzelle gepumpt. Abbildung 8.7 a) zeigt den dynamischen Prozess der Messwerte während des Umpumpens. In Abb. b) sind die Lage der Maxima und Minima dargestellt mit einem Linearfit an die Datenpunkte. Während die Minima im Rahmen der Messgenauigkeit konstant bleiben (eine zeitliche Drift des Führungsmagnetfeldes  $B_0$  würde auch die Messung verfälschen), zeigt sich der Einfluss der Depolarisation des Umpumpens durch den linearen Abfall mit steigender Anzahl der Pumpprozesse. Die fallende Steigung des Linearfits an die Maxima beträgt:  $m = (1,30 \pm 0,18) \cdot 10^{-5}$ , der minimale Abstand des Sensors der Fluxgate-Sonde beträgt  $z_1 = 8,5 \text{ cm}$ , die Zelle wurde jeweils mit einem Druck von  $p = 2,7 \pm 0,1 \text{ bar}$  befüllt, das Volumen der Zelle betrug  $1,14 \pm 0,05 \text{ l}$ . Nach Gl. 7.17 ergibt sich pro Umpumpprozess (2-maliger Durchgang durch das Ventil) ein Polarisationsverlust von  $\Delta P_{Umpumpen} = 4,9 \pm 0,9 \%$ . Pro Durchgang durch das Ventil beträgt der Polarisationsverlust folglich 2,5 %. Der Polarisationsverlust wurde dabei als integraler Verlust über den Gesamtaufbau gemessen, d. h. inklusive der verwendeten Schläuche und des generellen Verlustes, der beim Umpumpen mit dem Pistonkompressor besteht. Der ermittelte Wert ist somit als „worst-case“ zu betrachten. Es gilt für die Polarisationserhaltung des Ventils „LVA10-01-B“ der Fa. SMC Pneumatik GmbH eine Polarisationserhaltung von  $> 97,5 \pm 0,5 \%$ . In einer anschließenden Messung wurde ein Stück Festo-Schlauch des Aufbaus durch einen der Konnektoren aus natürlichem Polypropylen (Hersteller: Value Plastics) ersetzt. Im Rahmen der Messgenauigkeit wurde die Polarisationserhaltung dadurch nicht verändert: Sie wurde für den genannten Konnektor inklusive SMC-Ventils „LVA10-01-B“ ebenfalls zu  $> 97,5 \pm 0,5 \%$  bestimmt. Die Polarisationserhaltung des SMC-Ventil „LVQ62-S25M“ wurde auf analoge Weise zu  $> 96 \pm 3 \%$  bestimmt. Allerdings wurden im Anschluss an die Messung noch Modifikationen am Ventil durchgeführt<sup>3</sup>, so dass die Polarisationserhaltung des modifizierten Ventils neu gemessen werden musste, siehe dazu auch Abschnitt 8.2.4. Bei der Bestimmung der Polarisationserhaltung der Zwischenspeichervolumina wurde dagegen eine völlig andere Methode herangezogen, die ich im Folgenden näher vorstellen möchte.

<sup>3</sup>Es wurde eine Bohrung angebracht, um einen Zufuhrschlauch vom Kolbenkompressor als T-Anschluss zu konnektieren. Die soeben beschriebene Messung entspricht somit dem Modus „Verabreichen“ aus Abschnitt 8.2.4.

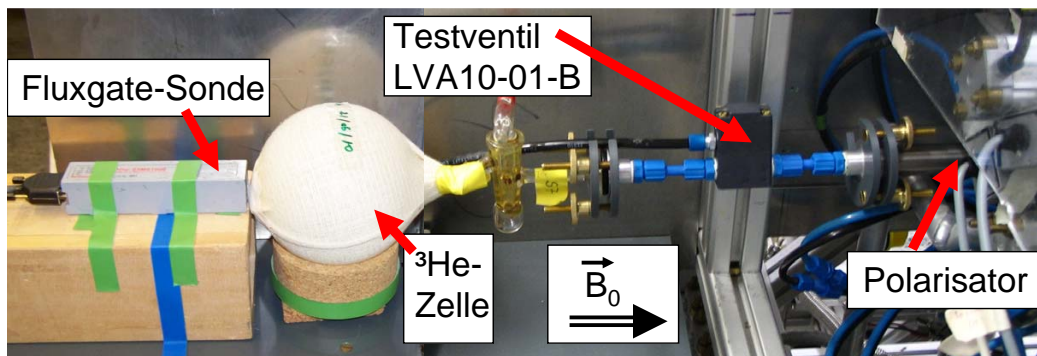


Abbildung 8.6: Messaufbau zur Bestimmung der Polarisationserhaltung der Ventile  
 Dargestellt ist der Messaufbau zur Bestimmung der Polarisationserhaltung der Ventile. Dazu werden diese zwischen die  ${}^3\text{He}$ -Zelle und den Polarisator angeflanscht. Das  ${}^3\text{He}$  wird mit dem Pistonkompressor des Polarisators mehrfach durch das Ventil gepumpt und der Polarisationsabfall mit Hilfe der Fluxgate-Sonde aufgezeichnet. Diese ist stationär direkt an der Zelle positioniert und fixiert.

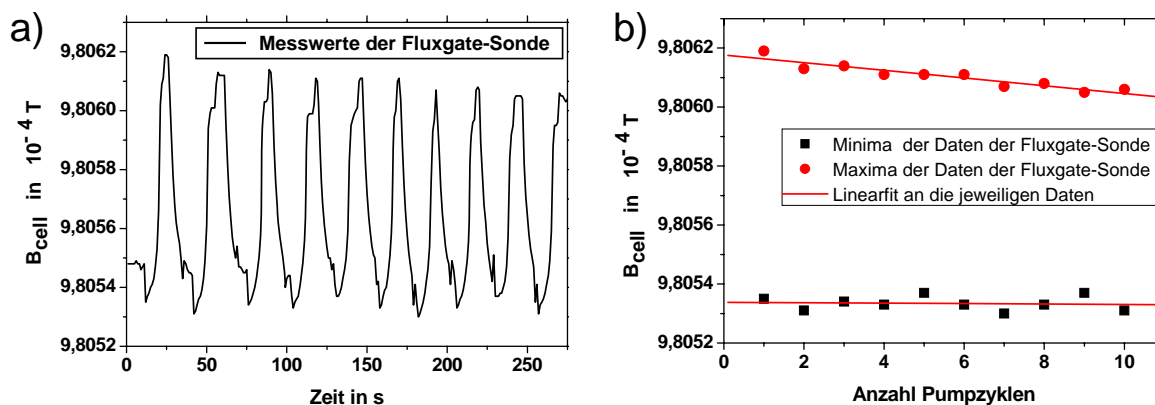


Abbildung 8.7: Messwerte der Fluxgate-Sonde

Dargestellt ist in a) der zeitliche Verlauf der Messwerte der Fluxgate-Sonde. Die Sonde ist direkt hinter der Transportzelle fest fixiert, wie in Abb. 8.6 vorgestellt. Bei den Messwert-Maxima befindet sich das  ${}^3\text{He}$  vollständig in der Transportzelle. Das  ${}^3\text{He}$  wird dann mit dem Pistonkompressor des Polarisators aus der Transportzelle evakuiert und ist somit vom Sensor der Fluxgate-Sonde ca. 2 m entfernt. Das Gas wird im Anschluss zurück in die Transportzelle gepumpt. Abbildung a) zeigt den dynamischen Prozess der Messwerte während des Umpumpens, Abb. b) die Lage der Maxima und Minima. Während die Minima im Rahmen der Messgenauigkeit konstant bleiben (eine zeitliche Drift des Führungsmagnetfeldes  $B_0$  würde auch die Messung verfälschen), zeigt sich an der Lage und dem Abfall der Maxima der Einfluss der Depolarisation mit steigender Anzahl der Pumpprozesse.



### 8.2.3 Messung der Polarisation durch NMR-Messung im Niederfeld ( $\approx 1\text{mT}$ )

Als alternative Bestimmungsmethode kann die Polarisationserhaltung bei Messungen der relativen Polarisation im NMR-Feld ermittelt werden. Bei dieser Methode macht man sich zunutze, dass das NMR-Signal einer Probe in direkter Abhängigkeit zur Polarisation des Gases steht, siehe Gleichung 3.16. Die Niederfeldmessungen wurden im NMR-Feld des Instituts für Physik ausgeführt. Dazu steht ein homogenes Haltefeld einer magnetischen Flussdichte von ca. 1 mT zur Verfügung. Zu verschiedenen Messzeitpunkten wird jeweils ein Spinflip mit geringem Flipwinkel angeregt und das entstehende MR-Signal aufgezeichnet (siehe Abb. 8.8). Aus der relativen Abnahme der Signalamplituden zueinander kann schließlich der Polarisationsverlust bestimmt werden. Diese Methode funktioniert idealerweise bei einem festen Probenvolumen und konstantem Druck in der Probe. Auf diese Weise wird im Institut die Wandrelaxationszeit der Glaszellen  $T_1$  bestimmt. Wird eine Zelle mehrfach befüllt und ändert sich der Druck in der Glaszelle, so muss das Signal nachträglich normiert werden. Werden unterschiedliche Glaszellen verwendet, so birgt dies die Problematik, dass sich dann der Abstand von der zweiten Zelle zum NMR-Spulenpaar leicht verändern kann, da keine zwei Zellen eine exakt gleiche Geometrie besitzen. Dies führt bei Verwendung verschiedener Probenbehältnisse innerhalb einer Messung zu großen Ungenauigkeiten, wenn diese direkt als Relativwerte verglichen werden sollen. Generell kann es bei Reposition (und somit Abstandsänderungen zu den Spinflipspulen) zu Veränderungen der Signalamplituden kommen. Bei der Beurteilung der Polarisationserhaltung bei Umpumpprozessen (wie beim Test der Ventile) würde diese Methode daher zu einer erheblich größeren Ungenauigkeit führen als die zuvor beschriebene Messung mittels Fluxgate-Sonde. Findet die Messung der Polarisation (und somit die Bestimmung des Polarisationsverlustes) dagegen innerhalb desselben Behältnisses bei konstantem Druck statt, so ist diese Methode an Genauigkeit und Einfachheit der Messung der Fluxgate-Methode überlegen. Die Ermittlung der besten Polarisationserhaltung innerhalb der verschiedenen Zwischenspeichervolumina geschah daher durch eine jeweilige  $T_1$ -Messung. Dazu wurden die aufgrund der Heliumdichtigkeit (siehe Abschnitt 8.1.2) in Frage kommenden Zwischenspeichervolumina zuvor evakuiert, im Anschluss jeweils mit 300 ml  $^3\text{He}$  befüllt und die Zwischenspeichervolumina dann verschlossen. Das mit  $^3\text{He}$ -gefüllte Zwischenspeichervolumen wurde dann zur jeweiligen  $T_1$ -Bestimmung zwischen die Spinflip-Spulen positioniert.

Die ermittelten  $T_1$ -Zeiten der verschiedenen Zwischenspeichervolumina sind in Tabelle 8.1 aufgeführt. Die größte  $T_1$ -Zeit konnte mit 3 h von dem Tedlarbag erzielt werden. Leider ist dieser jedoch nur mit einer sehr geringen Durchlassöffnung (Durchmesser 2,4 mm) erhältlich und besitzt weiterhin für die Inhalation keine medizinische Zertifizierung. Es wurde daher der Beatmungsbeutel „MX50045“ aus Chloropren der Fa. Draeger verwendet. Dieser besitzt den genormten<sup>4</sup> 22 mm-Ausgang für den Anschluss an konische Konnektoren. Mit einer  $T_1$ -Zeit von 46 min besitzt er eine völlig ausreichende Polarisationserhaltung, denn die Speicherzeit im Zwischenspeichervolumina ist typischerweise nur in der Größenordnung  $< 1$  min.

---

<sup>4</sup>ISO 5356-2:2006.

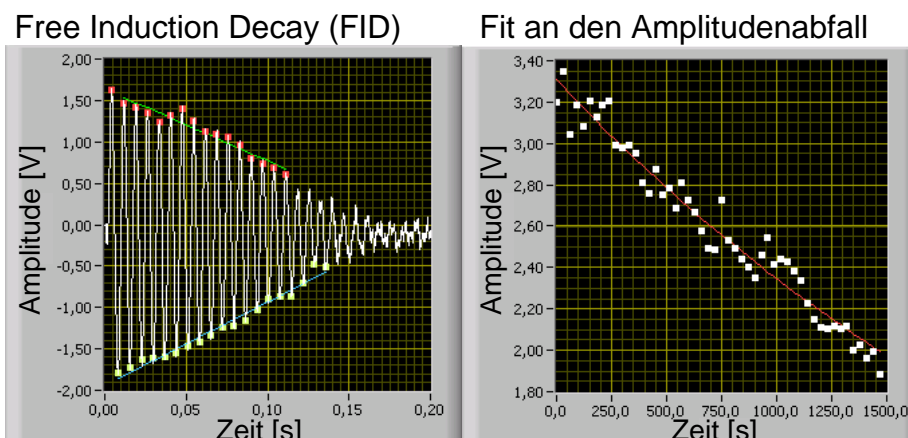


Abbildung 8.8: Polarisationserhaltung der Zwischenspeichervolumina  
 Dargestellt ist die  $T_1$ -Zeitbestimmung durch Anregung eines Spinflips exemplarisch am später verwendeten Zwischenspeichervolumen (Beatmungsbeutel aus Chloropren der Fa. Draeger). Dazu wird das Signal eines Spinflips als Free induction decay (FID) angeregt und aufgezeichnet. Aus der Bestimmung der Maximalamplitude zum Zeitpunkt  $t = 0$  (durch Extrapolation), ergibt sich jeweils ein Messpunkt im Diagramm rechts. Alle 30 s wurde ein Spinflip angeregt, die zugehörige Startamplitude ermittelt und diese im Diagramm rechts eingetragen. Aus dem zeitlichen Verlauf der Startamplituden kann durch einen Exponentialfit an die Kurve die  $T_1$ -Zeit ermittelt werden. Die Abbildung zeigt die Messwerte innerhalb der ersten 25 min. Die  $T_1$ -Zeit beträgt 46 min, der Kurvenverlauf ist daher in diesem Bereich noch nahezu linear.

Erreichte  $T_1$ -Zeiten der Zwischenspeichervolumina:

Zwischenspeichervolumen	Fassungsvermögen in l	erreichte $T_1$ -Zeit
Draeger Beatmungsbeutel, transparentes Silikon	0,5	3 - 4 min
Draeger Beatmungsbeutel, Chloropren	0,5	46 min
Draeger Beatmungsbeutel, blaues Latex	0,5	42 min
Weinmann Sauerstoffreservoir	0,6	14 min
beschichteter Alu-Balg (zusammengeschweißt, vgl. alter Prototyp)	ca. 0,5	28 min
Tedlarbag	1,0	3 h

Tabelle 8.1: Erreichte  $T_1$ -Zeiten der Zwischenspeichervolumina

Dargestellt sind die im NMR-Feld ermittelten  $T_1$ -Zeiten der verschiedenen Zwischenspeichervolumina: Diese wurden jeweils mit  $N_2$  gespült, evakuiert und dann jeweils mit 300 ml  $^3\text{He}$  befüllt. Im Niederfeld ( $\approx 1 \text{ mT}$ ) wurden in 30 s Zeitabstand Spinflips angeregt. Aus dem zeitlichen Abfall der jeweiligen Startamplitude wurde dann für das entsprechende Zwischenspeichervolumen gemäß Abb. 8.8 die  $T_1$ -Zeiten ermittelt.

### 8.2.4 Messung der Polarisation durch Bildakquisition

Eine weitere Möglichkeit NMR-Signale zur Beurteilung der Polarisationserhaltung stellt die Bildakquisition am Tomographen dar. Auch hier wird wieder der proportionale Zusammenhang der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Polarisation und der Signalstärke (siehe Gleichung 3.16) ausgenutzt. Bei der NMR-Anregung zur  $T_1$ -Zeit-Bestimmung wurde jeweils nur ein einzelner Spinflip mit geringem Anregungswinkel verwendet, der die Polarisation der Probe kaum reduziert. Deshalb war es möglich, die gesamte Transportzelle zur Anregung zu verwenden. Bei Bildakquisitionen im Tomographen wird jedoch durch die Vielzahl der Messpunkte bei der Bildgebung (die für die räumliche Auflösung benötigt werden) meist das gesamte Signal des im Tomographen befindlichen  ${}^3\vec{\text{He}}$  innerhalb kurzer Zeit zerstört. Aus diesem Grunde wurden jeweils nur kleine Proben (ca. 200 ml) untersucht. Durch Inhomogenitäten der HF-Thoraxspule<sup>5</sup> des Tomographen, die zur Anregung und zum Empfangen des NMR-Signals der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Kerne verwendet wird, variiert der Flipwinkel an verschiedenen Stellen über den Bereich der HF-Thoraxspule. Um diese Messungenauigkeit zu vermeiden, wurde der Messzylinder, der als Probenvolumen verwendet wurde, in fester Position fixiert (Abb. 8.9). Es ist weiterhin darauf zu achten, dass der Druck im Probenvolumen stets identisch ist, da die Signalstärke nach Gl. 3.16 auch von der Teilchendichte abhängig ist. Variiert der Druck, muss daher eine Nachnormierung stattfinden, die abhängig von der Messgenauigkeit des Drucksensors zu einem zusätzlichen Fehler führt. Um auch dies zu vermeiden, wurde zur Untersuchung der Polarisationserhaltung ein Messzylinder mit beweglichem Kolben verwendet, so dass die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Probe selbst bei Schwankungen in der Volumenbefüllung immer einen Druck von  $\approx 1$  bar aufweist. Der verwendete Aufbau ist in Abb. 8.9 dargestellt. Der Messzylinder mit dem beweglichem Kolben wurde im homogenen Bereich der HF-Thoraxspule fest fixiert, so dass nur der Kolben selbst frei beweglich ist. Es wurden dann jeweils coronare MR-Aufnahmen gefertigt. Innerhalb einer MR-Aufnahme wurde die Signalintensität in zwei Regions of Interest (ROIs) mit der Software ImageJ (Version 1.43u; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) ermittelt. Dazu wurden jeweils zwei möglichst homogene Signalgebiete als ROI ausgewählt. Alle Signalstärken wurden mit der Methode von Gudbjartsson and Patz [Gud95], die in Kap. 9.4.2 beschrieben wird, d. h. mit Hilfe von Gl. 9.2, rauschkorrigiert. Die ermittelten rauschkorrigierten Signalstärken wurden dann miteinander verglichen und auf diese Weise der relative Signalverlust bestimmt. Diese Messung kann nicht absolut, sondern stets nur in Bezug auf einen Referenzwert durchgeführt werden. Mit Hilfe dieser Methode soll die Polarisationserhaltung des Kolbenkompressors und der Administrationseinheit (d. h. insbesondere des Verabreichungsventils) ermittelt werden. Beim Verabreichungsventil ist dabei Folgendes zu beachten: Vor dem Einsatz im Applikator musste dieses Ventil „LVQ62-S25M“ noch modifiziert werden, um einen zusätzlichen Anschluss zum Füllen zu ermöglichen, siehe Abb. 8.10. So modifiziert, kann das Verabreichungsventil nun in zwei verschiedenen Modi verwendet werden: Zum „Füllen“ (des Zwischenspeichervolumens) sowie zum „Verabreichen“ des  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Gasgemisches im Zwischenvolumen an den Probanden/Patienten. Um die Polarisationserhaltung dieser beiden Betriebsmodi zu messen, wird das Verabreichungsventil gemäß Abb. 8.11 mit dem Messzylinder verbunden.

<sup>5</sup>Ein elliptisch doppel-getunter  ${}^3\text{He}$ - ${}^{19}\text{F}$  TX/RX birdcage-Resonator der Firma Rapid Biomedical.

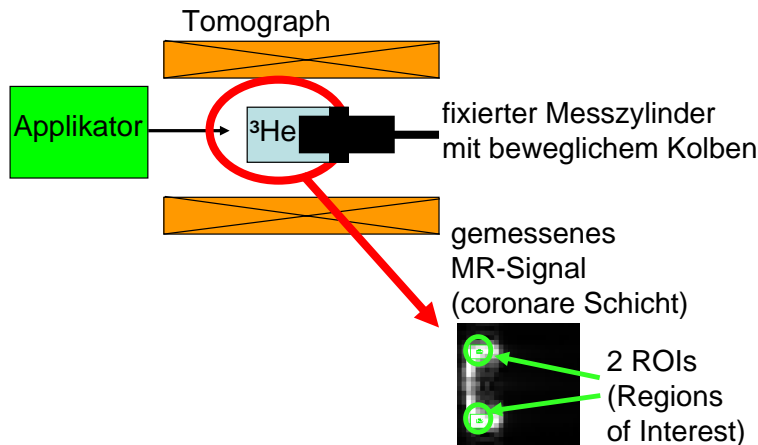


Abbildung 8.9: Messaufbau zur Bestimmung der Polarisationserhaltung am Tomographen. Dargestellt ist der Messaufbau zur Bestimmung der Polarisationserhaltung direkt am Tomographen. Dazu wird  $^3\text{He}$  aus der Transportzelle mittels des Applikators in einen Messzylinder mit beweglichem Kolben gefüllt. Dieser kann sich daher ausdehnen, so dass im Inneren des Messzylinders immer der gleiche Druck (= Atmosphärendruck) und somit gleiche  $^3\text{He}$ -Teilchendichte herrscht. Der Messzylinder ist im Tomographen fest fixiert, so dass nur der Kolben frei beweglich ist. Es wird stets die gleiche (coronare) Schicht mittels MR-Bildgebung aufgenommen. Die Signalstärke der MR-Aufnahme wird mit der Software ImageJ (Version 1.43u; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) in zwei Regions of Interest (ROIs) ermittelt. Aus dem Vergleich der Signalstärken verschiedener Bildaufnahmen wird dann der relative Signalverlust ermittelt.

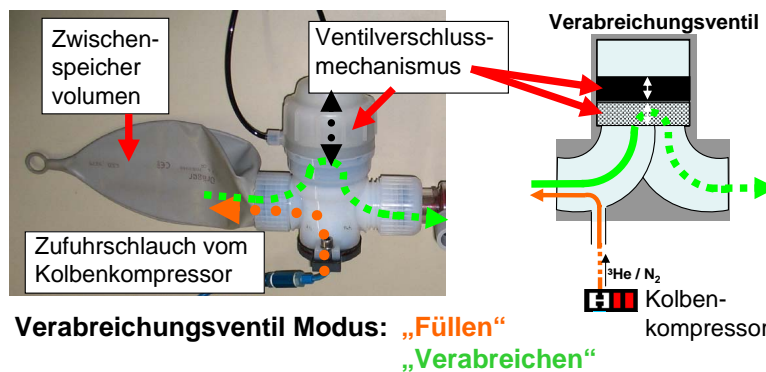


Abbildung 8.10: Konzept des Verabreichungsventils

Dargestellt ist das Prinzip des Verabreichungsventils. In das T-Ventil wurde ein zusätzlicher Weg (zusätzlich zum „Verabreichen“) eingebaut, um das angeschlossene Zwischenspeichervolumen zu füllen. Bei geschlossenem Verabreichungsventil hat dieser zusätzliche Luftweg nur zu einer Seite des Ventils Verbindung (im Bild zur linken Seite). Auf dieser Seite ist normalerweise das Zwischenspeichervolumen angeschlossen. Abb. 8.11 demonstriert, wie das Verabreichungsventil in beiden Modi an den Messzylinder angeschlossen werden kann, um die Polarisationserhaltung zu bestimmen.

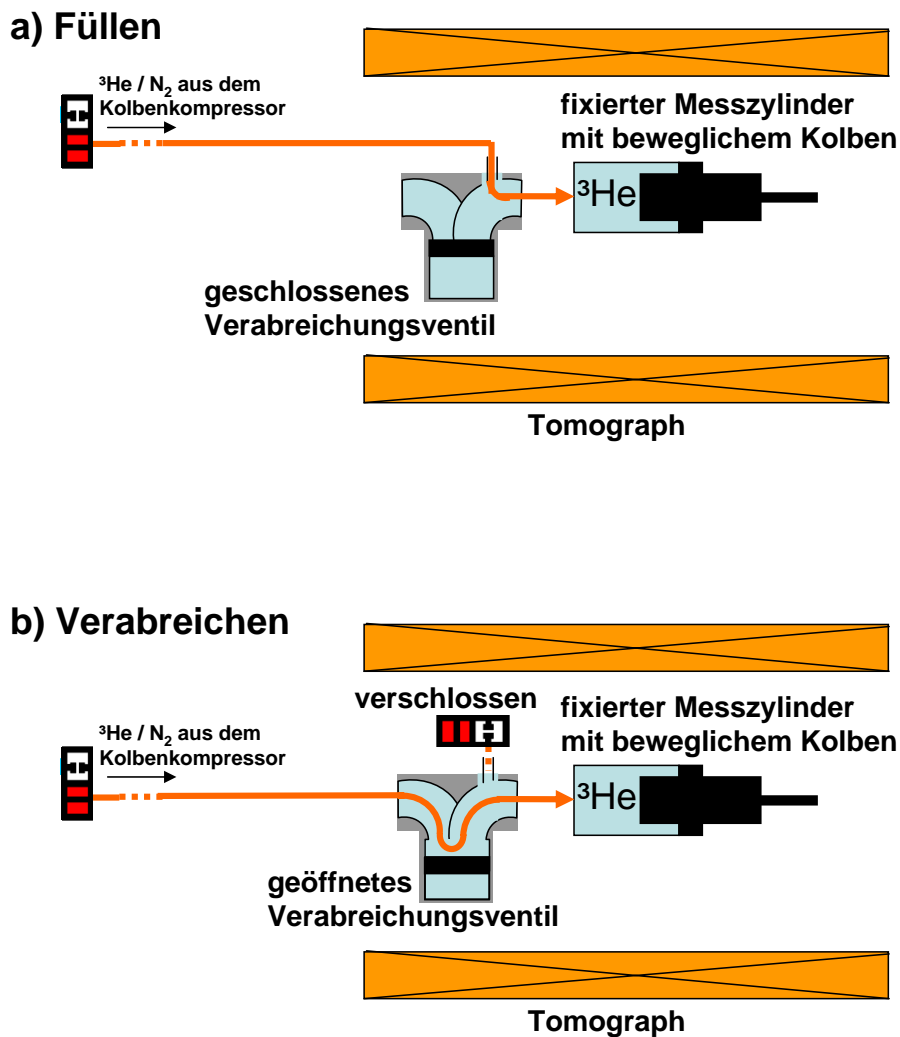


Abbildung 8.11: Befüllung des Messzylinders mittels Verabreichungsventil zur Messung der Polarisationserhaltung

Dargestellt ist das Befüllen des Messzylinders mit Verwendung des Verabreichungsventils zur Bestimmung der Polarisationserhaltung mit Hilfe des verwendeten Aufbaus aus Abb. 8.9. Zunächst wurde die Polarisationserhaltung beim „Füllen“ bestimmt, Abb. a). D. h. das  ${}^3\vec{\text{H}}\text{e}$  strömt auf gleiche Weise durch das Verabreichungsventil wie sonst, wenn das Zwischenspeichervolumen mittels Verabreichungsventil mit  ${}^3\vec{\text{H}}\text{e}$  gefüllt wird. Dazu wurde das Zwischenspeichervolumen entfernt und stattdessen das  ${}^3\vec{\text{H}}\text{e}$  (aus dem Kolbenkompressor des Applikators kommend) direkt in den Messzylinder gefüllt. Im Anschluss wurde die MR-Aufnahme gefertigt. Um den „Verabreichungsvorgang“ zu beurteilen, wurde danach der vom Kolbenkompressor kommende Zufuhrschlauch entfernt und stattdessen (mit Hilfe eines Adapters) an die „normale“ Ventilöffnung konnektiert, siehe Abb. b). Die zusätzliche Öffnung im Ventil (an der normalerweise der Zufuhrschlauch fest fixiert ist) wurde mit einer Plastik-Klemme verschlossen. Das  ${}^3\vec{\text{H}}\text{e}$  wird nun durch den Kolbenkompressor auf dem gleichen Luftweg durch das Verabreichungsventil in den Messzylinder gepresst, wie der Proband/Patient das  ${}^3\vec{\text{H}}\text{e}$  normalerweise aus dem Zwischenspeichervolumen inhalieren würde. Auch hier wird eine MR-Aufnahme gefertigt und die gemessenen rauschkorrigierten Signalstärken miteinander verglichen (siehe fließender Text).

Zur Bestimmung der Polarisationserhaltung wird der in Abb. 8.9 und 8.11 dargestellte Versuchsaufbau verwendet. Dabei wird das  ${}^3\vec{\text{He}}$  aus der Zelle mittels des Applikators (bzw. als Referenz direkt aus der Zelle) in einen Messzylinder mit beweglichem Kolben gefüllt, jeweils eine MR-Aufnahme gefertigt und deren Signalstärke ermittelt. Um eine höhere Genauigkeit der Signalstärke zu erhalten, wurde jede der im Folgenden (i) - (iv) beschriebenen Befüllungsmethoden des Messzylinders 3x angewendet:

- (i) Als Referenz wurde zunächst der Messzylinder direkt aus der Zelle gefüllt.
- (ii) Es wurde nur der Kolbenkompressor des Applikators ohne Administrationseinheit verwendet. Dazu wurde der Zufuhrschlauch vom Kolbenkompressors kommend direkt mit dem Messzylinder konnektiert.
- (iii) Der Applikator wurde mit der Administrationseinheit verwendet: Dazu wurde der Kolbenkompressor mit geschlossenem Verabreichungsventil getestet und der zusätzliche (übliche) Füllweg verwendet, siehe Abb. 8.11 a). Das Verabreichungsventil wurde dabei zunächst geschlossen und wie beim „Füllen“ des Zwischenvolumens verwendet. Statt des Zwischenvolumens wurde jedoch der Messzylinder konnektiert.
- (iv) Der Applikator wurde wieder mit der Administrationseinheit verwendet: Allerdings wurde das „Verabreichen“ getestet. Dazu wurde der zusätzliche Schlauchanschluss zum Füllen mit einer Plastik-Klemme verschlossen, der vom Kolbenkompressor kommende Zufuhrschlauch an die „normale“ Ventilöffnung angeschlossen und das Verabreichsventil dann geöffnet. Somit wird das Ventil in gleicher Weise wie bei der Verabreichung eines  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus durchflossen (nur dass der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus vom Kolbenkompressor durch das Ventil gepresst wurde, statt von einem Probanden/Patienten aus dem Zwischenspeichervolumen inhaliert zu werden), siehe Abb. 8.11 b).

In Tabelle 8.2 sind die gemessenen Signalintensitäten dargestellt. Die Werte wurden jeweils aus 3 MR-Aufnahmen mit Rauschkorrektur ermittelt.

Aus den Messwerten ist deutlich zu erkennen, dass die Polarisationserhaltung des Kolbenkompressors mit 98 % ausgezeichnet ist und Depolarisationsverluste an dieser Stelle vernachlässigbar sind. Jedoch zeigt sich ein stark depolarisierender Einfluss des Verabreichungsventils. Man kann nun die Polarisationserhaltung des gesamten Vorgangs der Applikation von  ${}^3\vec{\text{He}}$  betrachten: Bei einer Applikation eines  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus an den Probanden/Patienten wird zunächst das Zwischenspeichervolumen gefüllt (iii), aus welchem der Proband/Patient das Gas im Anschluss inhaliert (iv). D. h. für die gesamte Applikation multiplizieren sich die einzelnen Polarisationserhaltungen aus Methode (iii) und (iv) zu 44,8 % bei dieser Messung. Dies führt folglich zu einer Signaleinbuße von  $\approx 55$  % bei der Applikation des Gases, da die MR-Signalstärke nach Gl. 3.16 direkt proportional zur Polarisation des  ${}^3\vec{\text{He}}$  ist. Das Ventil wurde in dieser Konfiguration in der klinischen Studie eingesetzt. Die starke Depolarisation zeigte sich in der klinischen Studie durch ein niedrigeres Signal-Rausch-Verhältnis im direkten Vergleich zum Tedlarbag. Es wurden daraufhin im Anschluss an die klinische Studie die soeben präsentierten Polarisationserhaltungsmessungen direkt am Tomographen durchgeführt, bei der das Verabreichungsventil als hohe Relaxationsquelle detektiert wurde.

## Erreichte Polarisationserhaltung VOR der Ventilloptimierung

Messvariation	Signal- intensität $I$	Fehler der Signal- intensitäts- bestimmung $\Delta I$	Polarisations- erhaltung (normiert)
(i) ohne Applikator, direkte Füllung	383	13	100,0 %
(ii) mit Kolbenkompressor, ohne Administrationseinheit d. h. ohne Verabreichungsventil	375	14	98,0 %
(iii) mit Kolbenkompressor, mit Administrationseinheit: mit Verabreichungsventil im Ventilmodus „Füllen“	254	10	66,3 %
(iv) mit Kolbenkompressor, mit Administrationseinheit: mit Verabreichungsventil im Ventilmodus „Verabreichen“	259	7	67,6 %
⇒ gesamte Applikation: Füllen + Verabreichen	Berechnung: (iii)·(iv)		44,8 %

Tabelle 8.2: Erreichte Polarisationserhaltung vor der Ventilloptimierung

Dargestellt sind die erreichten Polarisationserhaltungswerte der verschiedenen Befüllungsmethoden des Messzylinders vor der Optimierung des Verabreichungsventils. Messung (i) dient als Referenz, das Gas aus der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Transportzelle wurde direkt in den Messzylinder gefüllt ohne Verwendung des Applikators. In (ii) wurde nur der Kolbenkompressor zur Befüllung des Messzylinders eingesetzt ohne die Administrationseinheit und somit ohne das Verabreichungsventil zu verwenden. Bei (iii) und (iv) wird zusätzlich die Administrationseinheit und somit das Verabreichungsventil verwendet: bei (iii) im Durchflussmodus „Füllen“, bei (iv) im Durchflussmodus „Verabreichen“ (vgl. Abb. 8.11). Im Anschluss wurde die Polarisationserhaltung des gesamten Vorgangs der Applikation von  ${}^3\vec{\text{He}}$  betrachtet: Dabei wird bei einer Applikation eines  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus an den Probanden/Patienten zunächst das Zwischenspeichervolumen gefüllt (iii), aus welchem der Proband/Patient das Gas im Anschluss inhaliert (iv). D.h. für die gesamte Applikation multiplizieren sich die einzelnen Polarisationserhaltungen aus Methode (iii) und (iv) zu 44,8 % bei dieser Messung.

Als Ursache ist die Modifikation des „LVQ62-S25M“ denkbar, in der die zusätzliche Bohrung angebracht wurde, um den Zufuhrschlauch vom Kolbenkompressor direkt konnektieren zu können. Es ist anzunehmen, dass es dabei leider zu einer Kontamination mit ferromagnetischem Material kam, wie sich durch diesen Test im Nachhinein herausstellte. So konnte im Einsatz in der klinischen Studie die in Abschnitt 8.2.2 genannte Polarisationserhaltung beim „Verabreichen“ von  $> 96 \pm 3 \%$  bei Weitem nicht erreicht werden. Aufgrund des hohen Signal- bzw. Polarisationsverlustes wurde die Geometrie des Verabreichungsventils nochmals geändert. Das Ventil wurde zunächst im Ultraschallbad gereinigt, um evtl. vorhandene ferromagnetische Partikel zu entfernen. Danach wurde der bisherige verwendete, eingeschraubte Konnektor entfernt. Stattdessen wurde ein Tygon Medizinschlauch des Typs S-50-HL mit 2,4 mm Innendurchmesser direkt eingeklebt<sup>6</sup>. Die zuvor beschriebene Messung wurde daraufhin wiederholt. Die neuen Messergebnisse sind in Tabelle 8.3 aufgeführt.

Insbesondere für das Füllen des  ${}^3\overline{\text{He}}$  kommt es auf diese Weise nun zu einer fast vollständigen Polarisationserhaltung von 97,5 %, da das  ${}^3\overline{\text{He}}$  keinerlei Kontakt zum Ventil selbst hat (sondern nur mit der Schlauchwand des Tygon Medizinschlauchs, Typ S-50-HL der Firma Liquid-scan). Für die Verabreichung konnte die Polarisationserhaltung zumindest von 67,6 auf 79,2 % gesteigert werden. Analog zur obigen Rechnung kann auch hier durch Multiplikation der einzelnen Polarisationserhaltungen aus Methode (iii) und (iv) die Polarisationserhaltung der gesamten Applikation berechnet werden: Diese beträgt nach der Ventilloptimierung 77,3 % (im Vergleich zu 44,8 % während der klinischen Studie). Dies bewirkt eine Erhöhung des  $SNR$  um den Faktor 1,73. Allerdings reicht die Erhaltung noch nicht an die vor der Ventilmanipulation gemessenen Polarisationserhaltungswerte von 96 % heran. Eine weitere Steigerung der Polarisationserhaltung ist durchaus denkbar und möglich. Dazu muss jedoch ein neues „LVQ62-S25M“ besorgt und dieses direkt nach der 2. Methode modifiziert werden, ohne jegliche Kontamination durch kleinste ferromagnetische Partikel.

---

<sup>6</sup>Dazu wurde Loctite Sofortklebstoff, medical des Typs 2011 verwendet, der speziell für die Verklebung in der inhalativen Humanmedizin (Anästhesie- und Beatmungsmasken) entwickelt wurde.



Erreichte Polarisationserhaltung NACH der Ventilloptimierung

Messvariation		Signal- intensität $I$	Fehler Signal- intensitäts- bestimmung $\Delta I$	der Polarisations- erhaltung (normiert)
(i)	ohne Applikator, direkte Füllung	2004	151	100,0 %
(ii)	mit Kolbenkompressor, ohne Administrationseinheit d. h. ohne Verabreichungsventil	1991	104	99,3 %
(iii)	mit Kolbenkompressor, mit Administrationseinheit: mit Verabreichungsventil im Ventilmodus „Füllen“	1954	106	97,5 %
(iv)	mit Kolbenkompressor, mit Administrationseinheit: mit Verabreichungsventil im Ventilmodus „Verabreichen“	1588	76	79,2 %
$\Rightarrow$	gesamte Applikation: Füllen + Verabreichen	Berechnung: (iii)·(iv)		77,3 %

Tabelle 8.3: Erreichte Polarisationserhaltung nach der Ventilloptimierung

Dargestellt sind die erreichten Polarisationserhaltungswerte der verschiedenen Befüllungsmethoden des Messzylinders nach der Optimierung des Verabreichungsventils. Die Messung wurde bis auf die zuvorige Aufbereitung des Verabreichungsventils analog zur Messung in Tabelle 8.2 durchgeführt. Auch hier gilt daher: Messung (i) dient als Referenz, das Gas aus der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Transportzelle wurde direkt in den Messzylinder gefüllt ohne Verwendung des Applikators. In (ii) wurde nur der Kolbenkompressor zur Befüllung des Messzylinders eingesetzt ohne die Administrationseinheit und somit ohne das Verabreichungsventil zu verwenden. Bei (iii) und (iv) wird zusätzlich die Administrationseinheit und somit das Verabreichungsventil verwendet: bei (iii) im Durchflussmodus „Füllen“, bei (iv) im Durchflussmodus „Verabreichen“ (vgl. Abb. 8.11). Im Anschluss wurde die Polarisationserhaltung des gesamten Vorgangs der Applikation von  ${}^3\vec{\text{He}}$  betrachtet: Dabei wird bei einer Applikation eines  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus an den Probanden/Patienten zunächst das Zwischenspeichervolumen gefüllt (iii), aus welchem der Proband/Patient das Gas im Anschluss inhaliert (iv). D. h. für die gesamte Applikation multiplizieren sich die einzelnen Polarisationserhaltungen aus Methode (iii) und (iv) zu 77,3 % bei dieser Messung.

### 8.3 Erreichtes noise-level

Neben der Signalstärke einer MR-Aufnahme, die direkt von der Polarisation abhängig ist, hängt die Qualität weiterhin vom Rauschen ab. Die Rauschsignalintensität  $SI_{noise}$  steht nach [Gud95] im komplexen Bild (bevor das Magnitudenbild berechnet wurde) in folgendem Zusammenhang mit der Standardabweichung  $\sigma_{noise}$  des Rauschens:

$$\sigma_{noise} = \sqrt{SI_{noise}}. \quad (8.1)$$

Diese Beziehung sowie die Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnisses werde ich im Kap. 9.4.2 detailliert vorstellen. Um ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, genügt es nicht, lediglich die Signalstärke zu optimieren. Gleichermäßen müssen Rauschquellen, insbesondere im HF-Bereich, eliminiert werden. Als starke Rauschquelle wirken vor allem die beiden Spulen der Haltefeldeinheit. Während die elektrische Verbindung der Spirometer bereits von Herstellerseite geschirmt und mit HF-Filter geliefert wird, muss dies für die signal- und stromführenden Kabel der Haltefeldeinheit noch zusätzlich erfolgen. Dazu wurden alle elektrischen Kabel mit einem Massegeflecht abgeschirmt. Dieses wurde an der Schirmung des Tomographenraumes geerdet. Weiterhin wurde die Haltefeldeinheit komplett mit beschichteter Aluminiumfolie verpackt. Ein Foto des verwendeten Aufbaus ist in Abb. 8.12 dargestellt.

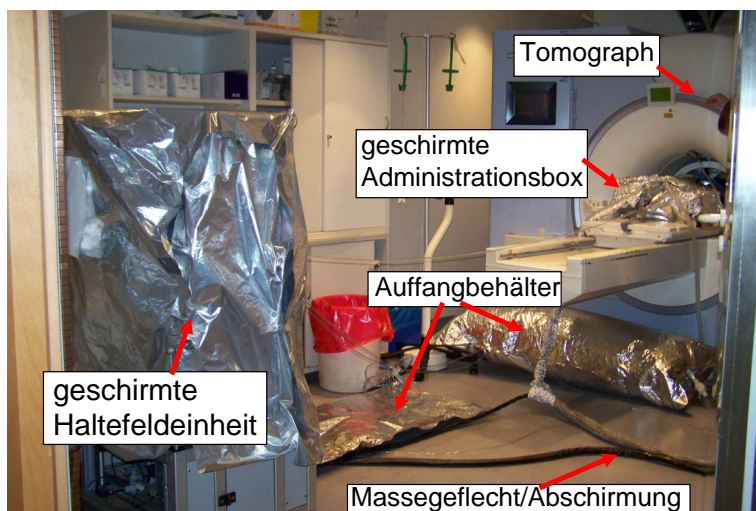


Abbildung 8.12: Abschirmung des Applikators

*Dargestellt ist der Messaufbau beim Einsatz in der klinischen Studie nach der Abschirmung aller Komponenten.*

Vor dem klinischen Einsatz wurde das noise-level gemessen, um die Effektivität der Abschirmung zu testen. Diese Messung fand am Magnetom Siemens Sonata der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz statt, da an diesem Tomographen letztlich auch die klinische Studie durchgeführt wurde.

Um das noise-level zu bestimmen bzw. zu vergleichen, muss nach Gl. 8.1 die jeweilige Standardabweichung der Rohdaten der MR-Aufnahme, d. h. die Breite der Verteilung ermittelt werden. Die MR-Aufnahmen wurden jeweils gänzlich ohne ein signalgebendes Phantom gefertigt, um nur das Rauschen aufzuzeichnen. Dazu wurde eine Spoiled Gradient Echo Sequence (SGRE) verwendet, siehe Schema in Abb. 3.3, und die maximal mögliche Bandbreite von 2000 Hz/Pixel eingestellt. Es wurde dann ein Histogramm der Realteile der Rohdaten erstellt: Auf der Abszisse wurde jeweils der Wert des Pixels im k-Raum (d. h. vor Anwendung der FFT<sup>7</sup>, daher sind sowohl positive als auch negative Werte enthalten) aufgetragen. Auf der Ordinate ist die normalisierte Pixelanzahl<sup>8</sup> dargestellt. Die Normalisierung bringt den Vorteil, die Breite der Verteilung (und somit nach Gl. 8.1 die Stärke des Rauschens) direkt vergleichen zu können. Dazu wurden im gleichen Diagramm jeweils die Werte einer MR-Aufnahme mit Applikator und die einer MR-Aufnahme ohne Applikator eingetragen. Abbildung 8.13 a) zeigt die Messergebnisse vor der Verwendung der Abschirmung. Die Breite der Verteilung und somit das Rauschlevel ist bei Verwendung des Applikators ohne Abschirmung mit ca. 60 % deutlich erhöht. Nach Anbringung der Abschirmung wurde die Messung analog durchgeführt, die Ergebnisse sind im Diagramm, Abbildung 8.13 b), dargestellt. Nach erfolgter Abschirmung aller Komponenten wird die Breite der Verteilung (und somit nach Gl. 8.1 auch die Signalintensität des Rauschens) durch den Einsatz des Applikators nicht erhöht.

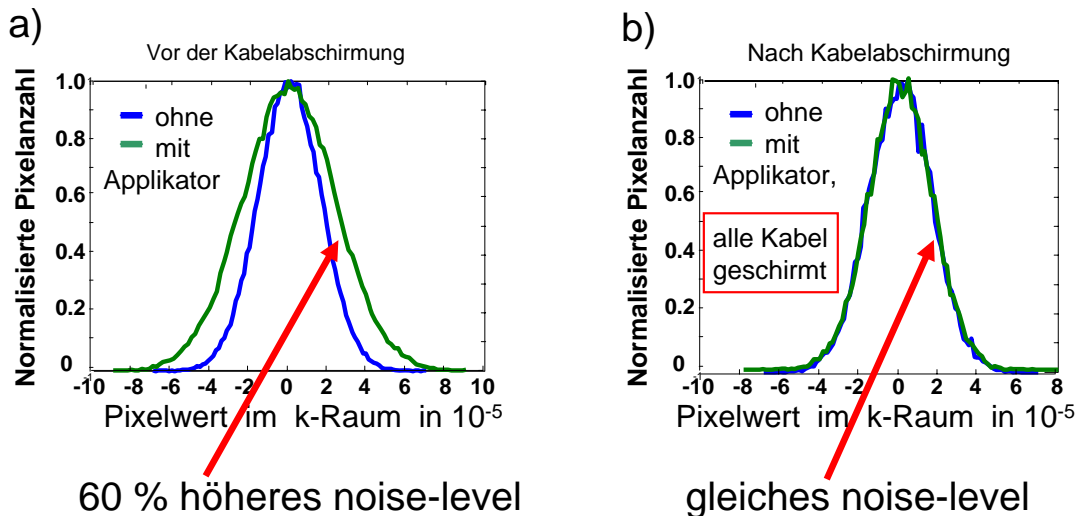


Abbildung 8.13: Bestimmung des noise-level des Applikators

Dargestellt sind die Messergebnisse der noise-level Bestimmung vor und nach dem Abschirmen aller Komponenten. Nach der Abschirmung aller Komponenten, wie in Abb. 8.12, wird das noise-level durch den Einsatz des Applikators nicht erhöht.

<sup>7</sup>Fast Fourier Transformation.

<sup>8</sup>Normalisieren bedeutet, die erreichten Pixelanzahlen im Histogramm wurden auf den Wertebereich [0,1] projiziert. D. h. der minimalen Pixelanzahl wird der Wert 0 zugeordnet, der maximalen Pixelanzahl der Wert 1. Die Zwischenwerte werden entsprechend skaliert.

## 8.4 Erreichte Reproduzierbarkeit des $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus

Zur abschließenden Leistungsbewertung des Applikators möchte ich auch die Reproduzierbarkeit des  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus vorstellen. Dazu gehört sowohl die zeitliche Reproduzierbarkeit als auch die Bereitstellung des korrekten Bolusvolumen.

### 8.4.1 Zeitliche Reproduzierbarkeit

Hier müssen grundlegend zwei Fälle unterschieden werden:

- a) die Verabreichung direkt zu Inspirationsbeginn und
- b) die Verabreichung nach einem definierten Zeitfenster.

Bei der Verwendung des Applikators wird von Radiologen hauptsächlich die erste Variante bevorzugt, weshalb ich mich bei der Konstruktion des Applikators vor allem auf diese Optimierung konzentriert habe: Durch die Verwendung des atemdruckgesteuerten Patientenventils, siehe Kap. 5.5.1, kann der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus gänzlich ohne zeitliche Verzögerung verabreicht werden. Da das Patientenventil während der Expiration in Richtung des Applikators geschlossen ist, kann das Verabreichungsventil bereits während der Expirationsphase geöffnet werden. Das  $\overrightarrow{^3\text{He}}$  steht dann unmittelbar zur Verfügung und wird daher nicht durch die Reaktionszeiten der Ventile beeinflusst. Lediglich die Menge Umgebungsluft, welche noch im an die Administrationseinheit angeschlossenen Beatmungsschlauch und der Beatmungsmaske steht, wird noch vor dem  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus inhaliert. Da die Länge des Anschluss Schlauches möglichst kurz gehalten wurde, ist dieses Umgebungsluftvolumen jedoch  $< 200$  ml. Eine geringe Menge von Umgebungsluft vor dem  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus ist unvermeidlich, da der Anschluss Schlauch zum Patienten selbstverständlich nicht evakuiert werden darf, sondern hier aus Sicherheitsgründen Atmosphärendruck herrschen muss. In Abb. 5.20 ist der Anschluss eines Probanden an die Administrationseinheit gezeigt<sup>9</sup>. Abbildung 5.16 verdeutlicht exemplarisch, dass der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus bereits zu Beginn der Inspiration zur Verfügung steht. Dies zeigt der verzögerte Anstieg des Umgebungsluftflusses.

Da die andere Verabreichungsvariante b) in der klinischen Studie nicht angewandt werden sollte, wurden dafür keine Optimierungsarbeiten geleistet. Es ist prinzipiell möglich, den  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolus zu einem späteren Zeitpunkt zu verabreichen. Allerdings ist dabei zu beachten, dass die Steuerung des Verabreichungsventil pneumatisch erfolgt. Zu diesem Zweck ist das Verabreichungsventil über Versorgungsschläuche mit der Steuereinheit verbunden. Bei den momentanen Schlauchlängen (10 m) der pneumatischen Versorgungsleitungen des Verabreichungsventils beträgt die Verzögerungszeit jedoch  $660 \pm 22$  ms. Wird der Bolus also nicht zu Beginn der Inspiration verabreicht, so kann dieser erst wieder nach der Ventilverzögerungszeit verabreicht werden. Durch das Kürzen der Schlauchlängen auf die minimale Länge kann diese Zeit deutlich verkürzt werden. Die Kürzung der Schlauchlängen

<sup>9</sup>Der Anschluss Schlauch an den Container der Administrationseinheit ist dabei erheblich kürzer als der Verbindungsschlauch zum Auffangbeutel. Denn während sich die Administrationseinheit innerhalb des Tomographen am Kopfende des Probanden befindet, ist der Auffangbeutel außerhalb auf dem Fußboden untergebracht.

auf das Optimum für einen Raum führt jedoch ggf. zu Nutzungs-Einschränkungen für andere Tomographen in anderen Raumgeometrien, in denen die Schlauchlänge dann zu kurz gewählt sein könnte. Momentan beträgt die Schlauchlänge 10 m. Nach der Geometrie des Raumes vom Magnetom Siemens Sonata der Universitätsmedizin Mainz werden jedoch nur 6 m Schlauchlänge benötigt. Weiterhin kann, wenn eine Optimierung gewünscht ist, der Pilotluftanschluss<sup>10</sup> des Verabreichungsventils verwendet werden, um die Ventilverzögerung zu verringern oder ein Vorratsreservoir für Pressluft vor Ort eingesetzt werden. Damit ist es möglich, die  $^3\text{He}$ -Boli in kürzerem zeitlichem Abstand zum Inspirationsbeginn zu verabreichen. Um die zeitliche Reproduzierbarkeit zu testen, wurden jeweils 5 Verabreichungen zu verschiedenen Verzögerungszeiten (1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4 und 1,5 s nach Inspirationsbeginn) vorgenommen. Im Mittel wurde eine zeitliche Abweichung vom Sollwert von  $4,5 \pm 37,3$  ms erreicht.

#### 8.4.2 Berechnung des Totvolumens des Kompressors

Die einfachste und genaueste Möglichkeit zur Volumenbestimmung der verwendeten Gasboli besteht in deren Verdrängung von Wasser. Dazu wird das Gas in einen umgedrehten, vollständig mit Wasser gefüllten Reagenzmesszylinder geleitet. Durch die Verdrängung von Wasser kann an der Messskala des Reagenzmesszylinders direkt das Volumen abgelesen werden. Diese Methode ist in Abb. 8.14 a) dargestellt.

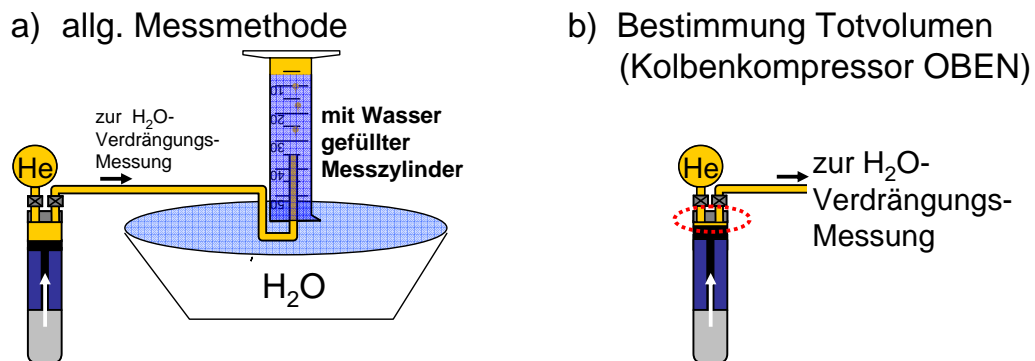


Abbildung 8.14: Bestimmung des Bolusvolumen durch die Verdrängung von Wasser  
 Dargestellt ist der Aufbau zur Bestimmung des Bolusvolumen: Der vom Kolbenkompressor kommende  $^4\text{He}$ -Bolus wird dazu in einen vollständig mit Wasser gefüllten, auf dem Kopf stehenden Messzylinder geleitet. Aufgrund der Verdrängung des Wassers kann das Bolusvolumen ermittelt werden. Abbildung a) zeigt die allgemeine Messmethode. Ist der Kolben vollständig hochgefahren, Abb. b), kann durch die Befüllung mit Überdruck das Totvolumen bestimmt werden. Eine vergrößerte Abb. des Totvolumens des Kompressorkopfes ist in Abb. 8.15 dargestellt.

<sup>10</sup>Bei Verwendung des Pilotluftanschlusses wird zusätzlich zu den pneumatischen Versorgungsleitungen, die den Arbeitsdruck aufbauen, eine dünne zusätzliche pneumatische Leitung verwendet, die zur reinen Steuerung verwendet wird und die Schaltverzögerungen deutlich verringern kann.

Auf diese Weise kann auch das Totvolumen des Kolbenkompressors ermittelt werden. Das Totvolumen wird zur volumengenauen Verabreichung des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus bei der Einstellung des Hubvolumens nach Gleichung 5.4 benötigt. Um das geringe Totvolumen zu ermitteln, wurde der Kolbenkompressor ohne Hub, siehe Abb. 8.14 b), mit Überdruck befüllt. Dann wurde das Ventil geöffnet und das Volumen des ausströmenden Gases  $V_{H_2O_{gesamt}}$  am Reagenzmesszylinder abgelesen. Die Messungen wurde mit unterschiedlichen Überdruckwerten durchgeführt. Aufgrund des geringen Totvolumens wurden einige Messungen akkumuliert, um die Messgenauigkeit durch ein größeres Ablesevolumen zu verbessern. Die Verteilung der Messwerte ist in Tabelle 8.4 dargestellt.

Messungen des Kompressortotvolumens:

Anzahl akkumulierter Messungen	Druck im Totvolumen	verdrängtes Wasservolumen bei 1 bar	Volumen pro Einzelmessung bei 1 bar $V_{H_2O} = \frac{V_{H_2O_{gesamt}}}{n}$	Totvolumen $V_{tot} = \frac{V_{H_2O}}{p_{tot}}$
n	$p_{tot}$ in bar	$V_{H_2O_{gesamt}}$ in ml	$V_{H_2O}$ in ml	$V_{tot}$ in ml
1	$4 \pm 0,1$	$11,5 \pm 0,5$	$11,5 \pm 0,50$	$3,83 \pm 0,21$
2	$4 \pm 0,1$	$23,0 \pm 0,5$	$11,5 \pm 0,25$	$3,83 \pm 0,15$
1	$3 \pm 0,1$	$7,5 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,50$	$3,75 \pm 0,31$
3	$3 \pm 0,1$	$22,0 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,17$	$3,67 \pm 0,20$
1	$2 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,50$	$3,20 \pm 0,59$
6	$2 \pm 0,1$	$21,5 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,08$	$3,58 \pm 0,37$

Tabelle 8.4: Messungen des Kompressortotvolumens

Dargestellt sind die Messergebnisse zur Bestimmung des Totvolumens des Kompressors. Die Messung, die auf der Verdrängung von Wasser beruht, wurde mit dem in Abb. 8.14 dargestellten Aufbau durchgeführt.

Werden alle sechs Messungen berücksichtigt, ergibt sich somit ein mittleres Totvolumen von  $V_{tot} = 3,64 \pm 0,12$  ml. Die fünfte Messung stellt hierbei einen Ausreißerwert dar. Ob hier ein unbekannter Fehler in der Messung auftrat oder dies im Rahmen der Messungenauigkeit einer Einzelmessung geschah, ist unklar. Wird dieser Wert von der Mittelung ausgenommen, so ergibt sich der Wert zu  $V_{tot} = 3,73 \pm 0,07$  ml. Zur Parameterdefinition der Steuereinheit des Applikators<sup>11</sup> wurde daher für das Totvolumen des Kompressors der Wert 3,7 ml verwendet. Das Totvolumen kann bei Bedarf noch weiter reduziert werden: Dies ist in der Konstruktion des Kompressorkopfes begründet. Dieser hat eine plane Fläche, in die die Ventilausgänge eingearbeitet sind. War der Kolben am oberen Anschlagpunkt, so verschloss er die Ventilausgänge. Diese hatten dann untereinander keine Verbindung, so dass ein Druckausgleich nicht möglich war, siehe Abb. 8.15 a). Aus diesem Grund wurde eine dünne (wenige  $\mu\text{m}$ ) Abstandshalterplatte in den unteren Anschlagsteller des Kolbens eingelegt. Auf diese Weise wird ein vollständiges Anschlagen in der höchsten Kolbenposition verhindert. Es verbleibt stets ein geringer Hub von wenigen  $\mu\text{m}$  (entsprechend der Dicke der Abstandshalterplatte), siehe Abb. 8.15 b).

<sup>11</sup>Die Steuereinheit des Applikators wurde in Kap. 5.3 vorgestellt.

Möchte man nun das Totvolumen weiter reduzieren, so kann der Kompressorkopf überarbeitet werden: Mit Hilfe einer zusätzlichen Fräsung kann so eine Verbindung der Ventilausgänge gefertigt werden, um den Druckausgleich zu ermöglichen. Die Abstandshalterplatte kann dann wieder entfernt werden, Abb. 8.15 c). Durch eine Reduktion des Totvolumens kann beispielsweise eine noch bessere Evakuierung erreicht werden. Denn die Evakuierung erfolgt prinzipiell durch den Kolbenkompressor selbst: Dazu muss das Hubvolumen mit Hilfe der Endanschlagsposition möglichst groß gewählt werden, d. h. zumindest  $> 100$  ml, maximal sind 577 ml möglich. Der Kolben wird dann nach oben bewegt und Ventil 1 bis zum Druckausgleich geöffnet, um überschüssiges Gas entweichen zu lassen. Im Anschluss wird Ventil 1 geschlossen und der Kolben nach unten bewegt. Mit dem im Kompressorkopf integrierten Drucksensor wurde der dann herrschende Druck auf ca. 50 -100 mbar bestimmt, abhängig vom zuvor verwendeten Hubvolumen. Durch Reduktion des Totvolumens kann dieser Druck bei Bedarf daher noch weiter verringert werden. In der jetzigen Konstruktionsweise, d. h. Totvolumen gemäß Schema in Abb. 8.15 b), konnte die  ${}^3\text{He}$ -Zelle in zahlreichen Anwendungen problemlos bis auf 400 mbar Restdruck verwendet werden (bei typischen Bolusvolumina von 200 bar-l). Bei diesen typischen Bolusvolumina genügt unterhalb eines  ${}^3\text{He}$ -Zellendrucks von 400 mbar ein einziger Kolbenhub nicht aus, um die gewünschte Menge bereitzustellen. Prinzipiell ist es möglich, das Volumen mit mehreren Kolbenhüben zu akkumulieren, gemäß Gl. 5.4, dadurch sinkt jedoch die Volumengenauigkeit, die ich im folgenden Abschnitt vorstellen möchte.

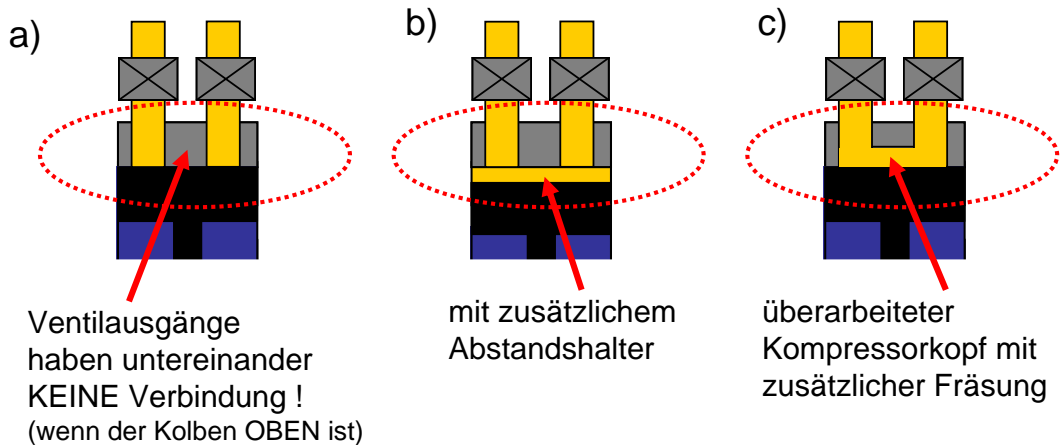


Abbildung 8.15: Totvolumen des Kompressorkopfes

Dargestellt ist das Totvolumen des Kompressorkopfes als Vergrößerung von Abb. 8.14. Der Kompressorkopf des Applikators ist derart gearbeitet, dass die Ventilausgänge in oberster Kolbenposition keinerlei Verbindung zueinander haben. Dadurch wird jedoch ein Druckausgleich verhindert, siehe a). Aus diesem Grund wurde ein künstlicher Abstandshalter von wenigen  $\mu\text{m}$  eingebaut, Abb. b). Der Kolben kann nun nicht mehr vollständig an die Ventilausgänge anschlagen und der Druckausgleich wird möglich. Eine Reduktion des Totvolumens gegenüber b) kann erreicht werden, wenn der Kompressorkopf neu überarbeitet und mit einer zusätzlichen Fräsung versehen würde, siehe Abb. c). Diese Fräsung müsste derart gestaltet sein, dass alle 4 Ventilausgänge miteinander in Verbindung stünden.

### 8.4.3 Erreichte Volumenreproduzierbarkeit

Die Volumenreproduzierbarkeit der Abfüllung wurde mit ähnlichem Aufbau gemessen: Das Ansteigen einer Luftsäule wurde wiederum in einem mit Wasser gefüllten Messzylinder beobachtet, allerdings mit größerem Messkolben. Dabei wurden jeweils verschiedenen Sollvolumina eingestellt. Diese Sollvolumeneingabe wurde in der Softwaresteuerung des Applikators vorgenommen, wie in Kap. 5.6 und Abb. 5.17 vorgestellt. Eine exemplarische Messung für ein eingestelltes Sollvolumen von 200 ml ist in Tabelle 8.5 dargestellt.

Hierbei wurde neben den Messwerten der verdrängten Wassersäule auch der Druck in der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Transportzelle, das vom Kolbenkompressor verwendete Hubvolumen sowie der Druck im Kolbenkompressor nach dem Druckausgleich notiert. Aus diesen zusätzlichen Parametern kann das erwartete Bolusvolumen (Druck im Kolbenkompressor  $\cdot$  Hubvolumen) berechnet werden. Dabei fiel bei der Verdrängung des Wasservolumens bei den Messwerten auf, dass bei hohem Zellendruck eher eine zu große Volumenmenge verabreicht wurde, bei sehr niedrigem Zellendruck eine zu niedrige Volumenmenge. Laut der Berechnung (Druck im Kolbenkompressor  $\cdot$  Hubvolumen) sollte jedoch genau das Gegenteil der Fall sein, wie der Vergleich der beiden letzten Spalten aus Tabelle 8.5 zeigt. Kann das Sollvolumen nicht in einem einzigen Hub absolviert werden (d. h. es werden mehrere Pumpzyklen benötigt, um das erforderliche Bolusvolumen zu erhalten), wird die Diskrepanz zwischen berechnetem und tatsächlich verdrängtem Wasservolumen stärker. Die Ursachen hierfür sind vielschichtig: Die Unsicherheit im Totvolumen des Kompressorkopfes beträgt nur 0,07 ml und leistet daher nur einen sehr geringen Beitrag an diesem Effekt. Dominierend sind die folgenden Faktoren: Einerseits nimmt die relative Unsicherheit des verwendeten Drucksensors im Kompressorkopf (geeignet für Drücke von 0 - 6 bar) bei geringeren Drücken deutlich zu. Andererseits verlängert sich auch die Dauer des Druckausgleichs (von der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Transportzelle in den Kolbenkompressor), so dass bei geringen Drücken in der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Transportzelle der Druckausgleich noch nicht vollständig beendet wurde. Die Software-Steuerung schließt das Kompressorventil, wenn der Fluss einen definierten Schwellenwert unterschreitet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass bei geringeren Zellendrücken prinzipiell auch geringere Flüsse vorliegen. Desweiteren wurde bei der Berechnung des Hubvolumens der Verbindungsschlauch vom Kolbenkompressor der Haltefeldeinheit bis zur Administrationseinheit vernachlässigt. Kann das gewünschte Bolusvolumen mittels einem einzigen Kolbenhub verabreicht werden, so wird bei der Aufwärtsbewegung des Kolbens ein höherer Druckgradient erzeugt (wird das Sollvolumen erst nach mehreren Pumpzyklen erreicht, so wird pro Kolbenhub ein geringerer Druck durch die Aufwärtsbewegung des Kolbens aufgebaut). Effekte durch den zwar geringen, aber vorhandenen Widerstand des 3 m langen Schlauches tragen bei geringerem Druckgradienten im Kompressorkopf gegenüber 1 bar Atmosphärendruck am Schlauchende stärker bei. In der klinischen Studie wurden die  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Zellen daher maximal bis auf einen Restdruck von 0,4 bar entleert. Die Ungenauigkeiten liegen für verschiedene, eingestellte Sollvolumina jedoch auch bei mehrmaligem Pumpen im Bereich von 2 - 4 % und sind daher prinzipiell akzeptabel. Aus den Messwerten der verdrängten Wasservolumina in Tabelle 8.5 wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung ermittelt und diese mit dem eingestellten Sollwert verglichen, um die prozentuale Abweichung zu berechnen. Dazu wurden zunächst alle Messwerte der Tabelle berücksichtigt.



Erreichte Volumenreproduzierbarkeit, Messbeispiel

Zellendruck $p_{\text{Zelle}_0}$ in bar	Anzahl Hübe $n$	Hubvolumen Kompressor $V_{\text{Hub}}$ in ml	Gleichgewichts- druck im Kom- pressor $p_{\text{eq}}$ in bar	verabr. Vo- lumen nach Berechnung $p_{\text{eq}} \cdot V_{\text{Hub}}$	Messwerte: verdrängtes Wasser- volumen $V_{\text{H}_2\text{O}}$ in ml
2,893	1	71	2,716	199,8	203
2,720	1	76	2,544	200,6	204
2,547	1	82	2,371	200,4	204
2,374	1	89	2,199	200,8	204
2,202	1	97	2,027	200,4	204
2,028	1	106	1,855	200,9	204
1,858	1	118	1,685	201,0	204
1,685	1	132	1,513	201,1	204
1,513	1	149	1,34	200,8	204
1,341	1	172	1,168	201,1	204
1,169	1	202	0,998	201,6	204
0,998	1	245	0,827	201,9	203
0,827	1	311	0,657	202,7	203
0,685	1	422	0,488	204,0	200
0,491	2	295		206,9	198
0,325	3	371		217,3	195

Tabelle 8.5: Erreichte Volumenreproduzierbarkeit, Messbeispiel

Dargestellt sind Messwerte zur Volumenreproduzierbarkeit, wie sie mit dem in Abb. 8.14 vorgestellten Messaufbau über die Verdrängung von Wasser ermittelt wurden. Zusätzlich wurden der jeweilige Zellendruck und der Druck im Kolbenkompressor notiert. Aus diesem ergibt sich rechnerisch das erwartete Bolusvolumen. In der hier exemplarisch gezeigten Messung wurde ein Sollvolumen von 200 ml im Softwareprogramm des Applikators eingestellt. Bei den gelb markierten Zeilen war ein Kolbenhub ausreichend, um die gewünschte Bolusmenge zu applizieren. Bei den beiden letzten Messwerten wurde der jeweilige Bolus aus 2 bzw. 3 Kolbenhüben (d. h. Pumpzyklen) akkumuliert. Als erreichte Volumenreproduzierbarkeit erhält man in dieser Messung: Bis zur gestrichelten Linie beträgt die Volumenungenauigkeit  $\leq 2\%$ . Bei der letzten Messung, in der 3 Kolbenhübe benötigt wurden, und die  ${}^3\text{He}$  bis auf einen Restdruck von ca. 150 mbar geleert wurde, betrug die Volumenungenauigkeit 2,5 %.

Im Anschluss daran wurden nur die Messungen berücksichtigt, bei denen das eingestellte Sollvolumen mit einem einzigen Kolbenhub erreicht wurde (und nicht mehrere Pumpzyklen nötig waren). D. h. es wurden nur die gelb markierten Einträge der Tabelle 8.5 verwendet. Dabei nimmt die Standardabweichung, d. h. die Streuung der Werte ab, während die prozentuale Abweichung leicht zunimmt. Analog wurde dies für andere eingestellte Sollvolumina (50, 100, 150, 200, 250 ml) durchgeführt. Tabelle 8.6 zeigt die berechneten Werte. Bei allen eingestellten Sollvolumina beträgt die mittlere Volumenungenauigkeit  $< 4\%$ , unabhängig davon, ob alle Daten berücksichtigt werden oder nur diejenigen, bei welchen das Bolusvolumen innerhalb eines Kolbenhubes erreicht werden konnte. Diese Spalten wurden zur besseren Unterscheidung ebenfalls gelb markiert. Die Streuung der verabreichten Volumina nimmt dabei für alle eingestellten Sollvolumina ab, wenn die Einschränkung auf Applikation mit nur einem einzigen Kolbenhub getroffen wird.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen: Der Applikator bietet eine hervorragende Zeitreproduzierbarkeit (0 ms bei sofortiger Verabreichung) mit hoher Genauigkeit (2 - 4 %) der Volumenbereitstellung. Durch die Verwendung des Applikators wird das Rauschen (noise-level) nicht erhöht. Dabei wird das Gas nach einer Optimierung momentan mit einer Polarisationserhaltung von ca. 77 % bereitgestellt. In der im nächsten Kapitel vorgestellten klinischen Studie, die vor der Ventiloptimierung stattfand, wurden nur ca. 45 % Polarisationserhaltung erreicht. Durch die Anschaffung und Verwendung eines neuen Verabreichungsventils kann die Polarisationserhaltung voraussichtlich wieder auf  $> 90\%$  erhöht werden.

Erreichte Volumenreproduzierbarkeit für verschiedene, eingestellte Sollvolumina

eingestelltes Sollvolumen in ml	Berücksichtigung aller Messwerte			nur Messwerte berücksichtigt, bei denen das Sollvolumen in einem einzigen Kolbenhub erreicht werden konnte ( $n=1$ )		
	Mittelwert in ml	Standardabweichung in ml	Abweichung des Mittelwerts vom eingestellten Sollwert in %	Mittelwert in ml	Standardabweichung in ml	Abweichung des Mittelwerts vom eingestellten Sollwert in %
50	48,29	4,45	3,4 %	48,77	1,92	2,4 %
100	97,00	7,30	3,0 %	99,64	3,20	0,3 %
150	151,83	3,66	1,2 %	153,20	1,40	2,1 %
200	202,63	2,66	1,3 %	203,50	1,09	1,7 %
250	252,00	4,06	0,8 %	253,71	2,29	1,5 %

Tabelle 8.6: Erreichte Volumenreproduzierbarkeit für verschiedene, eingestellte Sollvolumina. Dargestellt ist die Volumenreproduzierbarkeit: Bei der Messung wurden verschiedene Sollvolumina in der Software des Applikatorprogrammes eingestellt und die jeweils verabreichten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumina durch die Verdrängung von Wasser in einem Messzylinder gemessen. Alle Messungen (der verschiedenen Sollvolumina) wurden analog zur beschriebenen Messung in Tabelle 8.5 durchgeführt. Dabei wurden in den ersten Spalten (weiß) alle Messwerte berücksichtigt. In den letzten drei Spalten (gelb) nur die Messungen berücksichtigt, bei denen das vollständige  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumen in einem einzigen Kolbenhub erreicht werden konnte. (Bei sehr niedrigem  ${}^3\vec{\text{He}}$  Zellendruck sind mehrere Kolbenhübe, d. h. mehrere Pumpzyklen, notwendig, um die gewünschte Gasmenge bereitzustellen. Diese Messungen wurden für die Werte in den gelben Spalten absichtlich ignoriert.) Dabei fällt auf: Die Streuung der verabreichten Volumina nimmt bei allen eingestellten Sollvolumina ab, wenn die Einschränkung auf Applikation mit nur einem einzigen Kolbenhub getroffen wird. In der durchgeführten klinischen Studie wurde die  ${}^3\vec{\text{He}}$  daher nur bis zu einem Druck von minimal 0,5 bar geleert, so dass dann stets nur ein einziger Kolbenhub benötigt wurde.

## Kapitel 9

# Klinische Studie

Zum Zweck der Leistungsbewertung<sup>1</sup> des Applikators wurde eine klinische Studie in Zusammenarbeit mit der Radiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Der Titel dieser Studie lautet „Offene monozentrische klinische Studie an gesunden Probanden zur Prüfung des Einflusses standardisierter Applikation von hoch polarisiertem  $^3\text{He}$  -Gas in der MRT der Lunge mittels computergesteuerter Applikationseinheit im Vergleich zur Applikation aus einem kleinen Plastikbeutel (Tedlarbag)<sup>2</sup>“. Bei der Studie handelte es sich um eine Phase-I-Studie, d. h. die Untersuchungen finden ausschließlich an gesunden Probanden statt.

### 9.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandenauswahl

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich gesunde, männliche Nichtraucher im Alter von 18 - 60 Jahren als Probanden untersucht. Die Prüfungsteilnehmer durften keine Begleiterkrankungen haben (d. h. durch Anamnese sowie durch Laborwerte: Blutbild, zusätzlich Leber- und Nierenwerte waren im Normbereich; Herz und Lunge in körperlicher Untersuchung ohne Befund; Lungenfunktionsprüfung ohne Befund; Blutdruck und Herzfrequenz waren im Normbereich, Prüfungsteilnehmer hatten keine HIV-Infektion (Anamnese)). Weiterhin durfte bei den Prüfungsteilnehmer keine medikamentöse Therapie durchgeführt werden. Alle Prüfungsteilnehmer mussten in der Lage sein, Art, Umfang und individuelle Konsequenzen der klinischen Prüfung zu verstehen und eine eigenhändig datierte Einwilligungserklärung unterschreiben, bevor irgendeine prüfungsspezifische Maßnahme durchgeführt wurde. Innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn durften die Prüfungsteilnehmer keine Blutspende von mehr als 400 ml tätigen, innerhalb eines Monats kein operativer Eingriff oder ein kardiovaskuläres Ereignis oder eine Lungenerkrankung vorliegen. Bei den Prüfungsteilnehmern durften keine MRT-Kontraindikationen, insb. metallische Implantate oder Klaustrophobie vorliegen, keine Adipositas, bzw. durfte der Thoraxumfang den Durch-

---

<sup>1</sup>Für die medizinische Zertifizierung des Applikators im Rahmen des MPG wird eine Leistungsbewertung in einer klinischen Studie mit gesunden Probanden sowie im Anschluss mit Patienten benötigt.

<sup>2</sup>Wie bereits in Kap. 4.3 vorgestellt, handelt es sich beim Tedlarbag um eine heliumdichte Plastiktüte, aus der der Proband/Patient das  $^3\text{He}$  inhalieren kann, siehe Abb. 4.2.

messer der MRT-Spule nicht überschreiten. Die Prüfungsteilnehmer durften weiterhin innerhalb des vergangenen Monats vor dieser klinischen Prüfung oder während dieser Studie nicht an anderen klinischen Prüfungen teilnehmen. Medizinische oder psychologische Umstände, die eine ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung gefährden können, führten ebenfalls zum Ausschluss aus dieser Studie. Während der Versuchsdurchführung wurde die Sauerstoffsättigung des Probanden ununterbrochen gemessen, aber nicht aufgezeichnet. Ein Absinken der Sauerstoffsättigung unter 95 % hätte ein Unterbrechen bzw. Abbrechen der Untersuchung zur Folge gehabt. Dazu kam es (erwartungsgemäß) bei keinem der untersuchten Probanden. Die Zeitspanne von der Messung des ersten Probanden bis zur Messung des 10. Probanden betrug 5 Monate.

## 9.2 Zielsetzung und Durchführung der klinischen Studie

Zielsetzung war dabei die Untersuchung der Wirksamkeit der Gas-Applikationseinheit im Rahmen einer  $^3\vec{\text{He}}$ -MRT-Diagnostik im Vergleich zum Tedlarbag sowie die Bewertung der Sicherheit der Gas-Applikationseinheit im Rahmen einer MRT-Untersuchung. Diese Untersuchung soll der Leistungs- und Sicherheitsbewertung dienen, die im Rahmen der angestrebten medizinischen Zertifizierung des Applikators erfolgen muss<sup>3</sup>. Die Analyse der Studie fand dabei gemäß der in der Medizin üblichen Fragestellungen und gemäß der dazu verwendeten statistischen Methoden statt, die ich im Abschnitt 9.3 vorstellen werde. In Kapitel 3.4 wurden die 4 gängigsten Methoden der  $^3\vec{\text{He}}$ -MRT nur kurz vorgestellt, die in dieser klinischen Studie zur Anwendung kamen. In diesem Kapitel (Abschnitt 9.4 - 9.7) werden die einzelnen Methoden separat vorgestellt und beschrieben, wie daraus folgende MR-Parameter ermittelt werden: Aus den morphologischen Aufnahmen wurde das Signal-Rausch-Verhältnis (*SNR*) ermittelt, die Sauerstoffpartialdruckmessung liefert den initialen Sauerstoffpartialdruck  $p_0$ , die Messung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten den so genannten *ADC*. Aus der dynamischen (ultraschnellen) Bildgebung wird die Dauer des Signalanstiegs beim Einströmen des  $^3\vec{\text{He}}$ -Bolus betrachtet und diese Dauer als Parameter „rise-time“ definiert. Für eine vollständige Leistungsbewertung des Applikators bei dieser Studie wurden alle statistischen Verfahren für alle 4 MR-Verfahren angewandt und dokumentiert. Exemplarisch werde ich die medizinische Analyse vollständig für die morphologische Bildgebung vorstellen, für die anderen  $^3\vec{\text{He}}$ -MR-Methoden nur die Berechnung der MR-Parameters. Der medizinisch interessierte Leser sei zur vollständigen (zur Morphologie analogen) Analyse der anderen Verfahren auf den Anhang verwiesen.

Um die Ergebnisse bei der Bestimmung der einzelnen MR-Parameter vergleichen zu können, wurde das Kriterium der Wiederholbarkeit eingeführt. Dazu wird jede Methode pro Proband und pro Inhalationsmethode (Applikator/Tedlarbag) jeweils zweimal durchgeführt. Dies führt zu  $4 \cdot 2 \cdot 2 = 16$  Untersuchungen pro Proband. Neben der Wiederholbarkeit wurde weiterhin die intra-individuelle Abweichung zwischen vorgegebenem He-Volumen und berechnetem Einatemvolumen bei Verwendung des He-Applikators getrennt für die 4 MRT-Strategien (*SNR*,  $pO_2$ , *ADC*,  $t_{\text{rise-time}}$ ), bestimmt. Für beide Applikationsformen (Applikator und Tedlarbag) wurde die Reliabilität der *SNR*-,  $pO_2$ -, *ADC*- und  $t_{\text{rise-time}}$ -Messungen beurteilt. Weiterhin wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen intra-individueller Volumenabweichung und MRT-Parametervarianz vorliegt.

<sup>3</sup>Vor der medizinischen Zertifizierung muss analog zu dieser Studie und Auswertung eine Messung an Patienten stattfinden, d. h. eine klinische Phase-II-Studie.

Da der Applikator erstmalig zu Beginn der klinischen Studie verwendet werden durfte, wurden während der Studie kleinere Änderungen zur Optimierung durchgeführt. Bei den ersten drei Probanden wurde der Gasbolus nicht zu Beginn verabreicht, es wurde ein Zwischenspeichervolumen von 500 ml eingesetzt. Dazu wurde, wie in Kap. 8.2.4 vorgestellt, ein Beatmungsbeutel aus Chloropren der Fa. Draeger verwendet. Die Atemkommandos erfolgten auf Zuruf. Ab dem 4. Probanden wurde eine LED-Ampel eingesetzt, die automatisiert<sup>4</sup> die Atemkommandos über Lichtleiter zum Probanden in den Tomographen überträgt (und somit den Status der Ventile verdeutlicht). Grün bedeutet dabei: Der Patient kann/soll völlig ungestört frei atmen. Gelb bedeutet: Achtung im nächsten Zyklus startet die Gasverabreichung. Die Umschaltung der LED erfolgt stets während der Expiration. Schaltet die LED auf Rot, so soll der Patient zunächst die Ausatmung beenden, bei der Inspiration wird dann das Kontrastgasgemisch verabreicht. Außer bei der dynamischen Bildgebung bedeutet dies für den Patienten als Atemkommando: Maximal ausatmen, maximal inhalieren und dann die Luft anhalten, da die MR-Aufnahmen in der Apnoephase gefertigt werden. In der dynamischen Bildgebung entfällt das Luft anhalten, der Patient kann hier sofort frei weiter atmen. Die Aufnahme wird dann bereits vor der Inhalation gestartet, um bereits den Einströmvorgang aufzunehmen. Der Zeitpunkt des automatisierten Atemkommandos per LED ist selbstverständlich reproduzierbarer und weniger störanfällig. Das Verständnis dieser Kommandogabe wurde zuvor jeweils mittels Verabreichung von Stickstoff kurz eingeübt. Aufgrund der intuitiven Art der Ampelschaltung wurde dazu in der Regel nur eine Verabreichung zur Kontrolle benötigt. Weiterhin wurde das Verabreichungsventil bereits in der Expirationsphase geöffnet, so dass direkt mit dem Beginn der Inhalation der Helium-Bolus inhaliert wurde (bis auf den zuvor mit Umgebungsluft gefüllten Totraum, der jedoch so klein als möglich gehalten ist). Dies führte jedoch zu Komplikationen bei der Verwendung des 0,5 l-Zwischenspeichervolumens, da hier die Spannung der Außenhülle des voll<sup>5</sup> gefüllten Zwischenspeichervolumens (= Beatmungsbeutel) bereits zu einer leichten Entleerung des Zwischenspeichervolumens führt. Es wurde daher ab dem 5. Patienten ein Beatmungsbeutel des gleichen Materials mit größerem Fassungsvermögen (1 l) als Zwischenspeichervolumen verwendet. Allerdings musste bei Proband #5 aufgrund der außergewöhnlich großen Lunge das *FOV* (Field of View) ausnahmsweise erhöht werden, um die vollständige Lunge aufnehmen zu können. Nach dem ersten Recyclen des abgeatmeten, aufgefangenen Gases der ersten sechs Probanden wurde nur eine Effizienz von ca. 41 % erreicht. Bei den letzten vier Probanden wurden daraufhin die Schläuche mit Apiezon gedichtet und zusätzlich mit Kabelbindern gesichert. Weiterhin konnte ein Leck am Taucher-Kompressor ausfindig gemacht und abgedichtet werden. Daraufhin wurde bei diesen letzten 4 Versuchen ein geänderter Adapter zum Kompressor verwendet. Auf diese Weise konnte die Auffangeffizienz auf ca. 79 - 84 % gesteigert werden, siehe Kap. 5.7. Die Änderungen beim Auffangen des Gases sollten jedoch für die Bildgebung keine Unterschiede verursachen, wonach für die ersten drei, sowie separat für die letzten fünf Probanden, jeweils von konstanten Verhältnissen auszugehen ist.

<sup>4</sup>D. h. die LEDs werden von der Steuereinheit direkt kontrolliert und geschaltet.

<sup>5</sup>Bei der Verabreichung von  $0,2 \text{ l } ^3\text{He} + 0,3 \text{ l } \text{N}_2$ .

### 9.3 Verwendete statistische Methoden

Die verwendeten statistischen Methoden zur Beurteilung der Ergebnisse (Boxplot, Bland-Altman-Diagramm) möchte ich zunächst kurz vorstellen, da diese analog bei allen  $^3\text{He}$ -MRT-Methoden angewandt werden.

#### 9.3.1 Boxplot

Neben der in der Medizin üblichen Darstellung der Daten im Boxplot, siehe Abb. 9.1, habe ich stets im gleichen Diagramm die Verteilung der Datenpunkte (links) neben der Box aufgetragen. Rechts werden die Werte in einer besonderen Form von Histogramm, dem Boxplot, eingetragen: Die Größe der Box wird von der Streuung der Daten beeinflusst. Dabei sind 25 % aller Datenpunkte kleiner als die Datenpunkte innerhalb der Box und 25 % größer. Somit werden die Hälfte aller Datenpunkte innerhalb der Box umrandet. An den Boxgrenzen (unten, Mitte, oben) ist jeweils notiert, wie viel % der Datenpunkte kleiner sind als der Wert bei der angegebenen Markierung. Die 50 %-Markierung entspricht dem Median und ist durch eine horizontale Linie gekennzeichnet. Gemäß dessen Definition sind 50 % aller Werte kleiner und 50 % größer als der Median. Er bietet (im Vergleich zum arithmetischen Mittel) den Vorteil, dass Ausreißer nicht so stark beitragen, da diese nicht nach ihrem Wert in die Medianbildung eingehen, sondern nur nach ihrer Anzahl. Das arithmetische Mittel ist im Boxplot durch ein kleines Quadrat gekennzeichnet. Auch Minimum und Maximum werden im Boxplot dargestellt, indem diese Punkte mit einem „x“ markiert sind. Wird das Minimum (bzw. analog das Maximum) innerhalb der 1,5-fachen Boxlänge erreicht, so wird dieses mit einer vertikalen Linie mit dem Boxplot verbunden, diese vertikale Linie wird unterer (bzw. oberer) Whisker genannt. Das Ende der Linie ist mit einem kurzen senkrechten Strich versehen. Werden innerhalb dieser Länge Minimum oder Maximum nicht erreicht, so führt der Whisker nur bis zum letzten erreichten Datenpunkt innerhalb der 1,5-Boxplot-Länge.

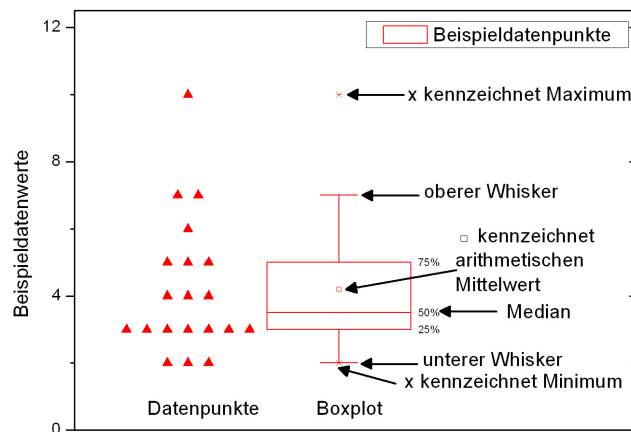


Abbildung 9.1: Boxplot-Beispiel

Dargestellt sind exemplarisch links die Originaldaten und rechts der korrespondierende Boxplot mit den zugehörigen Definitionen, um dessen Darstellungsweise zu erläutern.

### 9.3.2 Bland-Altman-Diagramm

Das Bland-Altman-Diagramm wurde für die statistische Beurteilung zweier Messverfahren entwickelt [Bla86], [Chi91]. Es ermöglicht zum einen den direkten Vergleich der beiden Messmethoden, dazu wird jeweils eine Messung pro Messverfahren benötigt. Zum anderen kann mit seiner Hilfe die Wiederholbarkeit einer Methode beurteilt werden. Dazu müssen bei einem Messverfahren zwei Messungen unter identischen Bedingungen durchgeführt werden.

Im Bland-Altman-Diagramm werden in beiden Fällen jeweils die Differenz zweier zu vergleichender Messwerte gegen den Mittelwert der beiden aufgetragen, siehe exemplarisches Beispiel in Abb. 9.2. Aus dem Mittelwert der gesamten sich ergebenden Verteilung  $\mu_{\text{Diff}}$  ist ersichtlich, ob eine Messmethode (oder Messwiederholung) tendenziell immer höhere oder tiefere Werte liefert als die andere. Dies würde dann für einen systematischen Messfehler sprechen. Weiterhin kann durch die Schwankungsbreite die Wiederholbarkeit beurteilt werden.

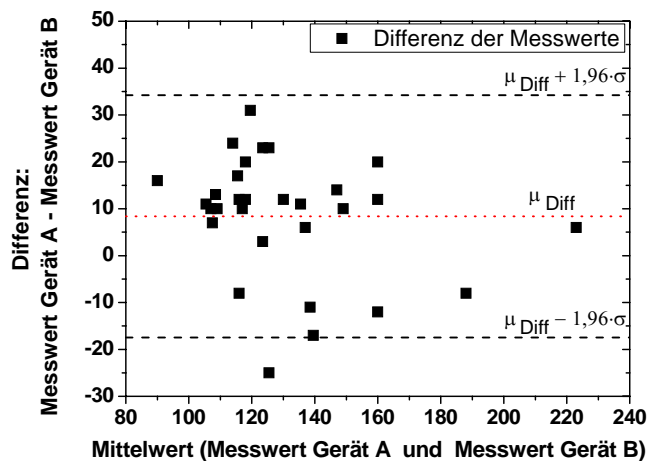


Abbildung 9.2: Bland-Altman-Diagramm Beispiel

Dargestellt ist ein exemplarisches Bland-Altman-Diagramm, um dessen Darstellungsweise zu erläutern. Dazu wurde ein Datensatz aus [Gro07] verwendet, in dem die Blutdruckmessung parallel mit 2 verschiedenen Geräten (manuell und maschinell) erfasst und verglichen wurde. An der Verschiebung der Mittelwertslinie  $\mu_{\text{Diff}}$  der Differenz ist ersichtlich, dass mit dem Gerät „A“ tendenziell höhere Messwerte gemessen wurden. Die  $1,96 \sigma$ -Umgebung verdeutlicht die Streuung der Werte um diesen Mittelwert  $\mu_{\text{Diff}}$ . 95 % aller Datenpunkte liegen innerhalb dieser Umgebung.

Durch die Darstellung im Bland-Altman-Diagramm wird auch deutlich, ob die Streuungsbreite eine Relation zu den Werten aufweist: Im Beispiel in Abb. 9.2 ist dies nicht der Fall, dort ist der Abstand der Punkte zur rot markierten Mittelwertslinie über den gesamten dargestellten Bereich etwa gleich verteilt. (Anders als beispielsweise in Abb. A.13). Ist die Streuungsbreite von den Werten der Abszisse abhängig<sup>6</sup>, so wird in diesem Fall eine logarithmische Darstellung empfohlen [Bla86]: Dazu werden die Datenpunkte zunächst einzeln logarithmiert und dann erneut die sich ergebenden Differenzen gegen die Mittelwerte aufgetragen.

<sup>6</sup>Im Diagramm erscheint die Verteilung der Messpunkte dann trichterförmig.



Die Auswertung mittels Bland-Altman-Diagramm empfiehlt sich sowohl beim Etablieren neuer Messverfahren, die gegen einen quasi fehlerlosen Goldstandard verglichen werden, als auch beim Vergleich zweier nicht-etablierter Messverfahren, die beide fehlerbehaftet sein können. Weiterhin ist Folgendes von entscheidendem Vorteil: Die Darstellung des Korrelationskoeffizienten<sup>7</sup> zeigt nur an, ob eine Methode prinzipiell eine Abhängigkeit (Relation) zu einer anderen Messmethode aufweist<sup>8</sup>. Das Bland-Altman-Diagramm dagegen zeigt zusätzlich, ob die Ergebnisse der Messmethoden (oder Messwiederholungen) übereinstimmen<sup>9</sup> und wie groß deren jeweiligen Schwankungen sind. Dazu werden neben dem Mittelwert der Differenz  $\mu_{\text{Diff}}$  zwei weitere Grenzen eingetragen: die so genannten „Limits of agreement“. Diese ergeben sich aus dem Mittelwert der Differenz plus/minus  $1,96 \cdot \text{Standardabweichung}$ , also  $\mu_{\text{Diff}} \pm 1,96 \cdot \sigma_{\text{Diff}}$ .

Um Applikator und Tedlarbag zum besseren Vergleich innerhalb desselben Plots darzustellen, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit jedoch auf das Einzeichnen dieser „Limits of Agreement“ verzichtet. Die Streuung der Daten ist auch ohne diese Grenzen ersichtlich, denn innerhalb dieser Grenzen liegen statistisch gesehen 95 % aller Datenpunkte. Der Wert der Standardabweichung ist jedoch zu jeder Methode (neben einigen anderen statistischen Parametern) jeweils in einer Tabelle aufgeführt. Bei allen durchgeführten Messungen ist von einer Unabhängigkeit der Wiederholungsmessung von der ersten Messung auszugehen. Aus diesem Grund habe ich den direkten Vergleich zweier verschiedener Messmethoden<sup>10</sup> erweitert und jeweils beide Messungen verwendet. Während in [Bla86] nur die jeweils ersten Messungen pro Messmethode im Diagramm aufgetragen wurde, habe ich auch die anderen miteinander verglichen. Dabei wurde die 1. Messung mit dem Applikator neben dem Vergleich mit der 1. Messung mittels Tedlarbag mit dessen 2. Messung verglichen. Analog wurde die 2. Messung mit Applikator verwendet und auch diese separat mit den beiden Messungen mittels Tedlarbag verglichen. Auf diese Weise standen mir beim 2-Methoden-Vergleich jeweils 4 Datensätze (statt einem einzigen) zur Verfügung. Diese Datensätze wurden separat voneinander (mit unterscheidbaren Symbolen und Farben) in einem Diagramm aufgetragen.

### 9.3.3 Variabilität

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Wiederholbarkeit ist das Bilden der Variabilität. Dabei wird die absolute Differenz aus Messwert und -wiederholung berechnet und durch deren Mittelwert geteilt. Aus der gesamten Verteilung wird daraufhin der Median ermittelt und so die mediane Variabilität bestimmt. Dabei gilt: Je kleiner die Variabilität, desto höher die Reproduzierbarkeit der Methode. Dieses Verfahren wurde vom IMBEI (dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik; Universitätsmedizin Mainz) zur Analyse der einzelnen Verabreichungsmethoden separat bei jedem  $^3\text{He}$ -MR-Verfahren empfohlen.

<sup>7</sup>Berechnet wird der Korrelationskoeffizienten durch Auftragen des Messwertes der einen Methode gegen den Wert der anderen und gibt dann Aufschluss über die Güte der Fitfunktion.

<sup>8</sup>Davon ist nach [Bla86] ohnehin auszugehen: Wenn die Ergebnisse einer der beiden Messmethoden nicht jeweils völlig zufällige Werte liefert, so ist eine Abhängigkeit selbstverständlich zu erwarten, was jedoch noch nicht eine Identität der Werte impliziert.

<sup>9</sup>D. h. Prüfung der Identität zweier Messverfahren.

<sup>10</sup>Im Folgenden 2-Methoden-Vergleich genannt.

## 9.4 Morphologische Bildgebung

### 9.4.1 Beschreibung der Methode

Diese erste Methode wird bis auf die in Kap. 3.4 beschriebenen Besonderheiten analog zur  $^1\text{H}$ -MRT (siehe Kap. 3.3) durchgeführt. Direkt aus der Signalintensität kann so die Spindichte gewonnen werden. Bei der  $^3\text{He}$ -MRT gibt sie Aufschluss auf ventilerte<sup>11</sup> Regionen der Lunge bzw. bei dunklen/signalschwachen Stellen auf Ventilationsdefekte. (Insbesondere große) Blutgefäße sind schwarz dargestellt, da sich einerseits innerhalb der Blutgefäße ohnehin kein  $^3\text{He}$  befindet, was zum Signal beitragen kann und andererseits die Suszeptibilitätsunterschiede beim Luft-Gewebe-Übergang (der umliegenden Lungenarealen an die Blutgefäße) zu Signalauslöschungen führen. Abbildung 9.3 zeigt eine Aufnahme aus der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Probandenstudie im Vergleich zu zwei früheren Aufnahmen eines Rauchers sowie eines Patienten mit COPD. Die beiden rechten Patientenaufnahmen sind der Publikation [Bee09b] entnommen. Sie wurden im Rahmen der PHIL-Studie (siehe dazu auch u. a. [Kau02], [Gas02], [Gas03]) gefertigt. Man sieht deutlich den Unterschied der homogenen Verteilung des gesunden Probanden und den leichten bzw. schweren Ventilationsdefekten der beiden anderen Aufnahmen.

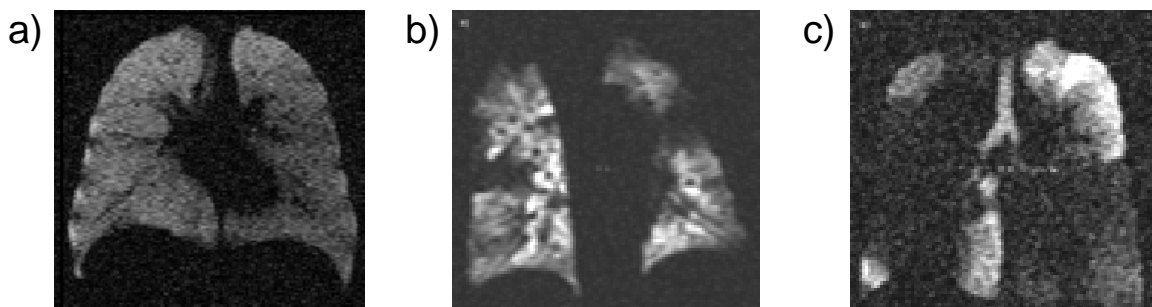


Abbildung 9.3: Vergleich morphologischer Probanden-/Patientenaufnahmen

Dargestellt sind drei morphologische Aufnahmen: a) zeigt das Schichtbild eines gesunden Probanden (#6). (In Analogie zu den anderen Aufnahmen wurde eine Schicht in der Herzenebene ausgewählt, die gesamte Serie ist in Abb. 9.4 dargestellt). Man erkennt an den wenigen dunklen Stellen, dass nur im Bereich der großen Blutgefäße, des Herzens und an den Rippen kein  $^3\text{He}$  zum Signal beiträgt. Ansonsten liegt eine homogene Verteilung des Signals vor. Die Aufnahmen in b) und c) wurden im Rahmen der PHIL-Studie durchgeführt und sind [Bee09b] entnommen: Dargestellt ist in b) die Lunge eines 69-jährigen gesunden Mannes mit leichten Ventilationsdefekten, in c) ein Patient mit schwerer COPD, deutlich eingeschränkter Lungenfunktion und gravierenden Ventilationsdefekten.

<sup>11</sup>Ventilation = Belüftung der Lunge.

Die Aufnahme aus Abb. 9.3 b) zeigt die Lunge eines gesunden 69-jährigen Mannes, dessen Lungenfunktionsparameter im normalen Bereich liegen. Dennoch zeigt die  $^3\overline{\text{He}}$ -MRT, dass bereits 20 % der Lunge unbelüftet sind. Ähnliche Ventilationsdefekte treten bei Rauchern auf und bleiben zunächst asymptotisch<sup>12</sup>. Abbildung 9.3 c) zeigt die Lunge eines 65-jährigen männlichen Patienten mit schwerer COPD: 45 % der Lunge sind unbelüftet, die Lungenfunktion war deutlich eingeschränkt<sup>13</sup>. Die Aufnahmen zeigen die hohe Sensibilität der  $^3\overline{\text{He}}$ -MRT. Erwartungsgemäß traten innerhalb der Studie bei keiner Aufnahme der Probanden Ventilationsdefekte, sondern stets eine homogene Signalverteilung auf, weshalb ich hier mit Abb. 9.3 a) nur eine exemplarische Aufnahme (Proband #6) heraus gegriffen habe. Diese Erwartung stützt sich auf der Tatsache, dass es sich bei den Teilnehmern der durchgeführten Studie um gesunde Nichtraucher handelte, d. h. ohne jegliche Lungenvorerkrankungen oder bekannte -schädigungen, die zuvor ärztlich untersucht wurden<sup>14</sup>. Bei sehr tiefer Inspiration konnten bei verschiedenen Probanden die Lungenaussparungen durch die Rippenkontur sichtbar gemacht werden. Dies demonstriert nochmals die hohe Auflösung dieser Methode. In Abb. 9.4 sind exemplarisch bei einem Probanden (# 6) jeweils die einzelnen 14 Schichten einer Aufnahme mit Applikator im Vergleich zur Tedlarbag-Methode dargestellt. Die homogene Signalverteilung ist bei beiden Verabreichungsmethoden nur dort gestört, in denen aus physiologischen Gründen kein  $^3\overline{\text{He}}$  lokal vorhanden ist. Dies ist selbstverständlich an der Position des Herzens, der Rippen, aber auch im Bereich der (größeren) Blutgefäße der Fall. Hier kommt es, wie bereits erwähnt, zudem durch Suszeptibilitätssprünge zwischen Luft und Gewebe (Blut) zu einer starken Signaleinbuße. Die genannten Regionen stellen sich durch lokale dunkle Gebiete dar und sind in Abb. 9.4 deutlich zu erkennen. Im Vergleich aus Abb. 9.4 a) mit b) zeigt sich die tiefere Einatmung bei Verabreichung mit der Applikatormethode, die sich durch die Abbildung der Rippen anzeigt. Dies wird vermutlich durch den größeren Schlauchdurchmesser des Applikators verursacht, der eine freiere und somit einfachere und tiefere Inspiration ermöglicht. Während der Schlauchdurchmesser beim Applikator 22 mm beträgt, muss beim Tedlarbag das Gas durch einen 2,4 mm dünnen Schlauch inhaliert werden.

Zur Untersuchung der Signalintensitäten wurden im Folgenden jeweils die Schichten 4, 8, 9, 10 und 12 analysiert. (Die physiologische Lage der Schichten im Querschnitt der Lunge ist schematisch in Abb. 9.7 gezeigt). Grund für die Auswahl dieser Schichten war die Tatsache, dass sich die Schichten 8, 9 und 10 bei allen  $^3\overline{\text{He}}$  Probanden am signalintensivsten zeigten, da in der zentralen Körpermitte das meiste  $^3\overline{\text{He}}$  zur Verfügung steht. Um jedoch auch die Verteilung über die gesamte Lunge beurteilen zu können, wurde jeweils eine Schicht vor und hinter der Körpermitte ausgewählt. Da die jeweiligen Lungenareale in den Schnittbildern der Schichten 1 - 3 sowie 13 + 14 ausgesprochen klein sind, wurde stattdessen die Schicht 4 und 12 ausgewählt. Bei diesen beiden Schichten liegt für alle Probanden bereits genügend  $^3\overline{\text{He}}$  für eine Signalanalyse zur Verfügung. Die Auswertung der Signalintensitäten möchte ich im Folgenden vorstellen.

<sup>12</sup>Asymptotisch bedeutet hier das Fehlen von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Husten, Auswurf, o. ä..

<sup>13</sup>Das forciert ausgeatmete Volumen in 1 s (FEV) betrug nur noch 23 %.

<sup>14</sup>Neben einer ausführlichen Anamnese fand noch ein Lungenfunktionstest, eine Blutanalyse sowie Blutdruckmessung statt.

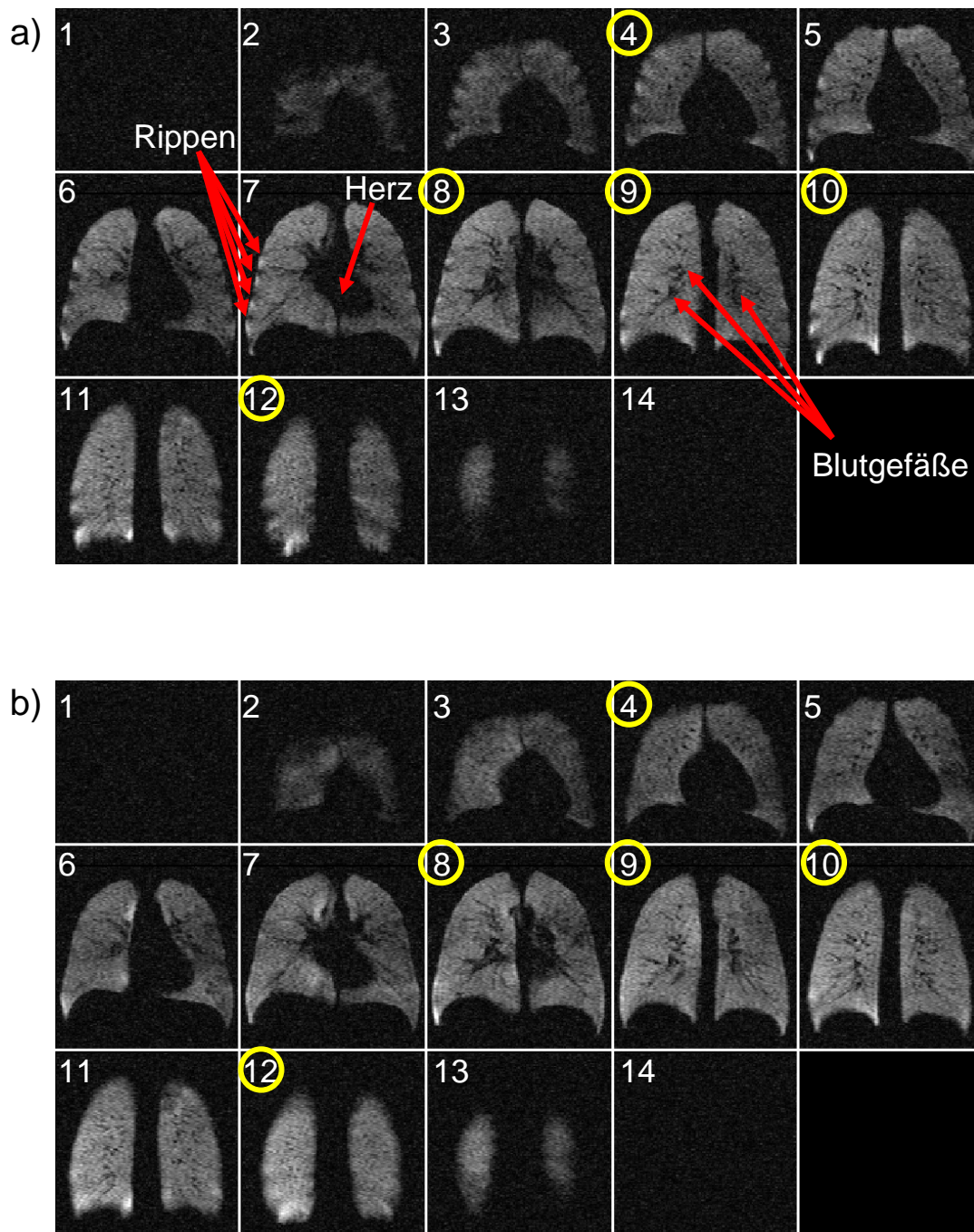


Abbildung 9.4: Vergleich morphologischer Aufnahmen mittels Applikator und Tedlarbag-Methode

Dargestellt sind jeweils die 14 coronaren Schichtbilder einer morphologischen Aufnahmeserie a) durch  $^3\text{He}$ -Verabreichung mit Applikator und b) mittels Tedlarbag im direkten Vergleich. Die dunklen Strukturen sprechen für eine lokal verringerte  $^3\text{He}$ -Konzentration und zeigen die Lage der großen Blutgefäße und des Herzens. Bei a), der Aufnahme mit Applikator, ist durch die tiefere Einatmung zusätzlich die Lage der Rippen in den einzelnen Schichten deutlich zu erkennen. Die Schichten 4, 8, 9, 10 und 12 (in Abb. gelb markiert) wurden zur Signalstärkebestimmung verwendet. In Abb. 9.5 wird dies exemplarisch für eine Schicht gezeigt.

### 9.4.2 Berechnung der Signalintensitäten und des Signal-Rausch-Verhältnisses ( $SNR$ )

Um eine gute Diagnose anhand von MR-Aufnahmen zu ermöglichen, muss diese eine ausreichend hohe Signalintensität in den zu beurteilenden Regionen und Strukturen aufweisen. Andererseits darf die Aufnahme nicht durch ein zu hohes Rauschen <sup>15</sup> gestört werden. Ein MR-Parameter, der aus den gefertigten Aufnahmen gewonnen werden kann und dessen Qualität beschreibt, ist das Signal-Rausch-Verhältnis ( $SNR$ ). Vor der Datenanalyse ist eine Rauschkorrektur sinnvoll. Diese kann nach der Methode von Gudbjartsson und Patz [Gud95] durchgeführt werden. Dazu wird die Signalintensitäten  $SI_{uncorr}$  in den zu untersuchenden (möglichst homogenen) Signalgebieten, im folgenden Regions of Interest (ROI) genannt, innerhalb der Lunge bestimmt. Weiterhin wird der Mittelwert einer oder mehrerer ROIs außerhalb der Lunge (aber innerhalb der  $FOV$ <sup>16</sup>) gemessen und so die Rauschsignalintensität  $SI_{noise}$  bestimmt.

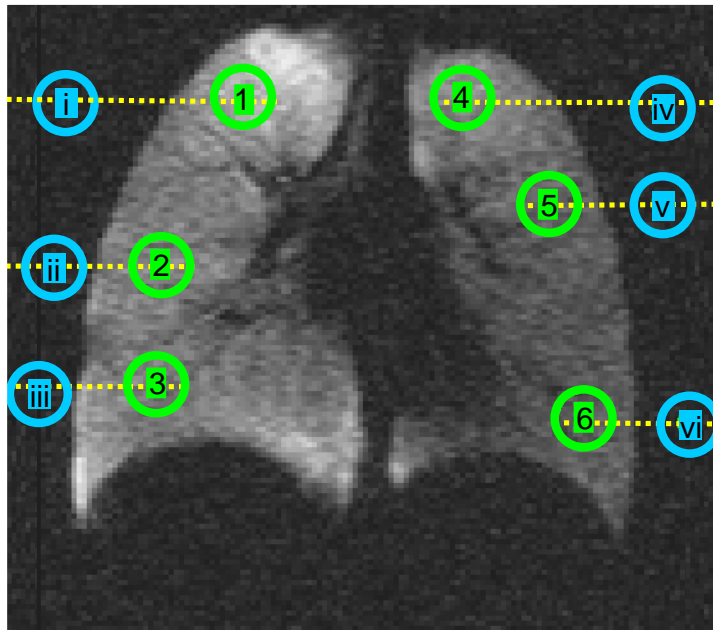


Abbildung 9.5: Morphologische Aufnahme, Verteilung der ROIs

Dargestellt ist exemplarisch an einer morphologischen Aufnahme von Proband (#8) (Verabreichung mit Applikator) die individuelle Verteilung der einzelnen ROIs. Regionen großer Blutgefäße wurden absichtlich ausgespart, weshalb die Verteilung für jede Probandenaufnahme einzeln in jeder Schicht neu festgelegt wurden. In korrespondierender Höhe zu den ROIs 1 - 6 innerhalb der Lunge (grün dargestellt) wurden die ROIs i -vi (blau) außerhalb der Lunge positioniert, um das Rauschen zu erfassen. Die Kreise kennzeichnen die Größe der ROIs. Innerhalb der einzelnen ROIs wurde die Signalintensität mit der Software ImageJ erfasst. Die Signalintensitäten wurden im Anschluss rauschkorrigiert und das Signal-Rauschverhältnis ( $SNR$ ) ermittelt.

<sup>15</sup>Z. B. aufgrund einer sehr hohen Verstärkung bei ansonsten sehr niedriger Signalintensität.

<sup>16</sup>Field of View.

In der klinischen Studie wurden die morphologischen Aufnahmen mit folgenden MR-Einstellungen gefertigt: Echozeit  $TE = 4$  ms, Repetitionszeit  $TR = 11$  ms, Pixelbandbreite  $BW = 260$  Hz/Pixel, Flipwinkel  $\alpha = 18^\circ$ ,  $FFT - scale: 2 - 18$  (probandenabhängig), Anzahl der Schichten: 14, Schichtdicke  $d = 10$  mm, Matrixgröße  $128 \times 128$ , the field of View  $FOV = 320$  mm x 320 mm, es wurden coronare Schichten gefertigt. Die Auswertung der Signalstärke erfolgte mit der Software ImageJ (Version 1.43u; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Dabei wurde die mittlere Signalintensität  $SI_{uncorr}$  in sechs sphärischen ROIs (1 - 6) mit  $\varnothing = 27.5$  mm in homogenen Regionen innerhalb der Lunge bestimmt, vgl. Abb. 9.5. Um Regionen großer Blutgefäße auszuspüren und möglichst hohe Homogenität im ROI zu erlangen, wurden die ROIs für jede Probandenaufnahme in jeder Schicht einzeln definiert. Analog wurde das Rauschsignal  $SI_{noise}$  in ROIs gleicher Homogenität und Größe gemessen. Diese Rausch-ROIs ( $i - vi$ ) wurden auf die jeweils korrespondierende Höhe zu den Signal-ROIs, jedoch außerhalb der Lunge positioniert, siehe Abb. 9.5. Eine korrespondierende Höhe soll den vorhandenen inhomogenen Effekt der Thorax-Spule ausgleichen<sup>17</sup>.

Die Signalintensität des Rauschens ( $SI_{noise}$ ) steht im komplexen Bild (bevor das Magnitudenbild berechnet wurde) in folgendem Zusammenhang mit der Standardabweichung des Rauschens  $\sigma_{noise}$ :

$$\sigma_{noise} = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot SI_{noise}. \quad (9.1)$$

Die rauschkorrigierte Signalintensität  $SI_{corr}$  kann dann in folgender Weise bestimmt werden:

$$SI_{corr} = \begin{cases} \sqrt{SI_{uncorr}^2 - \sigma_{noise}^2} & , \text{ falls } SI_{uncorr}^2 > \sigma_{noise}^2 \\ 0 & , \text{ falls } SI_{uncorr}^2 < \sigma_{noise}^2. \end{cases} \quad (9.2)$$

Das Signal-Rausch-Verhältnis ergibt sich dann zu

$$SNR = \frac{SI_{corr}}{\sigma_{noise}}. \quad (9.3)$$

Selbstverständlich lässt der Einfluss der Rauschkorrektur mit steigender Signalintensität nach, so dass dann z. T. das Rauschen vernachlässigbar gering ist. Die Fehler berechnen sich nach der Fehlerfortpflanzung gemäß:

$$\Delta SI_{corr} = \frac{\sqrt{(SI_{uncorr} \cdot \Delta SI_{uncorr})^2 + \left(\frac{2}{\pi} \cdot SI_{noise} \cdot \Delta SI_{noise}\right)^2}}{SI_{corr}} \quad (9.4)$$

$$\text{und} \quad \frac{\Delta SNR}{SNR} = \sqrt{\left(\frac{\Delta SI_{corr}}{SI_{corr}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta SI_{noise}}{SI_{noise}}\right)^2}. \quad (9.5)$$

Der Fehler von  $SI_{uncorr}$  und  $SI_{noise}$  wird dabei durch die Schwankungen bei der Festlegung der ROIs dominiert. Diese werden „willkürlich“ nach Augenmaß in einer Region mit möglichst großer Homogenität positioniert. Um diesen Fehler abzuschätzen, wurden daher in einem in Frage kommenden Gebiet jeweils 5 ROIs in dichtem Abstand zueinander positioniert und die statistische Verteilung der Signalintensitäten betrachtet.

<sup>17</sup>Dieser Effekt wird im Folgenden noch näher beschrieben.

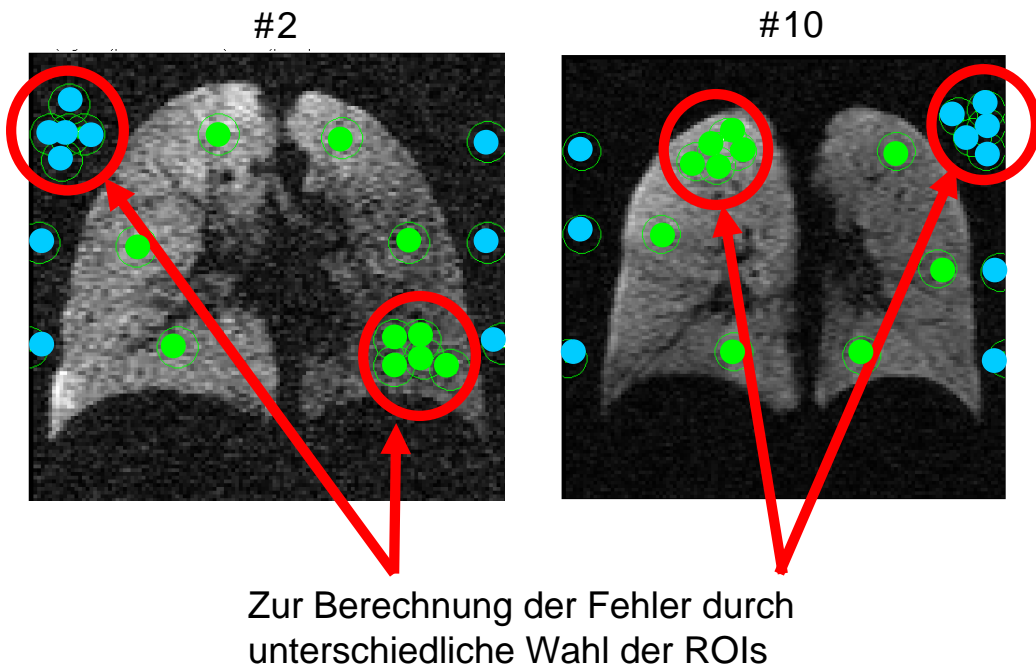


Abbildung 9.6: Analyse einer morphologischen Aufnahme zur Berechnung der  $SNR$ -Fehlerwerte

Dargestellt sind exemplarisch zwei morphologischen Aufnahmen von Proband #2 (geringes  $SNR$ ) und #10 (hohes  $SNR$ ). Die ROIs werden generell bei den morphologischen Aufnahmen jeweils individuell in jeder Schicht festgelegt, um möglichst homogene Bereiche zu erfassen, vgl. Abb. 9.5. Um den Fehler des berechneten  $SNR$  innerhalb eines ROIs abzuschätzen, müssen Schwankungen durch die unterschiedliche Positionierung der ROIs untersucht werden. Dazu wurden innerhalb eines kleinen Gebietes (rot markiert) jeweils 5 ROIs positioniert. Im Anschluss wurde die Signalintensität innerhalb dieser ROIs mit der Software ImageJ ermittelt und die resultierenden statistischen Schwankungen berechnet.

Abbildung 9.6 zeigt diese Untersuchung und Verteilung der ROIs exemplarisch an einer Aufnahme mit niedrigem  $SNR$  (bei Proband # 2) und sehr hohem  $SNR$  (Proband # 10). Berechnet wurde dann die Standardabweichung der Signalintensitäten der jeweiligen 5-Gruppierung von ROIs im gleichen Gebiet (durch rote Kreise in Abb. 9.6 markiert). Diese Standardabweichung ist ein Maß für die Schwankung der Signalintensitäten, die sich durch leichtes Verschieben einer ROI innerhalb eines Gebietes mit guter Homogenität ergeben. In den beiden Extremfällen (niedriges  $SNR$  bei Proband # 2 im Vergleich zu sehr hohem  $SNR$  bei Proband # 10) ergab sich durch die Standardabweichung der jeweiligen 5-Gruppierungen ein prozentualer Fehler des berechneten  $SNR$  von 5 - 7 %. Als „worst-case“ wurde daher ein maximaler relativer Fehler des berechneten  $SNR$  von 10 % für alle Aufnahmen angenommen.

Mit der oben beschriebenen Methode wurde das Signal-Rausch-Verhältnis  $SNR$  bestimmt. Die Verteilung der  $SNR$ -Werte in den einzelnen ROIs und Schichten für alle Probanden ist in Abb. 9.7 gezeigt.

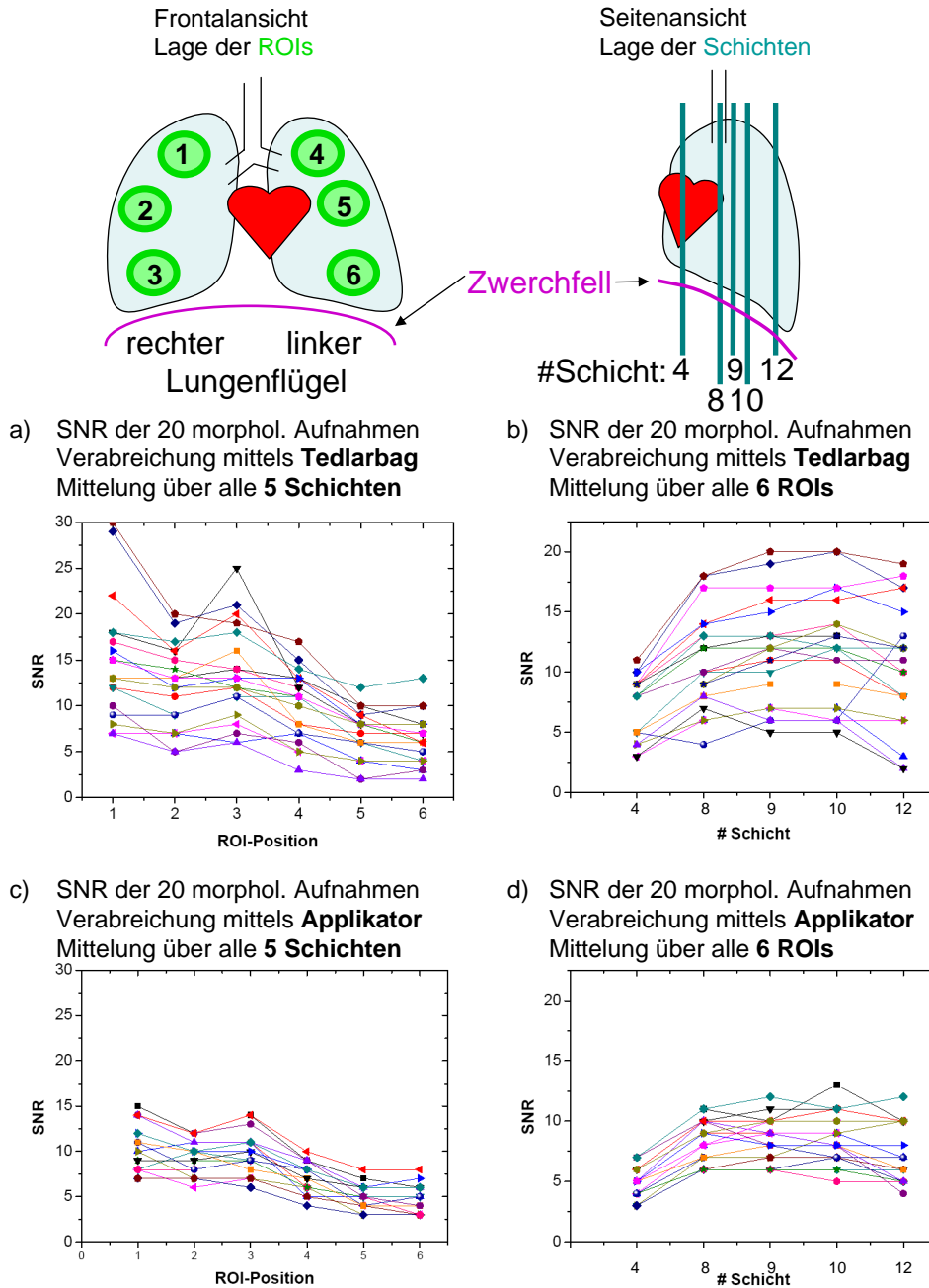


Abbildung 9.7: SNR-Verteilung innerhalb der Lunge

Dargestellt ist die SNR-Verteilung innerhalb der Lunge separat für jede Verabreichungsmethode: Das SNR wurde innerhalb verschiedener ROIs in verschiedenen Schichten separat berechnet. Die Lage der ROIs und Schichten ist in einer schematischen Frontal- und Seitenansicht eingezeichnet. In den Diagrammen ist die Verteilung der so ermittelten SNR dargestellt: Dabei entspricht jede Linie (mit Messsymbol) einer  $^3\text{He}$ -Inhalation eines Probanden. D. h. pro Verabreichungsmethode (Tedlarbag/Applikator) gibt es 2 [Inhalationen] · 10 [Probanden] = 20 [Datensätze]. In a) und b) wurde der Tedlarbag, in c) und d) der Applikator verwendet. In der linken Spalte wurde in a) und c) das SNR über 5 Schichten gemittelt und ist separat für jedes ROI aufgetragen. In der rechten Spalte ist in b) und d) das SNR über alle ROIs gemittelt für jede Schicht aufgetragen. Dabei fällt eine stärkere Streuung der Daten bei Verabreichung mittels Tedlarbag auf.



Es fällt auf, dass die *SNR*-Werte bei Verabreichung mittels Tedlarbag deutlich breiter verteilt sind. Während die Werte bei Verabreichung mittels Applikator niedriger sind, streuen diese deutlich weniger, wie im Folgenden noch untersucht wird. In allen Aufnahmen wurde innerhalb der Randschichten (Schicht 4 und 12) im Vergleich zu den Schichten in Herznähe (Schicht 8, 9, 10) eine geringere Signalstärke gemessen, siehe Abb. 9.7 b) und d). Dort steht im Vergleich zur zentralen Mitte ein geringeres Lungenvolumen zur Verfügung. Vergleicht man die Signale verschiedener ROIs, wie in Abb. 9.7 a) und c), so nahm in den meisten Aufnahmen die Signalstärke mit der Höhenlage der ROIs ab (oben (ROI #1 und #4) ergab sich das höchste *SNR*). Dabei wird das Lungenvolumen im unteren Bereich (ROI #3 und #6) durch das gebogene Zwerchfell begrenzt, was diesen Effekt verursachen könnte. Weiterhin wurden stets innerhalb der rechten Lunge höhere Signalstärken gemessen. Zwar ist die rechte Lunge auch größer als die linke, die inhomogene Verteilung in den ROIs beruht jedoch hauptsächlich auf Inhomogenitäten der Thorax-RF-Spule, die auch bei einigen Tests an Phantomen gezeigt werden konnte. Dies wird durch die Nähe der Spule zum Gradientensystem verursacht. Um diesen Effekt der Inhomogenität zu kompensieren, wurden die Werte aller ROIs nach der separaten Rausch-Korrektur gemittelt, in dem die zugehörigen Rausch-ROIs in korrelierter Höhe positioniert wurden. Tabelle 9.1 zeigt die berechneten *SNR*-Werte der einzelnen Aufnahmen, jeweils über die gesamte Lunge gemittelt (d. h. über alle 6 ROIs und alle 5 Schichten).

Berechnung der *SNR*-Werte:

Proband	Applikator				Tedlarbag			
	Messg. 1	Messg. 2	Mittelwert	Differenz	Messg. 1	Messg. 2	Mittelwert	Differenz
1	10,759	8,612	9,69	-2,15	12,559	10,138	11,35	-2,42
2	6,014	7,848	6,93	1,83	6,069	9,451	7,76	3,38
3	8,294	7,671	7,98	-0,62	6,301	6,575	6,44	0,27
4	5,947	6,499	6,22	0,55	17,577	18,271	17,92	0,69
5	5,606	5,905	5,76	0,30	12,418	11,325	11,87	-1,09
6	7,023	7,251	7,14	0,23	8,256	10,919	9,59	2,66
7	8,027	7,868	7,95	-0,16	5,878	4,823	5,35	-1,06
8	10,053	9,961	10,01	-0,09	14,87	14,742	14,81	-0,13
9	8,149	11,259	9,70	3,11	12,052	15,951	14,00	3,90
10	9,324	9,387	9,36	0,06	11,595	11,118	11,36	-0,48

Tabelle 9.1: Berechnung der *SNR*-Werte

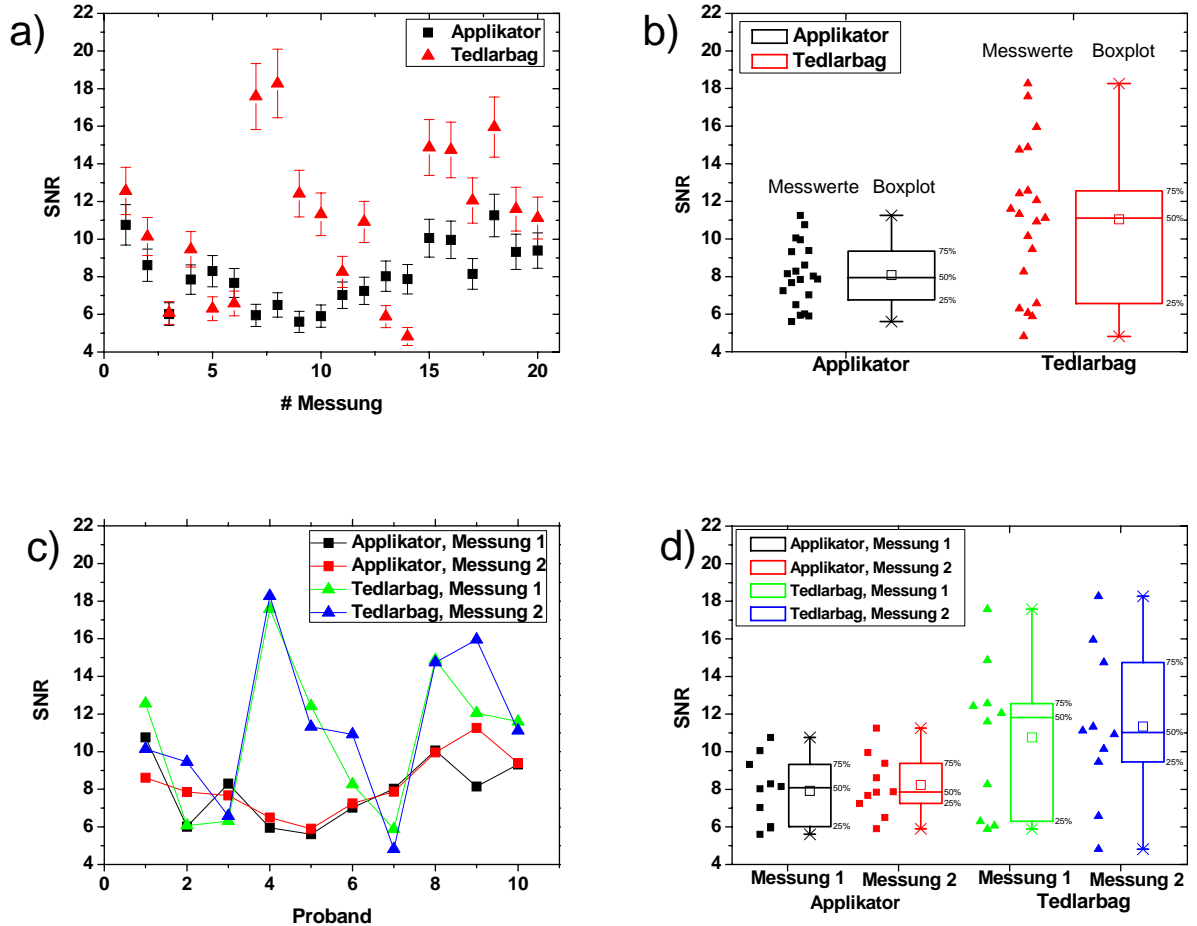
Dargestellt sind die berechneten *SNR*-Werte der einzelnen MR-Aufnahmen der verschiedenen Probanden: Dabei sind separat für die Verabreichungsmethode Applikator und Tedlarbag jeweils neben den *SNR*-Werten der Messung 1 und der Messung 2 deren Mittelwert ( $\frac{SNR(Messung1)+SNR(Messung2)}{2}$ ) und Differenz ( $SNR(Messung2) - SNR(Messung1)$ ) angegeben. Während die Mittelwerte der *SNR*-Werte bei Verabreichung mit Tedlarbag vergleichsweise größer sind, ist hier auch die Differenz zwischen den Messungen (im Vergleich zur Verabreichung mittels Applikator) größer und somit die Streuung ebenfalls größer.

Die Tabelle 9.1 unterstützt den visuellen Eindruck aus Abb. 9.7: Während die Mittelwerte der  $SNR$ -Werte bei Verabreichung mit Tedlarbag vergleichsweise größer sind, ist bei dieser Verabreichungsmethode auch die Differenz zwischen den Messungen größer und somit die Streuung größer als bei Verwendung des Applikators. Bildet man nun für beide Verabreichungsmethoden separat den Mittelwert über alle Probanden, so erhält man  $\mu_{SNR}(\text{Applikator}) = 8,073$  für die Verabreichung mittels Applikator<sup>18</sup>. Bei Verwendung des Tedlarbags konnte dagegen ein höheres mittleres  $SNR$  von  $\mu_{SNR}(\text{Tedlarbag}) = 11,044$  erzielt werden. Dies liegt an dem erhöhten Tranferverlust des Verabreichungsventils des Applikators während der klinischen Studie, siehe Kap. 8.2.4. Nach der Ventiloptimierung ist daher für eine erneute Probandenstudie mit dem geänderten Aufbau ein um den Faktor 1,73-fach höheres  $SNR$  zu erwarten, d. h. es wird dann mit dem Applikator ein  $SNR$  von  $\approx 14$  erreicht und die  $SNR$ -Werte des Tedlarbags noch übertroffen. Berechnet man die Standardabweichung bei der  $SNR$ -Verteilung der Probanden aus Tabelle 9.1, so wird deutlich, dass die Werte des Applikators mit  $\sigma_{SNR}(\text{Applikator}) = 1,663$  deutlich weniger streuen. Beim Tedlarbag gilt vergleichsweise  $\sigma_{SNR}(\text{Tedlarbag}) = 3,951$ . Dies wird auch bei der graphischen Auftragung der  $SNR$ -Werte deutlich, siehe Abb. 9.8. Dort wurden zunächst in Abb. 9.8 a) die  $SNR$ -Werte der 20 Einzelmessungen (in der Reihenfolge ihrer Durchführung) als Diagramm dargestellt. In Abb. 9.8 c) wurde zusätzlich zwischen 1. und 2. Messung unterschieden. In beiden Fällen ist die deutlich stärkere Streuung der Verteilung bei der Verabreichung mittels Tedlarbag zu erkennen. Diese Streuung ist auch in der jeweiligen Darstellung im Boxplot<sup>19</sup>, Abb. 9.8 b) und d), ersichtlich: So ist die Breite der „Box“ beim Tedlarbag deutlich größer, jedoch auch der Mittelwert und Median (angezeigt durch ein Quadrat bzw. die horizontale Linie innerhalb der Box) des  $SNR$  höher. Bei der separaten Betrachtung von Messung 1 und 2 (in Abb. 9.8 c) und d)) wird zusätzlich deutlich, dass die Messungen von der zeitlichen Abfolge gesehen vollständig unabhängig voneinander sind und sich gegenseitig nicht signifikant beeinflussen<sup>20</sup>. Dies entspricht auch völlig der Erwartung. Betrachtet man weiterhin den Kurvenverlauf in Abb. 9.8 c) so wird deutlich, dass jede einzelne Verabreichungsmethode, für sich betrachtet, gut reproduzierbare  $SNR$ -Werte liefert, so dass sich die Messwerte pro Proband innerhalb einer Verabreichungsmethode kaum unterscheiden. Zwischen den Verabreichungsmethoden gibt es jedoch stärkere Abweichungen der  $SNR$ -Werte. Dabei fällt auf, dass diese Schwankungen für den Tedlarbag stark probandenabhängig ist, was auf einen systematischen Fehler hinweist. Dieser kann dadurch verursacht werden, dass das Einatmen durch den geringen Schlauchdurchmesser des Tedlarbags (2,4 mm) deutlich erschwert ist und somit stärker vom jeweiligen Probanden abhängt.

<sup>18</sup>Die berechneten statistischen Parameter der Verteilung der  $SNR$ -Werte über die 10 Probanden (d. h. Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung sowie mittlerer Standardfehler) sind in Tabelle A.1 im Anhang aufgeführt.

<sup>19</sup>In der Medizin wird stets die statistische Darstellungsweise im Boxplot verwendet, weshalb ich diese für alle Analysen zusätzlich aufführe.

<sup>20</sup>Aufgrund der komplexen Vorgänge im menschlichen Körper ist bei der Leistungsbewertung eines Medizinproduktes die Unabhängigkeit zweier aufeinanderfolgender Messungen ein wichtiges Untersuchungskriterium.

Abbildung 9.8: Verteilung der  $SNR$ -Werte

Dargestellt ist die Verteilung der  $SNR$ -Werte (jeweils über die gesamte Lunge gemittelt). In a) und b) sind die Messungen als 20 Einzelmessungen (in der Reihenfolge ihrer Durchführung) aufgeführt, a) als Diagramm und b) als Verteilung im Boxplot. Beim Diagramm c) und Boxplot d) wurde zusätzlich bei den Kurven zwischen 1. und 2. (d. h. Wiederholungsmessung) Messung unterschieden und die Messungen pro Proband aufgetragen. Aus allen Diagrammen wird deutlich: Die  $SNR$ -Werte bei Verabreichung mittels Tedlarbag sind systematisch größer (aufgrund des Transferverlustes im Verabreichungsventil des Applikators während der klinischen Studie, der erst im Anschluss behoben wurde), im Boxplot wird dies durch die Höhe des eingezeichneten Mittelwerts (Quadrat) und des Medians (horizontale Linie innerhalb der Box) deutlich. Bei der Verabreichung mittels Tedlarbag ist die Streuung der  $SNR$ -Werte erheblich größer. Wie in c) deutlich zu erkennen, ist die Streuung bei Verabreichung mittels Tedlarbag stark probandenabhängig. Die unterschiedliche Breite der Verteilung wird auch durch die unterschiedlichen Größe der Box der Boxplotdarstellung in b) und d) deutlich.

### 9.4.3 Reproduzierbarkeit des Parameters $SNR$

Um die Reproduzierbarkeit der einzelnen Verabreichungsmethoden zu vergleichen, möchte ich nun, wie in Abschnitt 9.3 beschrieben, die Variabilität der Werte betrachten. Diese wird durch Differenz der beiden Messungen geteilt durch den Mittelwert berechnet, siehe Tabelle 9.1. Die Ergebnisse sind in Abb. 9.9 als Diagramm und Boxplot dargestellt. Dabei betrug die mediane Variabilität des Applikators 6,5 % im Vergleich zu 14,5 % beim Tedlarbag. Dieser Wert (Median) ist durch die horizontale Linie innerhalb des Boxplots, Abb. 9.9 b) gekennzeichnet. Das Ergebnis bestätigt den optischen Eindruck bezüglich der Streuung der  $SNR$ -Werte aus den Abbildungen 9.8 des vorangegangenen Abschnitts. Mit dem Applikator lässt sich insgesamt eine bessere Reproduzierbarkeit erreichen.

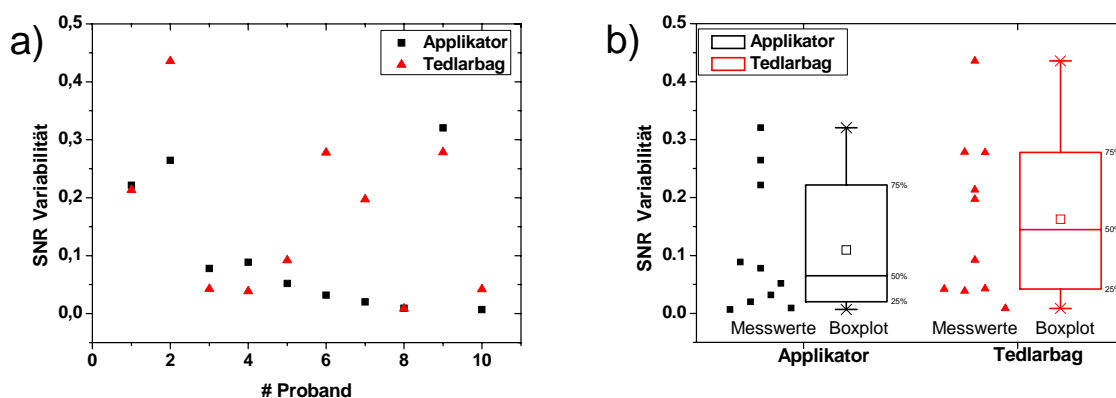


Abbildung 9.9: Variabilität der  $SNR$ -Werte

Dargestellt ist die Variabilität der  $SNR$ -Werte, die Variabilität ergibt sich aus der Differenz zweier Messungen geteilt durch deren Mittelwert. Abbildung a) zeigt die berechneten Variabilitätswerte für jeden Probanden nach Verabreichungsmethode separiert aufgetragen, b) zeigt die Verteilung im Boxplot. Für den Applikator ergibt sich eine geringere Variabilität und somit eine bessere Reproduzierbarkeit. Die Größe des Boxplots wird bei Verabreichung mittels Applikator lediglich durch 3 Ausreißer verbreitert. Diese tragen bei der Bildung des Medians weniger stark bei. Die mediane Variabilität (gekennzeichnet durch die horizontale Linie im Boxplot), liegt beim Applikator mit 6,5 % deutlich niedriger als bei Verabreichung mittels Tedlarbag (14,5 %). Der Applikator zeigt somit eine bessere Reproduzierbarkeit.

Im Anhang sind in Tabelle A.1 die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen sowie der Standardfehler der Mittelwerte beider Verabreichungsmethoden für die  $SNR$ -Werte, die Variabilität sowie der Parameter der im Folgenden noch vorgestellten Bland-Altman-Plots gegenüber gestellt.

Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, wurden die Differenzen im Bland-Altman-Diagramm aufgetragen. Dabei wurde zunächst jede Messmethode für sich betrachtet und die Differenz der 1. und 2. Messung gegen deren Mittelwert aufgetragen, siehe Abb. 9.10 a).

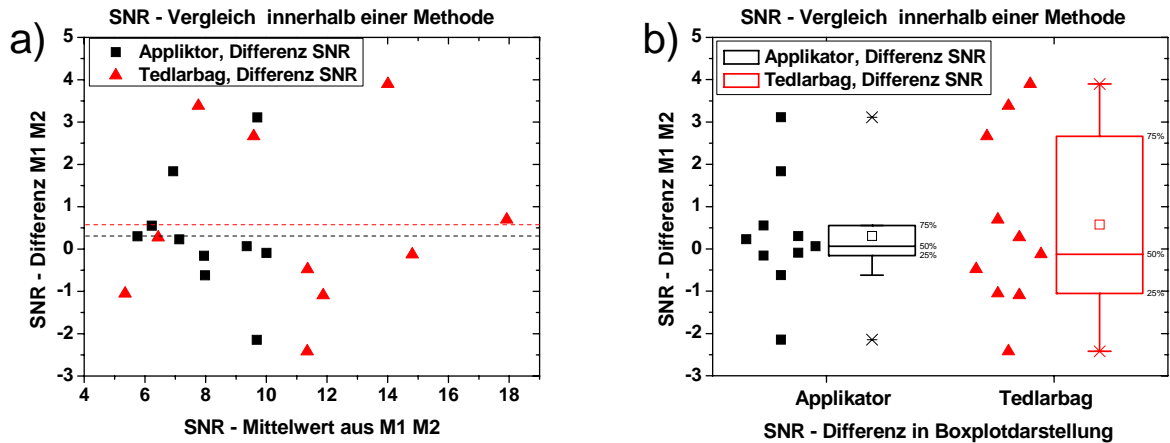


Abbildung 9.10: Bland-Altman-Diagramm der *SNR*-Werte

Dargestellt sind die *SNR*-Werte gemäß eines Bland-Altman-Diagramms, in dem die Differenz zweier Messungen gegen ihren Mittelwert aufgetragen werden. Im Diagramm a) und Boxplot b) wurde die Variabilität der einzelnen Methode betrachtet. D. h., es wurde die Differenz der beiden Messungen einer Methode gegen deren Mittelwert aufgetragen. Die ermittelten Mittelwerte der Differenzen  $\mu_{\text{Diff}}(\text{Applikator})=0,31$  bzw.  $\mu_{\text{Diff}}(\text{Applikator})=0,57$  sind sehr klein und im Rahmen der Standardabweichung gut mit 0 verträglich. Dies entspricht der Erwartung, dass die Messungen 1 und 2 voneinander unabhängig sind. Die Breite der Verteilung ist bei der Verabreichung mit Applikator deutlich schmaler, wie der Boxplot in b) deutlich zeigt, die Reproduzierbarkeit des *SNR* somit bei Verabreichung mittels Applikator deutlich höher.

Es zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Werte, der Wert der Differenzen zeigt keine Relation zum Mittelwert. Die ermittelten Mittelwerte der Differenzen  $\mu_{\text{Diff}}(\text{Applikator})=0,31$  bzw.  $\mu_{\text{Diff}}(\text{Applikator})=0,57$  sind sehr klein und im Rahmen der Standardabweichung gut mit 0 verträglich. Dies entspricht der Erwartung, dass die Messungen 1 und 2 voneinander unabhängig sind. Im Mittel betrug die Differenz für den Applikator  $\mu_{\text{Diff}} = 0,307$  mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 1,398$ . Somit liegen 95 % aller Differenzen zwischen -2,4 und 3,0. Diese Grenzen ergeben sich aus  $\mu_{\text{Diff}} \pm 1,96 \cdot \sigma_{\text{Diff}}$ . Für den Tedlarbag ergibt sich analog  $\mu_{\text{Diff}} = 0,574$  mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 2,093$ . Somit liegen hier 95 % aller Differenzen zwischen -3,5 und 4,7. Beide Werte für  $\mu_{\text{Diff}}$  sind im Rahmen ihrer Fehler sehr gut mit Null verträglich, so dass prinzipiell (wie erwartet) nicht von einer Beeinflussung der Messung durch eine vorangegangene ausgegangen werden muss. Allerdings lässt sich auch ein leichter Trend zu einer größeren  $^3\text{He}$ -Inhalation bei der Wiederholungsmessung feststellen, der aber ebenfalls im Rahmen der Messungenauigkeiten mit 0 verträglich ist, siehe Tabelle 9.2. Dies wird im Anschluss (Abschnitt 9.4.4) noch näher untersucht und liegt allenfalls an einem psychologischen „Trainingseffekt“ des Probanden bei der 2. Messung. In Abb. 9.10 b) ist der zugehörige Boxplot zum Bland-Altman-Diagramm dargestellt. Auch hier zeigt sich bei Verabreichung mittels Applikator eine deutlich schmalere Box und somit eine deutlich kleinere Streuung der Werte. Die Applikatormethode demonstriert auch in dieser Darstellungsweise die bessere Reproduzierbarkeit.

Analog zum Bland-Altman-Plot zum Test der Reproduzierbarkeit einer Methode können die 2 Messmethoden (A: Applikator, T: Tedlarbag) miteinander verglichen werden. Dazu wurde jede Einzelmessung einer Messmethode (M1A, M2A) mit den beiden anderen Messungen der anderen Methode (M1T, M2T) verglichen, so dass dies vier Datensätze zur Folge hat, siehe Abb. 9.11 a). Die zugehörige Verteilung im Boxplot ist in Abb. 9.11 b) dargestellt. Es zeigt sich eine deutliche Verschiebung des Mittelwertes der Differenzen zu positiven Werten  $\mu_{\text{Diff}} \approx 2,97$ , mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 4,119$ . Auch hier ist der Mittelwert im Rahmen der Standardabweichung mit Null verträglich, jedoch deutlich positiv. 95 % aller Differenzen liegen zwischen -5,3 und 11,2. Dies spiegelt erneut die systematisch höheren *SNR*-Werte der Tedlarbagmethode wider. Die Verteilung im Boxplot ist für alle vier Datensätze annähernd gleich verteilt, was zu erwarten war, da jeweils eine Messung pro Verabreichungsmethode eingeht. Da Messung 1 prinzipiell unabhängig von Messung 2 ist, handelt es sich um vier gleichwertige Datensätze.

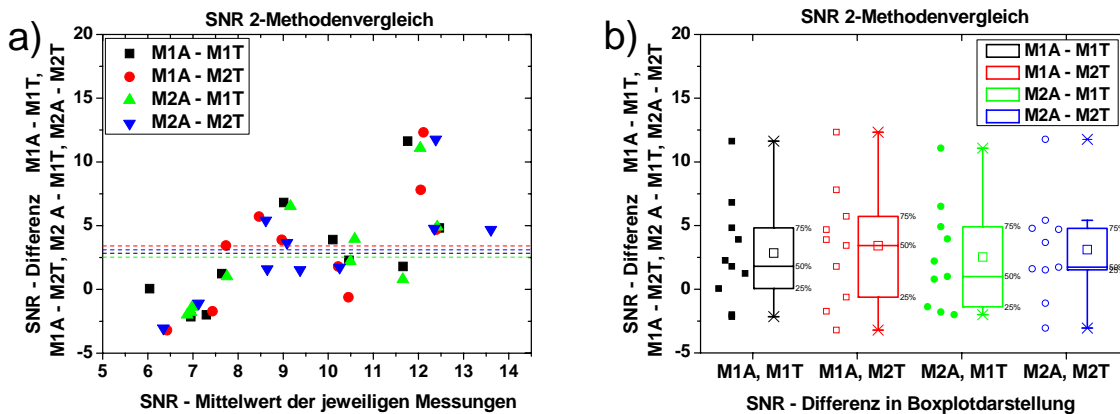


Abbildung 9.11: Bland-Altman-Diagramm der *SNR*-Werte

Dargestellt sind die *SNR*-Werte gemäß eines Bland-Altman-Diagramms, in dem die Differenz zweier Messungen gegen ihren Mittelwert aufgetragen werden. Das Bland-Altman-Diagramm in a) zeigt den Vergleich der beiden Methoden (A: Applikator, T: Tedlarbag) zueinander: Dabei wurde jede Einzelmessung einer Messmethode (M1A, M2A) mit den beiden anderen Messungen der anderen Methode (M1T, M2T) verglichen, so dass dies vier Datensätze zur Folge hat, b) zeigt die zugehörige Verteilung im Boxplot. Es zeigt sich eine deutliche Verschiebung des Mittelwertes der Differenzen zu positiven Werten  $\mu_{\text{Diff}} \approx 2,97$ . Dies spiegelt erneut die systematisch höheren *SNR*-Werte der Tedlarbagmethode wider (aufgrund des Transferverlustes im Verabreichungsventil des Applikators während der klinischen Studie, der erst im Anschluss an die Studie behoben wurde). Die Verteilung im Boxplot ist für alle vier Datensätze annähernd gleich verteilt, was zu erwarten war, da jeweils eine Messung pro Verabreichungsmethode eingeht. Da Messung 1 prinzipiell unabhängig von Messung 2 ist, handelt es sich um vier gleichwertige Datensätze.

Die geringeren  $SNR$ -Werte bei der Verabreichung durch den Applikator konnten im Nachhinein mit einem erhöhten Polarisationsverlust im Verabreichungsventil des Applikators während der klinischen Studie erklärt werden. Messungen des Polarisationserhaltes zeigen, dass zum Zeitpunkt der Studie diese bei 44,8 % lagen. Erst Optimierungen am Ventil und eine veränderte Geometrie konnten diese auf 77,3 % steigern. Diese Polarisationsverlustmessungen und Optimierungsmaßnahmen wurden in Kapitel 8.2.4 vorgestellt. Für eine erneute Probandenstudie mit dem geänderten Aufbau wird daher ein 1,73-fach höheres  $SNR$  erreicht. Das mittlere  $SNR$  beträgt dann voraussichtlich 14 und übertrifft somit die gemessenen Werte für die Verabreichung mit dem Tedlarbag. Falls erforderlich, kann die Polarisationserhaltung durch den Kauf eines neuen Verabreichungsventils auf  $> 90\%$  gesteigert werden. Es ergäbe sich dann der Faktor 2 und ein  $SNR$  von 16.

Als Fazit lässt sich festhalten: Mit dem Applikator kann man insgesamt eine bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich zur Verabreichung mittels Tedlarbag erreichen. Ursache hierfür kann einerseits der kleine Schlauchdurchmesser beim Tedlarbag sein, der die Inhalation deutlich erschwert. Mit dem Applikator wird die Einatmung dagegen nicht behindert und ist somit physiologischer. Andererseits wird durch die automatisierte Bereitstellung und Verabreichung des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Volumens beim Applikator die „menschliche Fehlerquote“ des Anwenders vermieden. Im Folgenden werde ich die Reproduzierbarkeit des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumen sowie dessen Einfluss auf die erreichten  $SNR$ -Werte betrachten.

#### 9.4.4 Abhängigkeit des $SNR$ vom inhalierten ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumen

Um den Einfluss des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus auf das erreichte  $SNR$  zu untersuchen, wurden für alle Probanden die zugehörigen Spirometerdaten analysiert. Diese liegen selbstverständlich nur bei der Verabreichung mittels Applikator vor. Über die Messungen mittels Tedlarbag können keine Aussagen getroffen werden, da die Restmenge im Tedlarbag nicht zugänglich ist, schätzungsweise verbleiben im Tedlarbag jeweils 50 - 100 ml. In den folgenden Betrachtungen beschränke ich mich daher auf Messungen mit Applikator. Da hier nur die Einatmung der Probanden untersucht werden sollte, betrifft dies die Daten von „Spirometer 1“, welches das Gesamteinatemvolumen (durch den Einstrom von Luft in den Container der Administrationsbox, siehe Kap. 5.5.2) misst, sowie „Spirometer 2“, welches den Umgebungsluftfluss bestimmt. Aus der Differenz der beiden Flüsse lässt sich der inhalierte Gasfluss aus dem Zwischenspeichervolumen berechnen. Das Zwischenspeichervolumen ist dabei mit der  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Gasmischung gefüllt. In der klinischen Studie wurden für die morphologischen Aufnahmen 200 ml  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  mit 300 ml  $\text{N}_2$  verwendet, was einer 40 %-igen Gasmischung  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  bedeutet. Aus der Integration der jeweiligen Gasflüsse (Gesamtfluss und  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Gasgemisch-Fluss) über den Zeitrahmen der vollständigen Inhalation können die zugehörige Gasvolumina bestimmt werden: In Tabelle 9.2 sind inhalierten Bolusvolumina der  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Gasmischung separat für die 1. und 2. Messung (M1 und M2) sowie jeweils deren Mittelwert  $\frac{M1+M2}{2}$  und Differenz M1-M2 aufgetragen. Da es sich um 40 %-ige Gasmischungen (200 ml  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  + 300 ml  $\text{N}_2$ ) handelt, wurde daraus das entsprechende inhalierte  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumina berechnet, auch hier für die Messung 1 und 2 sowie deren Mittelwert und Differenzen bei allen 10 Probanden. Es wurde dann im Anschluss über alle

10 Probanden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet: Im Mittel wurden in beiden Messungen  $475 \pm 34$  ml Gasgemisch inhaliert, bei einem Sollwert von 500 ml ( $200 \text{ ml } \vec{^3\text{He}} + 300 \text{ ml } \text{N}_2$ ). Dies spricht folglich einem prozentualen Anteil an den 500 ml von  $95 \% \pm 6,8 \%$ . Zurückgerechnet auf die inhalierte Heliummenge bedeutet dies, dass von dem angebotenen Sollvolumen von 200 ml im Mittel  $190 \pm 14$  ml als Bolus eingeatmet wurden. Während das Gas im Applikator mit einer Reproduzierbarkeit von ca. 2 % im Zwischenspeichervolumen bereitgestellt wird (siehe Kap. 8.4.3), konnte dieses mit einer Reproduzierbarkeit von durchschnittlich 6,8 % bei dieser Gas Mischung verabreicht werden.

Verabreichte Gasmischungs- und  $\vec{^3\text{He}}$ -Bolusvolumina:

Proband	verabreichtes Gasmischungsbolusvol.				verabreichtes $\vec{^3\text{He}}$ -Bolusvolumen, = 40 %*Gasmischungsbolusvol.			
	jeweils in ml				jeweils in ml			
	M1	M2	$\frac{M1+M2}{2}$	M2-M1	M1	M2	$\frac{M1+M2}{2}$	M2-M1
1	386	433	409,5	47	154	173	163,5	19
2	360	504	432,0	144	144	202	173,0	58
3	513	491	502,0	-22	205	196	200,5	-9
4	498	499	498,5	1	199	200	199,5	1
5	519	519	519,0	0	208	208	208,0	0
6	472	497	484,5	25	189	199	194,0	10
7	455	446	450,5	-9	182	178	180,0	-4
8	497	497	497,0	0	199	199	199,0	0
9	469	481	475,0	12	187	193	190,0	6
10	482	487	484,5	5	193	195	194,0	2
$\mu$	465	485	475	20	186	194	190	8
$\sigma$	53	26	34	47	21	11	14	19

Tabelle 9.2: Verabreichte Gasmischungs- und  $\vec{^3\text{He}}$ -Bolusvolumina

Dargestellt sind inhalierten Bolusvolumina der  $\vec{^3\text{He}}$ -Gas Mischung separat für 1. und 2. Messung (M1 und M2) sowie jeweils deren Mittelwert  $\frac{M1+M2}{2}$  und Differenz M1-M2 bei der Verabreichung mittels Applikator. Da es sich um 40 %-ige Gas Mischungen ( $200 \text{ ml } \vec{^3\text{He}} + 300 \text{ ml } \text{N}_2$ ) handelt, wurde daraus das entsprechende inhalierte  $\vec{^3\text{He}}$ -Bolusvolumina berechnet.

Die inhalierte  $\vec{^3\text{He}}$ -Gasmischungsbolusvolumina wurden dann innerhalb des gleichen Diagramms mit den erreichten *SNR*-Werten der jeweiligen Messungen aufgetragen, siehe Abb. 9.12. Eine direkte Abhängigkeit des *SNR* zur verabreichten  $\vec{^3\text{He}}$ -Gasmischungsbolusvolumen (aus Tabelle 9.2) zum erreichten *SNR* lässt sich hier nicht feststellen. Dies kann aber auch an der geringen prozentualen Schwankung der Verabreichungsmenge (= Bolusvolumen) liegen.



Neben dem  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Volumen geben die Spirometer des Applikators auch auf das inhalierte Gesamatemvolumen Auskunft (Spirometer „1“). Mithilfe des berechneten  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumen aus Tabelle 9.2 lässt sich somit die  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Konzentration in der Lunge näherungsweise bestimmen. Das Reservevolumen des Probanden blieb dabei unberücksichtigt. Das Reservevolumen bezeichnet dabei die Restluft, die der Patient trotz zuvoriger maximaler Ausatmung noch in der Lunge hat (vgl. Kap. 2). Das Gesamatemvolumen sowie die berechnete  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Konzentration ( $\frac{\text{inhaliertes } {}^3\overrightarrow{\text{He}}\text{-Vol.}}{\text{Gesamatemvol.}}$ ) in % sind in Tabelle 9.3 aufgeführt.

Proband	Gesamatemvolumen in l			prozentuale ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Konzentration in der Lunge $\frac{\text{inhaliertes } {}^3\overrightarrow{\text{He}}\text{-Vol.}}{\text{Gesamatemvol.}}$ in %		
	M1	M2	$\frac{M1+M2}{2}$	M 1	M 2	$\frac{M1+M2}{2}$
3	3,1	3,5	3,3	6,6	5,6	6,1
4	2,7	3,0	2,9	7,4	6,7	7,0
5	3,4	2,5	3,0	6,1	8,3	7,1
6	1,6	2,8	2,2	11,8	7,1	8,8
7	2,9	2,5	2,7	6,3	7,1	6,7
8	3,0	2,8	2,9	6,6	7,1	6,9
9	2,8	3,1	3,0	6,7	6,2	6,4
10	2,7	3,1	2,9	7,1	6,3	6,7
$\mu$	2,8	2,9	2,8	7,3	6,8	7,0
$\sigma$	0,5	0,3	0,3	1,9	0,8	0,8

Tabelle 9.3: Verabreichte Gasmischungs- und  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumina

Dargestellt sind die inhalierten Gesamatemvolumina sowie die berechneten prozentualen  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Konzentrationen in der Lunge separat für die 1. und 2. Messung sowie deren Mittelwert  $\frac{M1+M2}{2}$  bei der Verabreichung mittels Applikator. Von den ersten beiden Probanden standen keine Spirometerdaten zur Auswertung zur Verfügung. Es wurden dann jeweils über 8 Probanden die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Im Durchschnitt<sup>21</sup> wurde bei der  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Verabreichung ein Gesamatemvolumen von  $2,8 \pm 0,3$  l inhaliert. Das Gesamatemvolumen entsprach dabei jeweils der maximalen Lungkapazität. Jeder Proband wurde vor der  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Administration aufgefordert<sup>22</sup>, maximal auszuatmen, dann maximal einzuatmen und zur Dauer der MR-Aufnahme die Luft anzuhalten (Apnoe-Phase). Die geringen Schwankungen des Gesamatemvolumens der Studienteilnehmer zeigten sich bereits in den jeweiligen Lungenfunktionstests, die im Rahmen der ärztlichen Voruntersuchung durchgeführt wurden. Sie sind Ausdruck der Homogenität der Probandengruppe, die aus gesunden, sportlichen männlichen Nichtraucher im Alter von ca. 25 - 35 Jahren bestand.

<sup>21</sup>Dieser Durchschnitt wurde über 8 Probanden ermittelt, die Spirometerdaten der beiden ersten Probanden konnten für eine Integration nicht verwendet werden.

<sup>22</sup>Zu Beginn der Studie fand die Atemkommandogabe verbal durch den Radiologen statt, ab Proband 4 stand die automatisierte Atemkommandogabe durch die LED-Ampel zur Verfügung. Über Lichtleiter wurden die Signale direkt in den Tomographen übertragen.

Berücksichtigt man das Volumen der zusätzlich eingeatmeten Umgebungsluft (d. h. die Gesamatemluft), so ergibt sich für die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Konzentration in der Lunge im Mittel ein Wert von  $7,0 \pm 0,8 \%$ , siehe Tabelle 9.3. In Abb. 9.12 ist das erreichte  $SNR$  der jeweiligen Messung zum direkten Vergleich in einem Diagramm mit den verabreichten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Gasgemisch-Bolusvolumina, den daraus berechneten inhalierten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumina sowie der prozentualen  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Konzentration in der Lunge,  $\frac{\text{inhaliertes } {}^3\vec{\text{He}}\text{-Vol.}}{\text{Gesamatemvol.}}$ , aufgetragen.

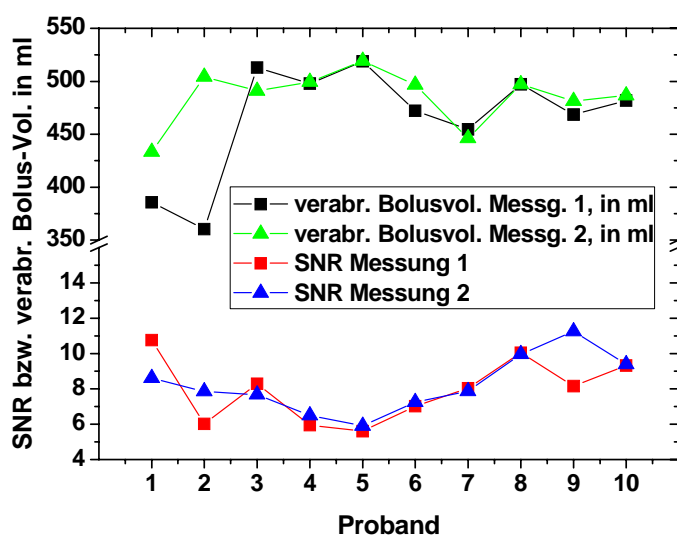


Abbildung 9.12: Abhängigkeit der  $SNR$ -Werte vom verabreichten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumen. Dargestellt sind die erreichten  $SNR$ -Werte der 20 Einzelmessungen in der Reihenfolge ihrer Durchführung. Im gleichen Diagramm sind zusätzlich die zugehörigen inhalierten Bolusvolumina der Gas Mischung aufgetragen. Durch Einsetzen des prozentualen Mischungsverhältnis von 40 % wurde aus dem Gasmischungsbolusvolumen das inhalierte  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Volumina in ml berechnet. Da weiterhin das Gesamatemvolumen bekannt ist, wurde daraus die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Konzentration in der Lunge bestimmt und ebenfalls aufgetragen. Nicht berücksichtigt wurde dabei jedoch das Reservevolumen des Patienten, d. h. die Restluft, die der Proband trotz zuvoriger maximaler Ausatmung noch in der Lunge hat (vgl. Kap. 2).

Ein direkter Einfluss der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Konzentrationsschwankungen auf das  $SNR$  ist jedoch nicht zu erkennen, was vermutlich daran liegt, dass in der Berechnung der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Konzentration das Reservevolumen nicht berücksichtigt werden konnte, da dessen Größe nicht bekannt war. Mit ca. 1,5 l stellt es jedoch eine nicht zu vernachlässigende Größe dar. Auch bei der Betrachtungen der übrigen  ${}^3\vec{\text{He}}$ -MRT Methoden waren die Schwankungen des verabreichten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumens jeweils zu gering, um einen Einfluss auf die MR-Parameter erkennen zu können.

Für eine vollständige Analyse zwecks Leistungsbewertung des Applikators wurden die inhalierten  $^3\text{He}$ -Bolusvolumina in einem Bland-Altman-Diagramm aufgetragen, siehe Abb. 9.13. Es ist ein leicht positiver Mittelwert der Differenzen erkennbar:  $\mu_{\text{Diff}} = 8,2 \text{ ml}$  mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 18,9 \text{ ml}$ . Dieser korreliert mit dem leicht positiven Differenzmittelwert aus der  $\text{SNR}$ -Bestimmung (aus Abb. 9.10). Beide Werte sind jedoch im Rahmen der Messgenauigkeit gut mit 0 verträglich. Allenfalls lassen sich die Werte durch einen psychologischen „Trainingseffekt“ erklären, dass die 2. Inhalation geringfügig tiefer erfolgte. Ein Einfluss der 1. Messung auf die 2. ist dagegen auszuschließen.

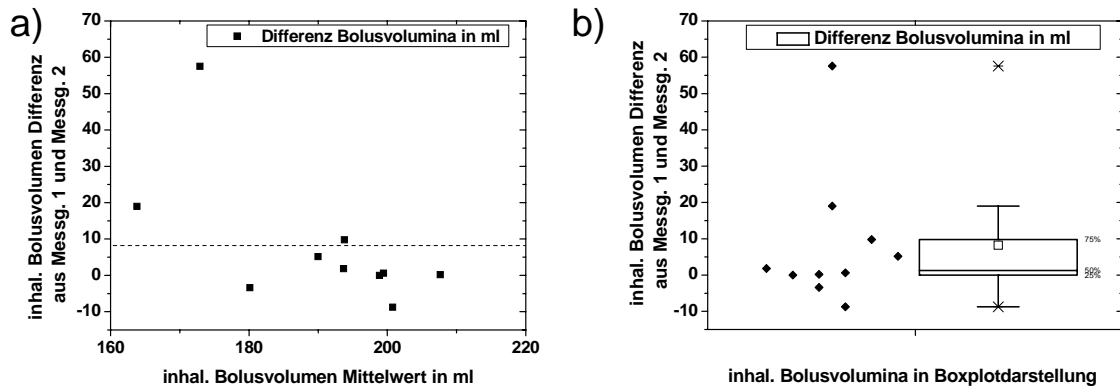


Abbildung 9.13: Bland-Altman-Diagramm der verabreichten  $^3\text{He}$ -Volumina mit Darstellung im Boxplot

Dargestellt ist in a) ein Bland-Altman-Diagramm der verabreichten  $^3\text{He}$ -Volumina der jeweiligen Messungen bei Verabreichung durch den Applikator. Man erkennt eine leichte Verschiebung des Differenzmittelwertes (gestrichelte Linie) zu positiven Werten. Es wurde folglich tendenziell in der 2. Inhalation (= Wiederholungsmessung) ca.  $\mu_{\text{Diff}} = 8,2 \text{ ml}$  mehr inhaliert als in der 1. Messung. Im Rahmen der Standardabweichung  $\sigma_{\text{Diff}} = 18,9 \text{ ml}$  ist der Wert jedoch mit 0 verträglich. Abbildung b) zeigt die Darstellung im Boxplot und veranschaulicht die geringe Breite der Verteilung.

Um die Korrelation näher zu untersuchen, habe ich die Differenzen der erreichten  $\text{SNR}$ -Werte aus den beiden jeweiligen Messungen gegen die Differenzen des verabreichten  $^3\text{He}$ -Volumens aufgetragen, siehe Abb. 9.14. Bis auf 2 deutliche Ausreißer lässt sich die nach Gl. 3.16 erwartete lineare Korrelation der Daten erahnen. Für eine sichere Aussage wird jedoch eine größere statistische Datenmenge benötigt, d. h. eine größere Anzahl Probanden oder größere Anzahl an Messungen pro Proband.

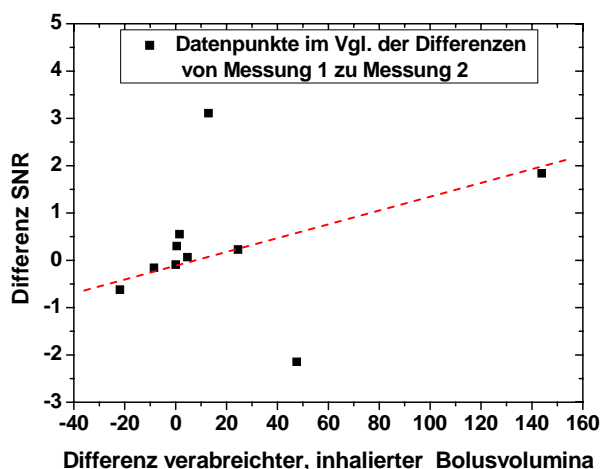


Abbildung 9.14: Korrelation der verabreichten  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Volumina mit erreichtem  $SNR$ . Dargestellt ist die Abhängigkeit der  $SNR$ -Werte vom jeweils verabreichten  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Volumen der einzelnen Messungen bei Verabreichung durch den Applikator. Bis auf 2 deutliche Ausreißer lässt sich die nach Gl. 3.16 erwartete lineare Korrelation der Daten erahnen.

Zusammenfassend lässt sich für die morphologische Bildgebung feststellen: Mit dem Applikator ist eine deutlich verbesserte probandenunabhängige Reproduzierbarkeit des MR-Parameters  $SNR$  möglich. Die mediane Variabilität betrug beim Applikator nur 6,5 %. Im Vergleich dazu streuten die  $SNR$ -Werte des Tedlarbags stärker: die mediane Variabilität betrug dort 14,5 %. Mit einem erreichten mittleren  $SNR$  innerhalb der klinischen Studie von  $8,073 \pm 1,663$  ist das  $SNR$  im Vergleich zum Tedlarbag mit  $11,044 \pm 3,951$  geringer. Allerdings wird durch die inzwischen getroffenen Optimierungen am Verabreichungsventil bei künftigen klinischen Studien mit Verwendung des Applikators ein um den Faktor 1,73 höheres  $SNR$ , d. h. ein  $SNR$  von  $\approx 14$ , erreicht werden. Das  $SNR$  des Applikators wird bei künftigen Studien das erreichbare  $SNR$  des Tedlarbags folglich übertreffen. Insgesamt ist mit dem Applikator eine physiologischere Verabreichung möglich, da durch den Applikator die Einatmung nicht behindert wird. Im Gegensatz dazu wird beim Tedlarbag die Inhalation durch den kleinen Schlauchdurchmesser deutlich erschwert. Weiterhin bietet die automatisierte Bereitstellung und Verabreichung des  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Volumens beim Applikator eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit. Das  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Bolusvolumen wird mit einer Genauigkeit von 2 % im Zwischenspeichervolumen bereitgestellt. Aus dem Zwischenspeichervolumen wurden von den 500 ml des bereitgestellten  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Gasmisches  $475 \pm 34$  ml tatsächlich inhaliert. Dies spricht einem prozentualen Anteil der verabreichten Gasmischung (500 ml) von  $95 \% \pm 6,8 \%$ . Die verbleibende Restmenge im Tedlarbag wurde nicht gemessen und ist daher unbekannt. In Studien zur Verbesserung der Auffangeffizienz wurde eine verbleibende Restmenge im Tedlarbag von 50 - 100 ml ermittelt. Dies würde im Vergleich zum Applikator eine 2 - 4-fach größere Restmenge bedeuten. Durch die automatisierte Verabreichung beim Applikator kann daher die sowohl „menschliche Fehlerquote“ des Anwenders als auch die systematischen Probleme des Tedlarbags (hoher Atemwiderstand durch den geringen Schlauchdurchmesser sowie die größere verbleibende Restmenge nach der Verabreichung) vermieden werden.

## 9.5 Sauerstoffpartialdruckbestimmung

Doch mit Hilfe der  $^3\overline{\text{He}}$ -Bildgebung sind nicht nur morphologische Aufnahmen und die regionale Darstellung der Ventilation möglich. Durch besondere Sequenzen ist auch eine funktionelle Bildgebung möglich, wie die folgenden Methoden zeigen.

### 9.5.1 Grundlagen der $pO_2$ -Messung

So kann durch die Relaxation an paramagnetischem Sauerstoff (siehe Abschnitt 3.2.3) der regionale Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  (insbesondere der initiale Sauerstoffpartialdruck  $p_0$  zur Startzeitpunkt der MR-Aufnahme) sowie die Sauerstofftransferrate  $R$  bestimmt werden. Diese Parameter stellen ein Maß für die Perfusion, d. h. für die Lungendurchblutung dar. Die Methode der Sauerstoffpartialdruckmessung wurde in [Den00] entwickelt und ist dort ausführlich beschrieben. Auf die wichtigsten Aspekte zur Berechnung dieser beiden MR-Parameter werde ich im Folgenden eingehen. Zunächst möchte ich jedoch das diagnostische Potential dieser Methode aufzeigen. Dazu zeigt Abb. 9.15 a) die berechneten  $p_0$ - und  $R$ -Werte eines gesunden Probanden der Studie (# 9) im direkten Vergleich mit einem Patienten 9.15 b). Die Patientenaufnahme wurde aus der Dissertation von A. Deninger ([Den00]) entnommen. Bei Probanden zeigt sich gewöhnlich eine homogene Verteilung über die gesamte Lunge. Allerdings traten auch bei den Probanden innerhalb der Studie Gebiete mit geringer Perfusionsrate auf, in diesen Gebieten war jedoch auch der Korrelationskoeffizient, der die Güte des Fits angibt, ausgesprochen niedrig. Dies wird im Folgenden noch diskutiert. Die wenigen, lokal niedrigen Transferraten beim Probanden sind somit auf Messungenauigkeiten zurückzuführen. Die Transferrate  $R$  weist im generellen eine große Messunsicherheit auf, so sind die Transferraten meist mit einem relativen Fehler von ca. 30 - 50 % des Wertes behaftet. Bei der Patientenaufnahme („mit segmentaler pulmonalarterieller Okklusion“) aus [Den00] weisen starke Inhomogenitäten der Parameter dagegen auf pathologische Veränderungen der Lunge hin: Regionale geringe Transferraten ( $R$ ) sprechen dabei für eine geminderte Perfusion des entsprechenden Gebietes, in denen der arterielle Gefäßverschluss vorliegt. Eine Karte des regionalen Korrelationskoeffizienten dieser Messung ist leider nicht verfügbar, so dass ich an den genannten Stellen mit geringer Transferrate ein Versagen der Fitroutine (wie beim gesunden Probanden) nicht ausschließen kann. Allerdings wurde durch weitere Untersuchungen ( $^1\text{H}$ -MR-Angiographie sowie  $^{99}\text{Tc}$ -Perfusionsszintigraphie) in [Ebe00] gezeigt, dass die gemessenen, geringen Transferraten bei diesem Patienten mit Perfusionsdefiziten in großen Lungenbereichen übereinstimmten. Ein „Mismatch“ zwischen  $p_0$  und  $R$ , d. h. geringe Transferrate  $R$  trotz hohem initialen Sauerstoffpartialdruck  $p_0$ , lässt prinzipiell (aufgrund des Versagen des Euler-Liljestrand-Mechanismus) auf eine Grunderkrankung der Lunge schließen. Nach [Ebe00] kommen hierfür Lungenembolie, Schock, Lungenödem, COPD, Emphysem und Asthma in Betracht.

Im Folgenden werde ich die für die in dieser klinischen Studie durchgeführte Messung relevanten Einzelheiten aufführen. Die Messsequenz wird dabei so programmiert, dass man davon ausgehen kann, dass innerhalb der Lunge sämtliche  $^3\overline{\text{He}}$ -Spins gleichermaßen angeregt werden und eine Gasbewegung nicht mehr messtechnisch relevant ist. Dazu wird eine 2D-Projektionsaufnahme (ebenfalls mittels SGRE-Sequenz) gefertigt.

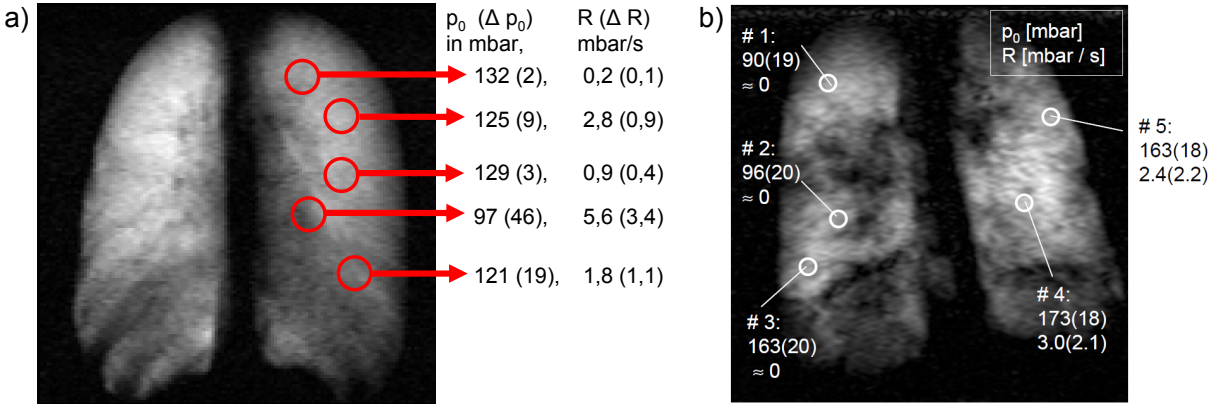


Abbildung 9.15:  $p_0$  und  $R$ -Werte einer Patientenaufnahme

Dargestellt ist in a) das erste Bild aus einer Aufnahmeserie der durchgeführten klinischen Studie (Proband # 9) mit den zugehörigen berechneten initialen Sauerstoffpartialdrücken  $p_0$  und Sauerstofftransferraten, d. h.  $R$ -Werten. Dabei stellt  $p_0$  den  $pO_2$ -Druck zum Zeitpunkt  $t = 0$  dar, d. h.  $p_0 = pO_2(t = 0)$ . Zur besseren Übersicht sind beim Probanden nur die Werte des linken Lungenflügels angegeben. Eine vollständige Berechnung sowie eine Karte der berechneten Werte findet sich in den Abb. 9.21. In b) ist eine Patientenaufnahme aus [Den00] abgebildet mit den zugehörigen  $pO_2$  und  $R$ -Werten. Auffällig sind dort die starken Inhomogenitäten und das „Mismatch“ zwischen  $p_0$  und  $R$ -Werten. Geringe/verschwindende  $R$ -Werte sprechen für eine reduzierte/fehlende Sauerstoffaufnahme ins Blut und eine verminderte Perfusion des entsprechenden Gebietes. Beim gesunden Probanden liegt prinzipiell eine homogene Verteilung der Werte vor. Die Transferraten schwanken hier auch, allerdings werden die extrem geringen Werte hier durch lokale, ungenügende Fitgenauigkeiten verursacht, wie im Folgenden noch diskutiert wird. Insgesamt weist die Transferrate sowohl für Proband als auch Patient eine hohe Messungenauigkeit auf.

Um auf den Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  rückschließen zu können, muss bei dieser Aufnahmetechnik der Effekt der Relaxation durch paramagnetischen  $O_2$  von den anderen Relaxationsprozessen isoliert werden. Die Relaxation durch Magnetfeldinhomogenitäten kann innerhalb des Tomographen vernachlässigt werden (vgl. Abschnitt 3.2.1). Betrachtet man sich unter dieser Bedingung die Ratengleichung, d. h. die Änderung der Polarisation, so erhält man folgende Beziehung:

$$\dot{P} = -(\Gamma_{O_2}(t) + \Gamma_{NMR}(t) + \Gamma_{Wand}(t)) \cdot P. \quad (9.6)$$

Diese Ratengleichung lässt sich einfach integrieren. Die Polarisation  $P(t_n)$  ist dabei proportional zu der Signalintensität  $A_n$  eines zum Zeitpunkt  $t_n$  akquirierten Bildes. Es lässt sich also schreiben:

$$A_n = A_0 \cdot (\cos \alpha)^{nN} e^{-\Gamma_{Wand} t_n} e^{-\int_0^{t_n} \Gamma_{O_2}(t) dt}. \quad (9.7)$$

Dabei beschreibt der Term  $(\cos \alpha)^{nN}$  gerade die in Abschnitt 3.2.5 diskutierten Verluste aufgrund der NMR-Bildgebung. Nach [Den00] gilt als obere Grenze<sup>23</sup> von  $\Gamma_{Wand} < \frac{1}{4,3 \text{ min}}$ .

<sup>23</sup>Dieser Wert wurde durch Messungen an einer deoxygenierten Schweinelunge gewonnen und gilt in guter Näherung auch für die menschliche Lunge.

Gegenüber der Relaxationsraten durch Sauerstoff und RF-Pulse kann die Wandrelaxation folglich vernachlässigt werden. Um Rückschluss auf den Sauerstoffpartialdruck zu gewinnen, muss daher insbesondere der Einfluss durch die NMR-Bildgebung (siehe Abschnitt 3.2.5) heraus gerechnet werden. Dazu können in einer so genannten Doppelakquisition (durch zwei aufeinanderfolgende Inhalationsprozesse) zwei eigenständige Bilderserien aufgenommen werden. Diese unterscheiden sich dann entweder in der Amplitude des eingestrahlten HF-Feldes (d. h. durch unterschiedlichen Flipwinkel  $\alpha$ ) oder in der so genannten „Interscan-time“  $\tau = (t_{n+1} - t_n)$ , d. h. der Zeit zwischen zwei hintereinanderliegenden Bildern einer Serie. Ein deutlicher Nachteil der Doppelakquisition liegt darin begründet, dass es physiologisch quasi unmöglich ist, zweimal exakt gleich tief einzuatmen. Weiterhin hat die Doppelakquisition auch einen höheren Gasverbrauch zur Folge. Aus diesen Gründen wurde bereits in [Den00] eine Einfachakquisition entwickelt, die beide Effekte während der Aufnahme einer einzigen Bildserie kombiniert. So werden die ersten (hier verwendet 5) Bilder mit einem Flipwinkel  $\alpha$  und dem Zeitabstand  $\tau_1$  (in der verwendeten Sequenz war  $\tau_1 = 1$  s) gefertigt. Die Intensitäten dieser Bilder werden mit  $A_n$  bezeichnet, wobei  $n = 0, 1, \dots, \nu$  (mit  $\nu = 4$ ). Die letzten (5) Bilder der Serie werden dagegen als  $A_m$ ,  $m = 0, 1, \dots, \mu$  (mit  $\mu = 4$ ) mit einer höheren „Interscan-time“  $\tau_2 (= 5$  s) und dem Flipwinkel  $\alpha_2 = \kappa \cdot \alpha$  aufgenommen, wobei nach [Den00] für  $\kappa$  praktischerweise die Werte 2, 3 oder 4 gewählt werden sollten. In der analysierten, klinischen Studie wurde in der verwendeten MR-Sequenz  $\kappa = 1$  verwendet. Die Bilder wurden mit einer Matrixgröße von  $128 \times 128$ , einer Repetitionszeit  $TR = 6$  ms, einer Echozeit  $TE = 3$  ms, einem eingestellten Flipwinkel von  $\alpha = 4^\circ$ , Pixelbandbreite  $BW = 260$  Hz/Pixel als 2D-Projektionsaufnahme aufgenommen. Das  $FOV$  betrug in der Mehrzahl der Fälle  $320 \times 320$  mm<sup>2</sup>, bis auf Proband #1 und #3, bei denen ein  $FOV$  von  $263 \times 350$  mm<sup>2</sup> gewählt wurde, sowie Proband #5 mit  $FOV = 350 \times 350$  mm<sup>2</sup>. Die FFT-scale variierte von 2 - 6.

Abb. 9.16 zeigt exemplarisch an einem Probanden (# 9) der durchgeführten klinischen Studie die aufgenommenen 10 Bilder. Man sieht deutlich, dass der Signalverlust zwischen den einzelnen Bildern in der 2. Reihe zunimmt. Dies liegt an der höheren Interscan-time  $\tau$ . In der 1. Reihe werden die Bilder im Abstand von 1 s aufgenommen, in der 2. Reihe im Abstand von 5 s. Zur Berechnung des Sauerstoffpartialdruckes wird jeweils die logarithmische Intensität  $E_n$  in einem Voxel betrachtet, die auf die anfängliche Intensität  $A_0$  normiert wurde. Mit Gl. 9.7 und 3.27 ergibt sich:

$$E_n := \ln \frac{A_n}{A_0} = Nn \cdot \ln(\cos \alpha) - \int_0^{n\tau} \Gamma_{O_2}(t) dt = Nn \cdot \ln(\cos \alpha) - \int_0^{n\tau} \frac{p_{O_2}(t)}{\xi} dt. \quad (9.8)$$

Dabei gilt nach Gl. 3.27  $\xi = 2,61$  bar·s. Es sei nun  $A_{n=0} := A_0$  und  $A_{m=0} := A_c$ . Dabei wurde  $A_c$  zum Zeitpunkt  $T_c := \nu\tau_1 + \tau_2$  aufgenommen. Der Zeitverlauf des  $O_2$ -Partialdruck wird in der Apnoephase<sup>24</sup> gemäß [Bra89] als linear angenommen:

$$p_{O_2}(t) = p_0 - Rt. \quad (9.9)$$

---

<sup>24</sup>Atemanhaltephase.

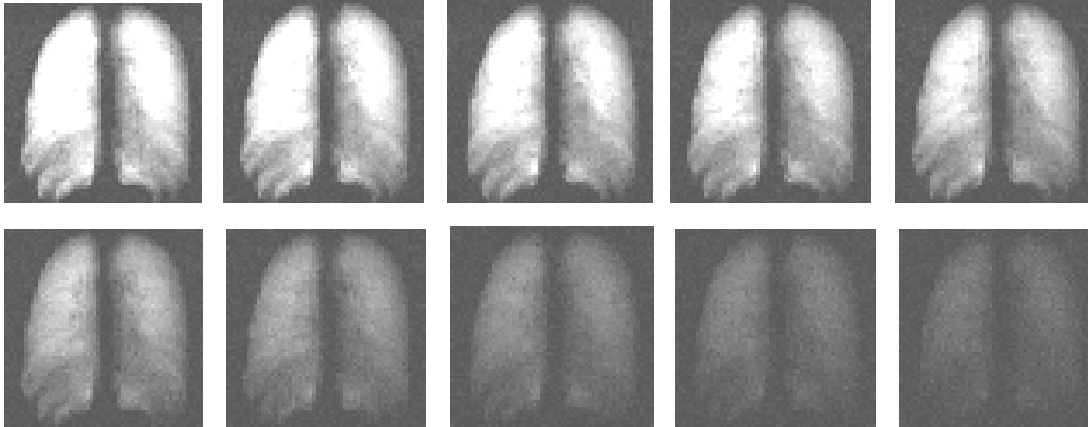


Abbildung 9.16:  $pO_2$ -Aufnahmeserie eines gesunden Probanden (# 9)

Dargestellt ist eine  $pO_2$ -Aufnahmeserie als 2D-Projektionsaufnahme in Einfachakquisition. In einer exemplarischen Aufnahme der klinischen Studie ist die gesunde Lunge des Probanden (#9) dargestellt. Deutlich ist die stärkere Abnahme in der unteren Reihe zu erkennen, in der Bilder in größerem zeitlichen Abstand aufgenommen werden. Die „Interscan-time“  $\tau$  der 1. Reihe beträgt 1 s, in der 2. Reihe 5 s. Der Flipwinkel wurde konstant gehalten, d. h. es gilt:  $\kappa = 1$ . Zwar hat die 2. Hälfte (2. Reihe) der Bilderserie systematisch weniger Ausgangssignal, die Signalstärke ist für die Berechnung von  $pO_2$ - und  $R$ -Werte völlig ausreichend.

Zum Zeitpunkt  $T_c$  beträgt der Sauerstoffpartialdruck dann  $p_c = p_0 - RT_c$ , wobei  $R$  die Abnahmerate darstellt. Mit den eingeführten Definitionen und Gl. 9.9 lässt sich Gl. 9.8 umformulieren:

$$\ln\left(\frac{A_n}{A_0}\right) = nN \ln(\cos \alpha) - \int_0^{n\tau_1} \frac{p_0 - Rt}{\xi} dt \quad (9.10)$$

$$\ln\left(\frac{A_m}{A_c}\right) = mN \ln(\cos \kappa \alpha) - \int_0^{m\tau_2} \frac{p_c - Rt}{\xi} dt. \quad (9.11)$$

Es wird nun ein Koeffizient  $j$  eingeführt mit  $j = \frac{\ln(\cos \alpha)}{\ln(\cos \kappa \alpha)}$ . Insbesondere für die in der  $^3\text{He}$ -MRT verwendeten kleinen Flipwinkel ( $< 5^\circ$ ) ist dann die Näherung  $j = \frac{\ln(\cos \alpha)}{\ln(\cos \kappa \alpha)} \approx \frac{1}{\kappa^2}$  gut erfüllt. In der durchgeführten klinischen Studie betrug  $j = 1$ . Subtrahiert man die beiden Gleichungen 9.10 und 9.11 erhält man für gleiche Bildpaare  $n = m$ :

$$\xi \left( \ln\left(\frac{A_n}{A_0}\right) - j \cdot \ln\left(\frac{A_m}{A_c}\right) \right) = - \int_0^{n\tau_1} (p_0 - Rt) dt + j \cdot \int_0^{n\tau_2} (p_c - Rt) dt. \quad (9.12)$$

Mit  $p_c = p_0 - RT_c$  kann diese Gleichung umgeformt werden zu:

$$\frac{\xi \left( \ln\left(\frac{A_n}{A_0}\right) - j \cdot \ln\left(\frac{A_m}{A_c}\right) \right)}{n(\tau_1 - j\tau_2)} = p_0 - R \cdot \frac{T_c}{1 - \frac{\tau_1}{j\tau_2}} - R \frac{n\tau_1^2 - j\tau_2^2}{2\tau_1 - j\tau_2}. \quad (9.13)$$



Definiert man nun die Zeit  $\tilde{t}_n := \frac{n}{2} \cdot \frac{\tau_1^2 - j\tau_2^2}{\tau_1 - j\tau_2}$ , so kann die linke Seite von Gl. 9.13 als Größe zusammengefasst gegen die Zeiten  $\tilde{t}_n \sim n$  aufgetragen werden. Es kann dann an die Messpunkte  $z_n$  eine Gerade mit Steigung  $R$  und y-Achsenabschnitt  $b = p_0 - R \frac{T_c}{1 - \frac{\tau_1}{j\tau_2}}$  gefittet werden. Für die Steigung der Geraden ergibt sich mit ungewichteter linearer Regression:

$$R = \frac{n \sum_{i=0}^n \tilde{t}_{n_i} z_{n_i} - \sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i} \sum_{i=1}^n z_{n_i}}{n \sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i}^2 - (\sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i})^2} \quad (9.14)$$

$$(9.15)$$

Analog gilt für den y-Achsenabschnitt der Geraden:

$$b = \frac{\sum_{i=0}^n \tilde{t}_{n_i}^2 \sum_{i=0}^n z_{n_i} - \sum_{i=0}^n \tilde{t}_{n_i} \sum_{i=0}^n \tilde{t}_{n_i} z_{n_i}}{n \sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i}^2 - (\sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i})^2} \quad (9.16)$$

$$(9.17)$$

Folglich berechnet sich für den Sauerstoffpartialdruck zum Zeitpunkt  $t = 0$  gemäß:

$$p_0 = p_{O_2}(t = 0) = b + R \cdot \frac{T_c}{1 - \frac{\tau_1}{j\tau_2}}. \quad (9.18)$$

Für den zeitlichen Verlauf von  $p_{O_2}$  gilt dann:

$$p_{O_2}(t) = \tilde{z}_n := z_n + R \frac{T_c}{1 - \frac{\tau_1}{j\tau_2}} = p_0 - R \tilde{t}_n. \quad (9.19)$$

Die Streuung der Messwerte um die Regressionsgerade beträgt:

$$\sigma_{z_n} = \sqrt{\frac{1}{n-2} \sum_{i=0}^n (z_{n_i} - b - R \tilde{t}_{n_i})^2}. \quad (9.20)$$

Für die Fehler von  $R$  und  $p_0$  gilt folglich:

$$\Delta R = \sqrt{\frac{n}{n \sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i}^2 - (\sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i})^2} \cdot \sigma_{z_n}^2} \quad (9.21)$$

$$\Delta b = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^n x_i^2}{n \sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i}^2 - (\sum_{i=1}^n \tilde{t}_{n_i})^2} \cdot \sigma_{z_n}^2} \quad (9.22)$$

$$\Delta p_0 = \sqrt{(\Delta b)^2 + \frac{T_c}{1 - \frac{\tau_1}{j\tau_2}} \cdot \Delta R}. \quad (9.23)$$

Der Sauerstoffpartialdruck und die Transferrate kann dabei regional aufgelöst über die gesamte Lunge berechnet werden. Dazu wird die obige Rechnung pixelweise über die gesamte pO<sub>2</sub>-MR-Aufnahme durchgeführt. Auf diese Weise können regionale  $p_0$ - und  $R$ -Karten der Lunge erstellt werden, wie sie im Folgenden noch vorgestellt werden.

### 9.5.2 Berechnung des Sauerstoffpartialdrucks und der Transferrate

Die Bilddaten wurden dann, basierend auf einem MatLab-Script von P. Blümmler und S. Hiebel ([Hie06]), gemäß der oben vorgestellten linearen Regression mit Fehlerberechnung analysiert. Wie bereits erwähnt, erfolgt die Berechnung der  $p_0$ - und  $R$ -Werte pixelweise über die gesamte Lunge. Dabei ist zu beachten, dass der MR-Aufnahme ein gewisses Rauschen unterlegt und wie jede reale Messung fehlerbehaftet ist. Es ist daher zweckmäßig, die Signalstärken zunächst über eine bestimmte Anzahl von Pixeln zu mitteln, um den Messfehler zu minimieren. Ansonsten können die Signalstärken der einzelnen Pixel in den MR-Aufnahmen so stark schwanken, dass über die 10 Bilder der Serie kein linearer Abfall angefitet werden kann. Um die Güte des Fits der linearen Regression zu beurteilen, wurde für jedesmal der Korrelationskoeffizient<sup>25</sup> berechnet. Dabei werden Werte  $\approx 1$  angestrebt, da diese für eine hohe Korrelation der Werte und hohe Güte des Fits sprechen. Der Korrelationskoeffizient wird ebenfalls pixelweise gebildet, und es ergibt sich für die gesamte MR-Aufnahme eine Korrelationsmatrix. Dies geschieht in Analogie zur  $p_0$ - und  $R$ -Matrix. Alle Matrizen können dann jeweils als regionale Karte der Lunge dargestellt werden. Die Festlegung der Anzahl der Pixel, über die gemittelt werden soll, erfolgt im verwendeten MatLab-Programm über den Parameter  $fw$  (frequency width = Bandbreite). Dieser verhält sich reziprok zur Anzahl der Pixel bei Mittelung. D. h. wird eine geringe Bandbreite eingestellt, so wird über viele Pixel gemittelt. Bei der Festlegung der Anzahl der Pixel, über die gemittelt werden soll, muss nun ein Kompromiss getroffen werden. Um den Einfluss der Einstellungen zu demonstrieren, möchte ich verschiedene Variationen bei der Analyse derselben MR-Aufnahme (Proband # 9) vorstellen: Bei einer großen Anzahl von Pixel für eine Mittelung (kleines  $fw$ ) ist der Messfehler entsprechend klein und der Fit von großer Güte. Der Korrelationskoeffizient liegt dann nahezu überall bei 1, siehe Abb. 9.17 c1). Allerdings ist durch die hohe Homogenisierung der Mittelung quasi keine regionale Information erhältlich ist, siehe Abb. 9.17 a1), b1) und c1). Pathologische Veränderungen wären dann nicht mehr auflösbar. Werden für die Mittelung weniger Pixel verwendet (größeres  $fw$ ) so führt dies zu einer höheren Auflösung, siehe mittlere Spalte in Abb. 9.17, a2), b2) und c2).

Wird die Anzahl der Pixel für die Mittelung zu klein gewählt ( $fw$  zu hoch), führt dies dagegen zu einer sehr starken Verpixelung (Abb. 9.17 a3), b3)) und die Güte der linearen Regression lässt nach. Die Korrelationsmatrix hat dann viele „schlechte“ Bereiche, in denen der Korrelationskoeffizient  $\ll 1$  ist, siehe Abb. 9.17 c3). Dadurch sinkt die Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Für die klinische Studie wurde eine Bandbreite von  $fw = 0,1 \cdot n_x$  gewählt, wie in Spalte 2 der Abb. 9.17, a2), b2) und c2). Dabei bezeichnet  $n_x$  die Matrixgröße der MR-Aufnahme in x-Richtung (in dieser Studie betrug  $n_x=128$ ). Durch die gemäßigte Anzahl der Pixel (die für die Mittelung verwendet werden) wird bei hoher Güte des Fits dennoch eine gewisse räumliche Auflösung gewonnen. Die Anzahl der Pixel bei der Mittelung (d. h. der Parameter  $fw$ ) wurde bei der Analyse der MR-Aufnahmen für alle Probanden konstant gehalten.

<sup>25</sup>Der Korrelationskoeffizient  $r$  bei einer linearen Regression der Form  $y = mx + b$  berechnet sich gemäß:  $r = \frac{Cov(x,y)}{\sqrt{Var(x)Var(y)}}$ , wobei  $Cov(x,y)$  die Kovarianz von  $x$  und  $y$  darstellen, während  $Var(x)$  bzw.  $Var(y)$  die Varianz von  $x$  bzw.  $y$  bezeichnet.

Variation der Pixelanzahl bei Mittelung (Bandbreite (frequency width)  $fw$ );  
Schwellenwert  $tr = 0,35 = \text{const}$

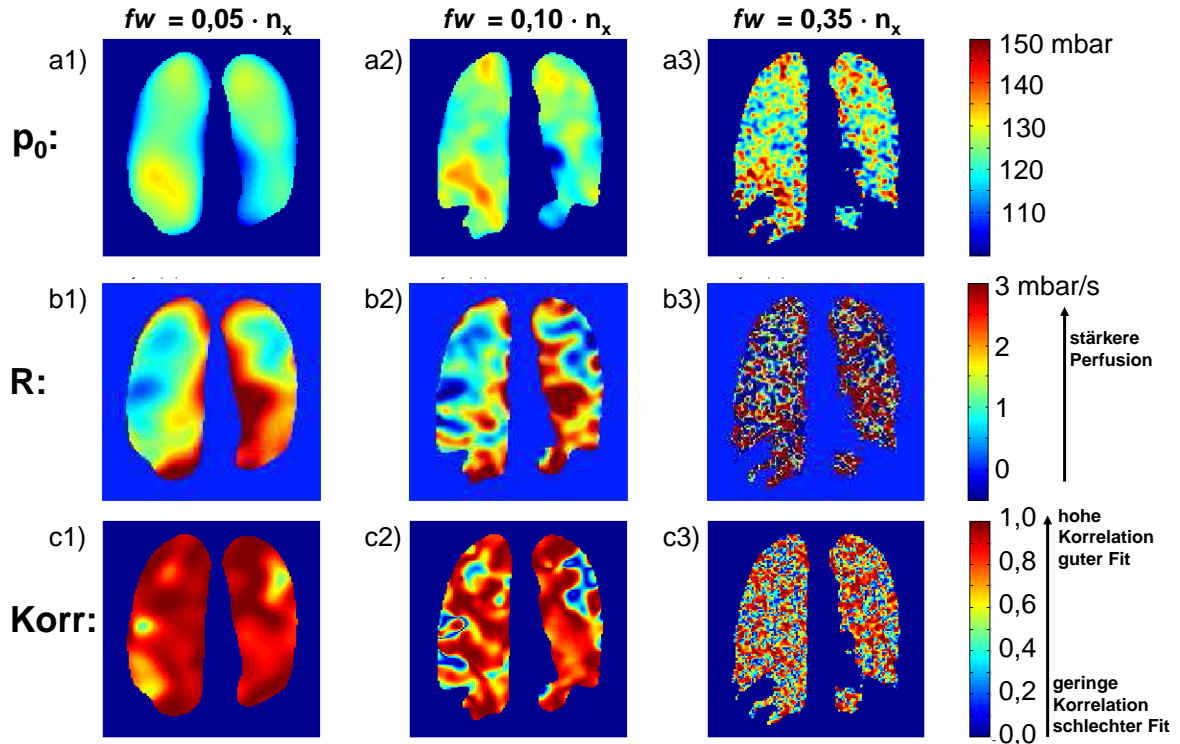


Abbildung 9.17: Einfluss verschiedener Pixelanzahlen bei der Mittelung auf die  $p_0$ -,  $R$ -Werte und die Korrelationsmatrix

Dargestellt ist der Einfluss der Variation der Pixelanzahlen (= Variation von  $fw$ ), die für die Mittelung der Signalstärken verwendet werden, bei der Analyse derselben MR-Aufnahme (Proband # 9): Dabei sind in Zeile 1 die  $p_0$ -Werte dargestellt, in a1), a2) und a3) jeweils bei verschiedenem  $fw$ . In Zeile 2 analog in b1), b2) und b3) die zugehörigen  $R$ -Werte sowie in Zeile 3 die zugehörigen Korrelationskoeffizienten c1), c2) und c3). In der 1. Spalte (a1, b1, c1) wurde über eine hohe Anzahl von Pixeln gemittelt (kleines  $fw$ ), dadurch hat der Fit eine große Güte (Korrelationskoeffizient in c1) nahezu überall =1). Die regionale Auflösung der  $p_0$  (a1)) und  $R$ -Werte (b1)) ist jedoch ausgesprochen niedrig (durch die große Homogenisierung bei der Mittelung). Zudem werden dann an den Randzonen der Lunge viele Pixel außerhalb der Lunge mit vielen Pixeln innerhalb der Lunge gemittelt, was den regionalen  $p_0$  in den Randzonen der Lunge (durch die starke Beimischung von Werten der Pixel außerhalb der Lunge) stark reduziert, siehe a1). In der 2. Spalte (a2, b2, c3) wurde die Pixelanzahl bei der Mittelung reduziert (größeres  $fw$ ), die regionale Auflösung steigt. Es können örtliche Informationen gewonnen werden. In der 3. Spalte wurde nur über eine geringe Anzahl von Pixeln gemittelt (hohes  $fw$ ). Es liegt eine hohe regionale Auflösung der  $p_0$  (a3)) und  $R$ -Werte (b3)), die allerdings bereits verpixelt ist. Zudem ist die Zuverlässigkeit der Werte gering. Der Korrelationskoeffizient in c3) ist in sehr vielen Gebieten  $\ll 1$  und der Fit in diesen Gebieten nicht zuverlässig. Für die klinische Studie wurde, wie in Spalte 2,  $fw = 0,1 \cdot n_x$  gewählt, denn bei hoher Güte des Fits ist hier dennoch eine räumliche Auflösung möglich. Auffällig ist weiterhin, dass in den Gebieten mit sehr niedriger Transferrate  $R \approx 0$  (und insbesondere bei unphysiologischen, negativen Werten) der Korrelationskoeffizient lokal sehr gering und damit der Fit an dieser Stelle unzuverlässig ist.

Für die Berechnung der  $p_0$ -,  $R$ -Karten kann die Berechnung prinzipiell für alle Pixel in der gesamten MR-Aufnahme erfolgen. Soll nun jedoch ein Mittelwert über die Lunge berechnet werden, so muss dabei selbstverständlich erst festgelegt werden, welche Pixel der MR-Aufnahme überhaupt zur Lunge gehören. Dies wird im MatLab-Programm über einen Schwellenwert definiert. Dieser in der Software einstellbare Wert legt fest, ab welcher Signalstärke ein Bildpunkt (Pixel) definitionsgemäß zur Lunge dazugehört. Wird dieser Schwellenwert zu niedrig eingestellt, so werden auch Pixel berücksichtigt, die sich eigentlich außerhalb der Lunge oder im Randbereich befinden. Die Einstellung des Schwellenwertes ist bei Mittelung des  $p_0$  und  $R$  über die gesamte Lunge von entscheidender Bedeutung: Denn die Signalstärke liegt in der zentralen Körpermitte (analog zu den morphologischen Aufnahmen, vgl. Abb. 9.7) deutlich höher als in den äußeren Gebieten, die durchaus noch mit berücksichtigt werden sollen. Allerdings soll die äußerste Grenzschicht der Lunge nicht mehr beitragen. Denn dort kommt es (z. B. durch Bewegungsartefakte) zu Signalverzerrungen, die das mittlere  $p_0$  verfälschen, siehe Abb. 9.18 a1), b1) und c1). Dort werden z. T. sogar Messpunkte berücksichtigt, die sich zwischen den Lungenflügeln, d. h. außerhalb der Lunge befinden. Wird der Schwellenwert erhöht, so werden diese „fehlerhaften“ Randzonen abgeschnitten und nicht mehr berücksichtigt, siehe Abb. 9.18 a2), b2) und c2). Wird der Schwellenwert dagegen zu hoch gesetzt, führt dies ebenfalls zu einer Verfälschung des Mittelwertes. Es tragen dann nur Lungengebiete in der zentralen Körpermitte bei, da hier die Signalstärke höher ist. Es werden dann nur besonders stark ventilierte Regionen berücksichtigt werden, siehe Abb. 9.18 a3), b3) und c3). Physiologisch besteht gemäß dem Euler-Liljestrand-Mechanismus ein enger Zusammenhang zwischen gut ventilierten und gut perfundierten Gebieten (siehe Kap. 2). Somit werden dadurch auch Gebiete starker Perfusion bevorzugt. Dies hat natürlich Einfluss auf die Sauerstofftransferrate  $R$ . Als Folge spiegelt das berechnete Mittel dann nicht mehr eine Messung der gesamten Lunge wider. Auffällig ist weiterhin, dass (unabhängig vom verwendeten Schwellenwert und der Bandbreite) Gebiete mit sehr niedriger Transferrate  $R \approx 0$  der Korrelationskoeffizient lokal sehr gering und damit der Fit an dieser Stelle unzuverlässig ist. Dies gilt insbesondere auch für Gebiete mit unphysiologischen, negativen Transferraten  $R$ .

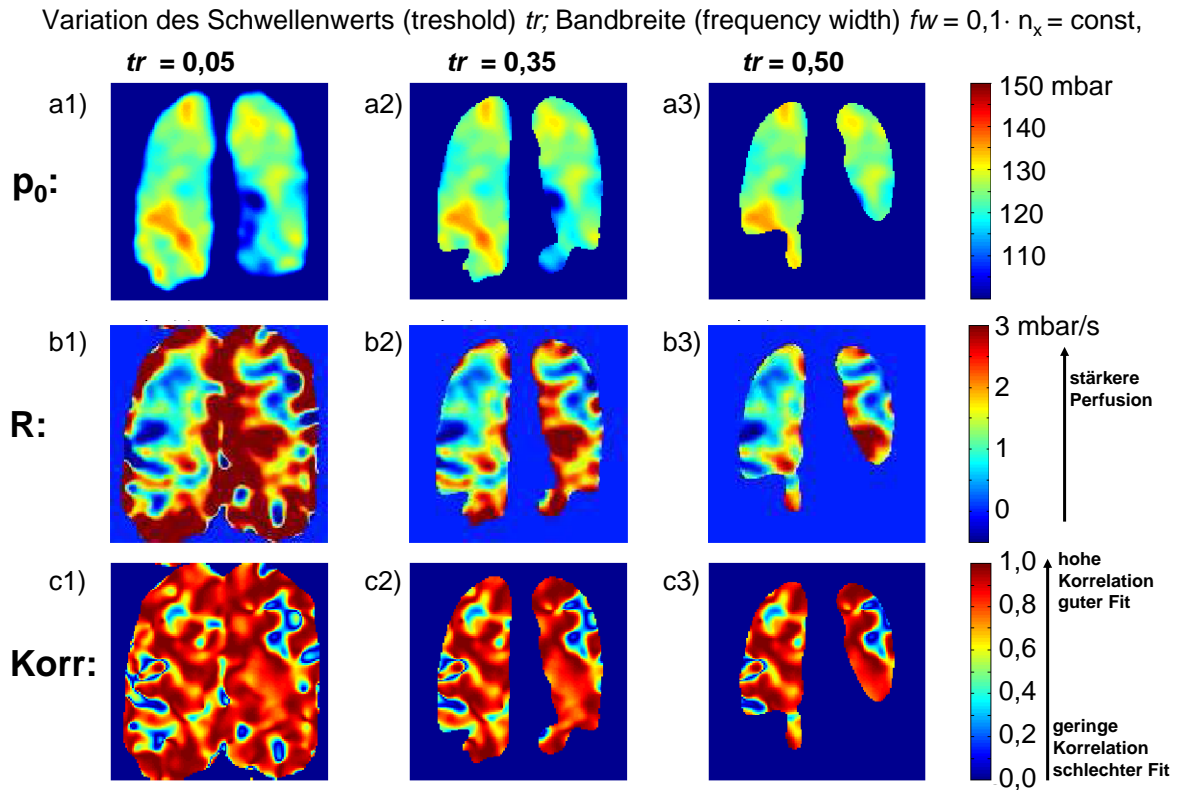


Abbildung 9.18: Einfluss verschiedener Schwellenwerte bei der Mittelung auf die  $p_0$ -,  $R$ -Werte und die Korrelationsmatrix

Dargestellt ist der Einfluss der Variation des Schwellenwertes (= Variation von  $tr$ ) der Signalstärke. Dies hat Einfluss darauf, welche Bildpunkte definitionsgemäß dann zur Lunge gehören und bei der Analyse berücksichtigt werden. Bei der Variation wurde stets dieselbe MR-Aufnahme (Proband # 9) verwendet: Dabei sind in Zeile 1 die  $p_0$ -Werte dargestellt, in a1), a2) und a3) jeweils bei verschiedenem Schwellenwert  $tr$ . In Zeile 2 analog in b1), b2) und b3) die zugehörigen  $R$ -Werte sowie in Zeile 3 die zugehörigen Korrelationskoeffizienten c1), c2) und c3). In der 1. Spalte (a1, b1, c1) wurde der Schwellenwert zu niedrig gesetzt: es werden auch Bildpunkte außerhalb der Lunge (z. B. zwischen den Lungenflügeln) bei der Berechnung verwendet. In Spalte 2 (a2, b2, c2) wurden die fehlerhaften Randbezirke abgeschnitten, es wird die gesamte Lunge berücksichtigt. In Spalte 3 (a3, b3, c3) wurde der Schwellenwert zu hoch gesetzt. Es tragen nur die Lungenregionen der zentralen Körpermitte bei (die höhere Signalintensität aufweisen). Die Lunge erscheint dadurch kleiner. Es werden nur Gebiete mit hoher Signalstärke, d. h. hoher Ventilation berücksichtigt. Diese weisen jedoch auch gemäß dem Euler-Liljestrand-Mechanismus 2 eine erhöhte Perfusion auf. Der berechnete Mittelwert spiegelt dann nicht mehr den Wert über die eigentlich viel größere Lunge wider. Für die klinische Studie wurde, wie in Spalte 2,  $tr = 0,35$  gewählt. Denn bei dieser Einstellung trägt einerseits die gesamte Lunge außer einer schmalen Randzone vollständig bei, andererseits wird der Mittelwert nicht durch Signalverzerrungen (z. B. Bewegungsartefakte) in der äußersten Grenzschicht der Lunge verfälscht. Auch hier fällt analog zu Abb. 9.17 auf, dass in den Gebieten mit sehr niedriger Transferrate  $R \approx 0$  (und insbesondere bei unphysiologischen, negativen Werten) auch der Korrelationskoeffizient lokal sehr gering und damit der Fit an dieser Stelle unzuverlässig ist.

Im Folgenden soll nun der Einfluss der verwendeten Konfigurationen (d. h. welcher Schwellenwert und welche Bandbreite wurde im MatLab-Analyseprogramm eingestellt) auf den Mittelwert noch genauer untersucht werden. Dazu wurden jeweils für dieselbe MR-Aufnahme (hier exemplarisch gezeigt an einer MR-Aufnahme von Proband # 9) das Analyse-MatLab-Programm zunächst mit verschiedenen Schwellenwerten bei konstanter Bandbreite<sup>26</sup> angewendet. Die so berechneten Mittelwerte sind in Abb. 9.19 dargestellt. Zunächst möchte ich den Einfluss auf den Mittelwert von  $p_0$  in Abb. 9.19 a) betrachten: Wird der Schwellenwert erhöht, so zeigt sich zu Beginn ein steiler Anstieg des  $p_0$ -Mittelwertes über die Lunge. Dies begründet sich darin, dass bei extrem niedrigem Schwellenwert ( $tr = 0,05$ ) auch Bildpunkte außerhalb der Lunge zum Mittelwert von  $p_0$  beitragen, was diesen erheblich reduziert. Bereits bei einer leichten Erhöhung des Schwellenwertes werden diese Gebiete außerhalb der Lunge als auch (bei weiterer Erhöhung) die Grenzschicht nicht mehr berücksichtigt. Der Wert bleibt dann auch bei weiterer Erhöhung des Schwellenwertes nahezu konstant. Dies erklärt den Kurvenverlauf in Form einer Sättigungskurve. Analog geschieht dies auch bei der Berechnung der mittleren Transferrate  $R$  über die Lunge, in Abb. 9.19 b). Auch hier tragen mit zunehmendem Schwellenwert  $tr$  die Randgebiete weniger bei.

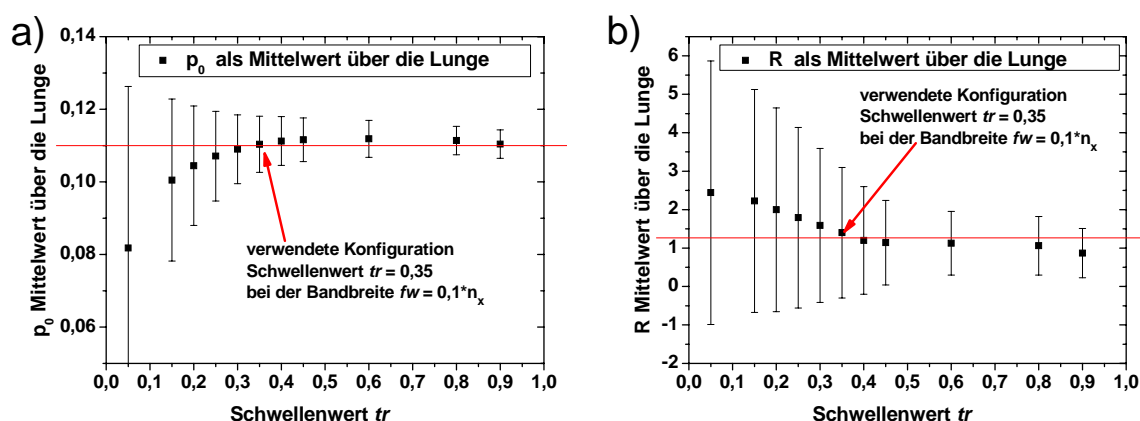


Abbildung 9.19: Variation des Schwellenwertes und dessen Einfluss auf den berechneten  $p_0$ - und  $R$ -Mittelwert über die gesamte Lunge

Dargestellt ist der Einfluss der verwendeten Konfiguration (insbesondere des Schwellenwertes) im MatLab-Analyse-Programm, welches die  $p_0$ - und  $R$ -Karten sowie den jeweiligen Mittelwert über die Lunge berechnet. Der Schwellenwert legt dabei fest, welche Bildpunkte zur Lunge gehören. Mit steigendem Schwellenwert sinkt daher der Einfluss der Gebiete außerhalb der Lunge sowie der Grenz- und Randzonen. Bei einem Schwellenwert von  $tr = 0,35$  tragen die Randzonen nicht mehr bei. Der Wert bleibt dann auch bei weiterer Erhöhung des Schwellenwertes nahezu konstant. Für die Auswertung der gesamten  $pO_2$ -Studie wurde daher der Schwellenwert  $tr = 0,35$  für alle Probanden verwendet.

<sup>26</sup>D. h. fester Anzahl von Pixeln, die zur Mittelung der Signalstärken für die lineare Regression bei der regionalen Berechnung von  $p_0$  und  $R$  verwendet werden.

Betrachtet man sich die regionale Karte der Transferrate aus Abb. 9.18 b1), b2), b3), so fällt auf, dass insbesondere in den Randgebieten hohe Transferraten auftreten. Dies gilt vor allem für Regionen, die sich sogar außerhalb der Lunge, jedoch in unmittelbarer Nähe befinden (z. B. zwischen den beiden Lungenflügeln). Es ist zu beachten, dass die hohen Transferraten außerhalb der Lunge selbstverständlich nicht physiologisch sind, daher dürfen diese Werte in die Berechnung des Mittelwertes über die Lunge nicht einfließen. Aus diesem Grund wurde für die Auswertung des Mittelwertes über die Lunge ein Schwellenwert von  $tr = 0,35$  gewählt, damit fehlerhafte Werte aus den Randzonen (sowie Gebiete außerhalb) der Lunge nicht beitragen.

Analog zur Variation des Schwellenwertes wurde nun im MatLab-Programm die Bandbreite verändert und dessen Auswirkung auf den globalen Mittelwert über die Lunge betrachtet. Die Bandbreite  $fw$  legt dabei fest, über wie viele Pixel die Signalstärke bei der linearen Regression zur Berechnung der regionalen  $p_0$ - und  $R$ -Werte gemittelt wird. Nur bei ausreichend großen Pixelanzahlen (ausreichend kleiner Bandbreite) ist ein zuverlässiger Fit möglich. Bei zu großen Pixelanzahlen für die Mittelung der Signalstärken (sehr kleine Bandbreite) ist jedoch keine örtliche Information mehr erhältlich. Zudem werden dann in den Randgebieten der Lunge viele Werte aus Pixeln außerhalb der Lunge berücksichtigt, was einerseits den regionalen  $p_0$ -Wert in den Randgebieten senkt (vgl. 9.17 a1), a2), a3)) und somit andererseits auch den globalen Mittelwert reduziert. Dies erklärt die Absenkung des ersten Wertes für den Sauerstoffpartialdruck  $p_0$  in Abb. 9.20 a). Ab einer Bandbreite von  $fw = 0,1 \cdot n_x$  ist kein Einfluss mehr auf den  $p_0$ -Mittelwert zu beobachten. Die Transferrate  $R$  zeigt über den gesamten Bereich der verwendeten Bandbreiten keine Beeinflussung durch Variation der Bandbreite, siehe Abb. 9.20 b). Aus diesem Grund wurde dieser Wert  $fw = 0,1 \cdot n_x$  als Bandbreite für die weitere Auswertung der  $pO_2$ -MR-Aufnahmen aller Probanden verwendet. Abbildung 9.21 zeigt exemplarisch an Proband # 9 die berechnete  $p_0$ - sowie  $R$ -Karte mit den jeweils zugehörigen Fehlerwerten, wie sie mit dieser Konfiguration mit dem MatLab-Programm berechnet wurden.

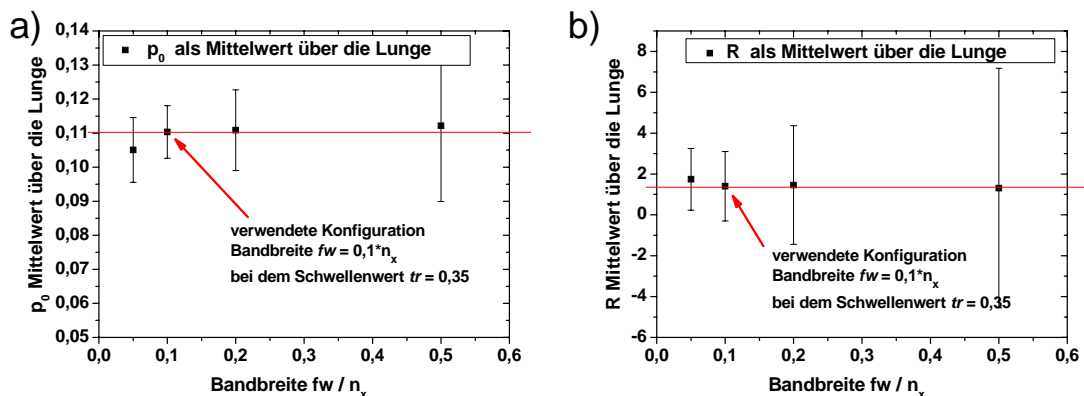


Abbildung 9.20: Variation der Bandbreite und deren Einfluss auf den berechneten  $p_0$ - und  $R$ -Mittelwert über die gesamte Lunge

Dargestellt ist der Einfluss der verwendeten Konfiguration (insbesondere der Bandbreite) im MatLab-Analyse-Programm, welches die  $p_0$ - und  $R$ -Karten sowie den jeweiligen Mittelwert über die Lunge berechnet. Abbildung a) zeigt dabei den Einfluss auf den  $p_0$ -Mittelwert über die Lunge, Abb. b) analog den Einfluss auf den Mittelwert von  $R$ . Die Bandbreite  $fw$  legt dabei fest, über wie viele Pixel die Signalstärke bei der linearen Regression zur Berechnung der regionalen  $p_0$ - und  $R$ -Werte gemittelt wird. Der Einfluss der Bandbreite auf die Mittelwerte ist sehr schwach, siehe fließender Text. Für die weitere Auswertung der  $pO_2$ -MR-Aufnahmen aller Probanden wurde eine Bandbreite von  $fw = 0,1 \cdot n_x$  verwendet.

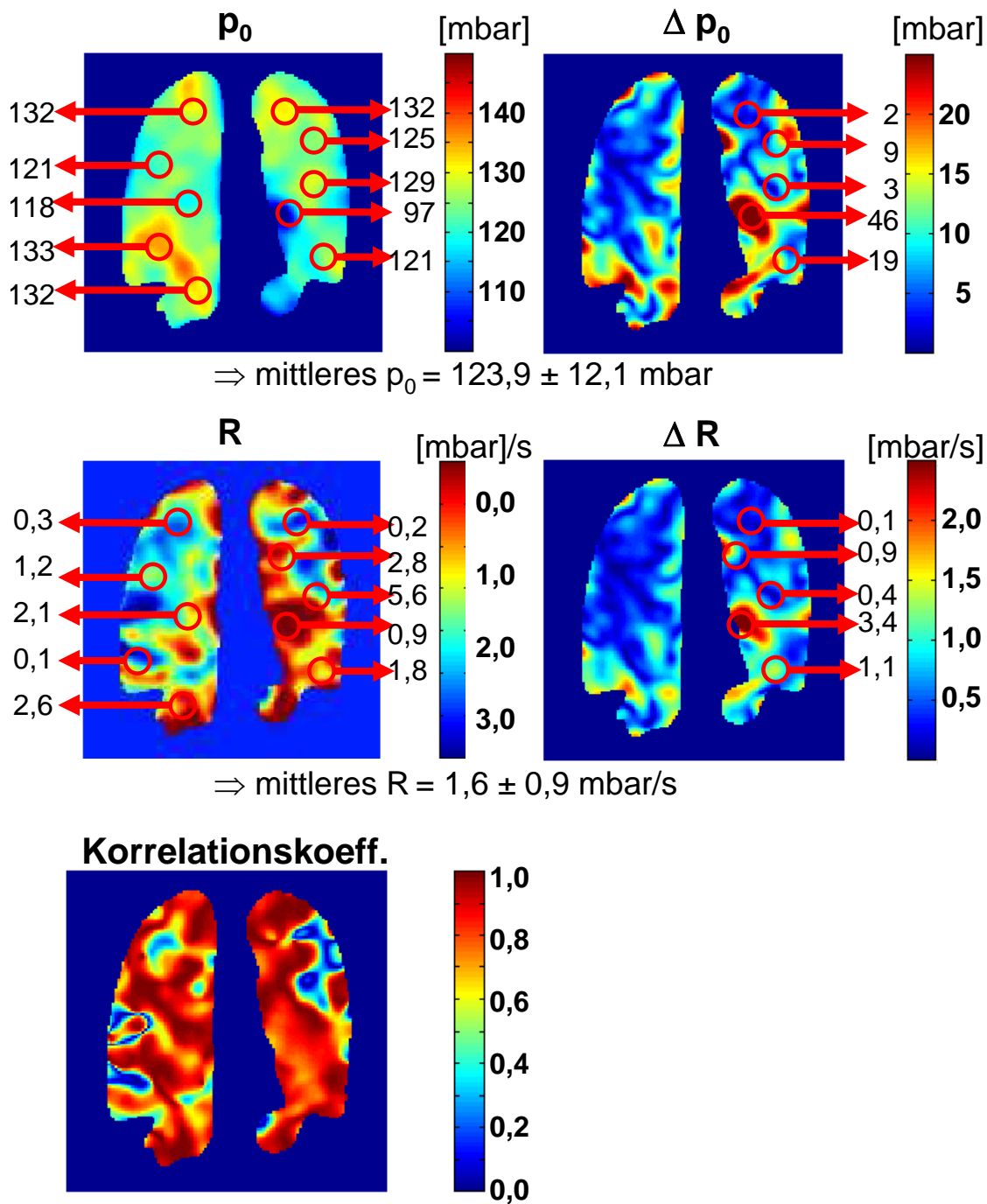


Abbildung 9.21: Regionale Sauerstoffpartialdruck-, Transferrate- und Korrelationskoeffizienten-Karte

Dargestellt sind exemplarisch für Proband #9 die berechneten regionalen Parameterkarten bei der Verabreichung mittels Applikator. Zeile 1 zeigt die regionale  $p_0$ -Karte (links) mit zugehörigen Fehlerwerten  $\Delta p_0$ , rechts. In Zeile 2 ist die regionale R-Karte (links) mit zugehörigen Fehlerwerten  $\Delta R$  (rechts) dargestellt. In der letzten Zeile sind die zugehörigen Korrelationskoeffizienten dargestellt. Dabei fällt auf, dass negative und geringe ( $\approx 0$ ) Transferraten R v. a. in Gebieten mit sehr niedrigem Korrelationskoeffizienten auftreten. An diesen Stellen liefert die lineare Regression folglich unzuverlässige Werte.



Kurz zusammengefasst wurde in der folgenden Auswertung ein möglichst geringer Schwellenwert  $tr = 0,35$  gewählt, um die Lunge in ihrer Gesamtheit zu erfassen, mit dem jedoch die stark fehlerbehafteten Randbereiche abgeschnitten werden. Für die Bandbreite wurde der Wert  $fw = 0,1 \cdot n_x$  gewählt, wobei  $n_x$  die Matrixgröße darstellt (in dieser Studie  $n_x=128$ ). Diese Bandbreite bietet bei genügend hoher Auflösung eine hohe Zuverlässigkeit der Werte (Korrelationskoeffizienten meist  $\approx 1$ ). Mit diesen Einstellungen im MatLab-Auswerteprogramm wurden die  $pO_2$ -MR-Aufnahmen ausgewertet. Abbildung 9.21 zeigt exemplarisch an Proband # 9 die berechnete  $p_0$ -Karte mit zugehörigen Fehlerwerten, analog die  $R$ -Karte mit zugehörigen Fehlerwerten sowie eine Karte der zugehörigen Korrelationskoeffizienten. Dabei wurden neben den regionalen  $p_0$ - und  $R$ -Karten insbesondere die jeweiligen Mittelwerte über die Lunge ermittelt.

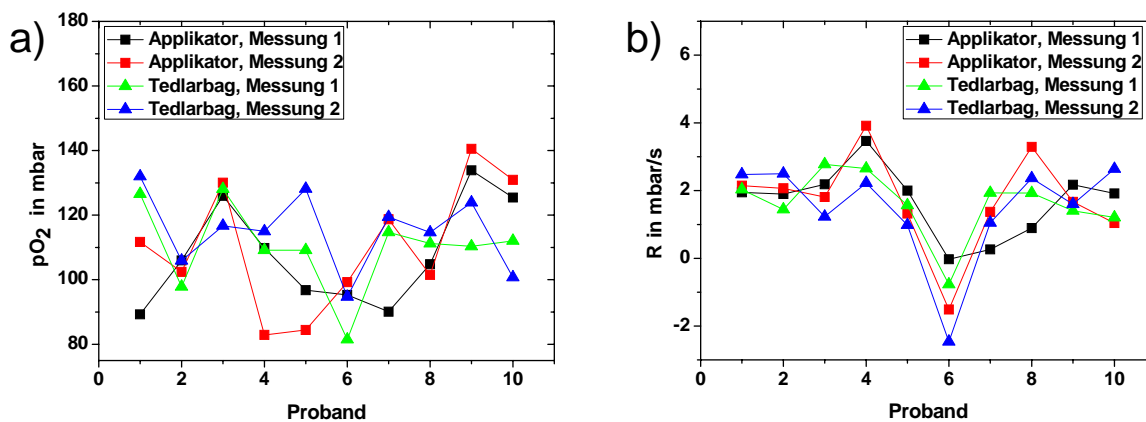
Analog wurde diese Auswertung für alle  $pO_2$ -MR-Aufnahmen der 10 Probanden durchgeführt. Die berechneten mittleren  $p_0$  und  $R$ -Werte sind in Tabelle 9.4 aufgeführt.

Proband	Applikator				Tedlarbag			
	mittleres $p_0$ über die gesamte Lunge in mbar		mittleres $R$ über die gesamte Lunge in mbar/s		mittleres $p_0$ über die gesamte Lunge in mbar		mittleres $R$ über die gesamte Lunge in mbar/s	
	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2
1	89	112	-2,0	-2,1	127	132	-2,0	-2,5
2	106	102	-1,9	-2,1	98	106	-1,4	-2,5
3	126	130	-2,2	-1,8	128	117	-2,8	-1,2
4	110	83	-3,5	-3,9	109	115	-2,7	-2,2
5	97	84	-2,0	-1,3	109	128	-1,6	-1,0
6	95	99	0,0	1,5	81	95	0,8	2,5
7	90	119	-0,3	-1,4	115	119	-1,9	-1,0
8	105	102	-0,9	-3,3	111	115	-1,9	-2,4
9	134	141	-2,2	-1,7	110	124	-1,4	-1,6
10	125	131	-1,9	-1,0	112	101	-1,2	-2,6

Tabelle 9.4: Berechnung der  $p_0$  und  $R$ -Werte

*Dargestellt sind die berechneten  $p_0$  und  $R$ -Werte der einzelnen MR-Aufnahmen.*

Trägt man diese im Diagramm auf, Abb. 9.22, so zeigt sich sowohl für die  $p_0$ - als auch die  $R$ -Werte eine gute Übereinstimmung beider Verabreichungsmethoden. Insbesondere im Rahmen der hohen Messungenauigkeit: Die relativen Fehler betragen ca. 15 - 30 % der Werte. Im Anhang sind die Messwerte unter Angabe der einzelnen Fehler graphisch dargestellt, siehe Abb. A.1. Zur besseren Übersicht wurden die Fehler in dieser Darstellung nicht mit angezeigt.

Abbildung 9.22: Verteilung der  $p_0$  und  $R$ -Werte

Dargestellt ist in a) die Verteilung der Sauerstoffpartialdrücke  $p_0$  und in b) die Transferrate  $R$  (jeweils über die gesamte Lunge gemittelt). Es wurde jeweils bei den Kurven zwischen 1. und 2. (d. h. Wiederholungsmessung) Messung unterschieden. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung beider Verabreichungsmethoden im Rahmen der Messgenauigkeit.

Betrachtet man die Werteverteilung der Daten innerhalb der gesamten Gruppe von Probanden, so fällt bei der Transferrate der Vorzeichenwechsel bei Proband # 6 auf, der physiologisch nicht erklärbar ist: Denn  $O_2$  wird stets von der Lunge ins Blut aufgenommen<sup>27</sup>. Bei den physiologischen Bedingungen im Körper findet der umgekehrte Prozess nicht in größeren Mengen statt. Eine mögliche Erklärung für den Vorzeichenwechsel wäre, dass diese Aufnahmen zu früh gestartet wurden. Denn dann stünde im ersten Bild noch nicht das vollständige  $^3\vec{He}$  zur Verfügung, und die volle Signalintensität kann daher im ersten Bild noch nicht erreicht werden. In der Studie gaben die Probanden das Zeichen zum Starten der Messung immer selbst: Nach dem maximalen Einatmen und mit Beginn des Atemanhaltens wurde vom Probanden ein kurzes Handzeichen gegeben<sup>28</sup>. Ob dies tatsächlich der Fall war, ist im Nachhinein leider nicht mehr feststellbar. Bei Proband # 7 musste jedenfalls eine der Messungen nochmals wiederholt werden, da die MR-Aufnahme zum falschen Zeitpunkt (zu früh) gestartet wurde: Dabei fiel auf, dass in der „verpatzten“ Aufnahme<sup>29</sup> ebenfalls die Transferrate  $R$  falsches Vorzeichen hatte. Durch die Verwendung des internen MR-Triggers des Applikators in der Sequenz könnte diese Problematik in Zukunft umgangen werden.

Um die Reproduzierbarkeit der beiden MR-Parameter  $p_0$  und  $R$  zu beurteilen, wurden analog zur morphologischen Bildgebung die statistischen Methoden aus Abschnitt 9.3 verwendet. Die Ergebnisse sind im Anhang im Abschnitt A.3.2 dargestellt. Dabei wurde wiederum die Variabilität betrachtet: Zusammengefasst betrug die mediane Variabilität beim

<sup>27</sup>Zwar findet die Aufnahme ins Blut durch Diffusion statt, so dass einzelne Moleküle auch in umgekehrte Richtung diffundieren. Durch die unterschiedlichen  $O_2$ -Partialdrücke innerhalb der Alveole im Vergleich zum vorbeiströmenden sauerstoffarmen Blut findet makroskopisch eine stetige Abgabe von  $O_2$  ans Blut statt. (Für  $CO_2$  findet dies analog allerdings in umgekehrter Richtung statt.)

<sup>28</sup>Die im Tomographen befindliche Kamera überträgt dies in den MR-Bedienraum, in dem dann am Steuerrechner die MR-Aufnahme gestartet wurde.

<sup>29</sup>Diese ist in der Statistik dieser Studie nicht mit inbegriffen. Es wurde hierfür die gelungene wiederholte Messung verwendet.

Applikator für den mittleren Sauerstoffpartialdruck  $p_0$  4,5 %, während mit dem Tedlarbag nur 8,6 % erreicht werden konnte. Die mediane Variabilität der Transferrate war in beiden Verabreichungsmethoden erheblich größer. Mit dem Applikator konnte zumindest noch eine mediane Variabilität von 33,5 % erreicht werden, mit dem Tedlarbag dagegen nur 49,7 %. Weiterhin wurden die jeweiligen Bland-Altman-Diagramme erstellt, welche im Anhang Abb. A.3 gezeigt werden. Hier zeigt sich eine gute Wiederholbarkeit sowohl innerhalb einer Verabreichungsmethode (beim Vergleich von Messung 1 mit der Wiederholungsmessung) als auch beim Wertevergleich zwischen beiden Verabreichungsmethoden. Im Anhang wird weiterhin der Einfluss des Signalrauschverhältnisses der MR-Aufnahme ( $SNR$ ) sowie des verabreichten  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumens auf die MR-Parameter  $p_0$  und  $R$  ausführlich diskutiert, siehe Abschnitt A.3.3. Sowohl der Sauerstoffpartialdruck als auch die Transferrate ergeben sich aus relativen Signalverhältnissen. Dies bedeutet: Eine höhere Signalintensität durch Inhalation eines größeren  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus hat durch die anschließende Normierung keinerlei Einfluss. Dies gilt natürlich nur solange das  $SNR$  der MR-Aufnahme ausreichend groß ist, um  $p_0$  und  $R$  korrekt zu bestimmen. Denn bei zu geringem  $SNR$  wird durch das Rauschen die lineare Regression erschwert. So fiel auf, dass bei MR-Aufnahmen mit einem  $SNR \ll 15$  tendenziell sehr niedrige mittlere  $p_0$ -Werte aufwiesen, d. h. die  $p_0$ -Werte waren dort alle  $\ll 90$  mbar. Vergleichsweise lagen die  $p_0$ -Werte bei höherem  $SNR$  im Mittel bei  $> 110$  mbar. Dies fiel insbesondere bei der Auswertung von drei MR-Aufnahmen auf, die aufgrund ihres geringen  $SNR$  direkt wiederholt wurden. Diese MR-Aufnahmen und zugehörigen Werte sind aufgrund dessen nicht in den hier vorgestellten 20 Messungen pro Verabreichungsmethode enthalten, die Aufnahmen wurden aber dennoch ausgewertet. Die Werte gingen jedoch nicht in die Mittelwerte über 20 Messungen ein. Analog wurden auch für die Transferraten  $R$  bei geringem  $SNR$  erhöhte Abweichungen vom sonstigen Mittelwert aller Messungen festgestellt, wie dies im Anhang Abschnitt A.3.3 detailliert vorgestellt wird.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen: Es zeigt sich eine homogene, reproduzierbare Verteilung der  $p_0$ - und  $R$ -Werte, die gut mit den in [Den00] angegebenen Werten für gesunde Probanden korrelieren. Insgesamt wurden bei allen 10 Probanden erwartungsgemäß eine sehr hohe Homogenität der Werte festgestellt, die alle im normalen physiologischen Wertebereich liegen. Die initialen Sauerstoffpartialdruckwerte  $p_0$  betragen beim Applikator im Mittel aller Probanden  $p_0(\text{Applikator}) = 109$  mbar, beim Tedlarbag  $p_0(\text{Tedlarbag}) = 112,6$  mbar. Zum direkten Vergleich der Werte: In [The93] wurde der Sauerstoffpartialdruck mit ca. 133 mbar für das alveolare und ca. 152 mbar für das expiratorische Gasgemisch<sup>30</sup> angegeben.

Die Reproduzierbarkeit bei Verabreichung mittels Applikator ist auch hier erwartungsgemäß im Vergleich zum Tedlarbag größer. Ursache hierfür liegt wiederum in der automatisierten, gut reproduzierbaren Verabreichung des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus und dem geringeren Atemwiderstand bei der Inhalation des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus. Der Applikator zeigt die kleinere mediane Variabilität: Bei der Berechnung des MR-Parameters  $p_0$ <sup>31</sup> wurde für den Applikator eine mediane Variabilität von 4,5 % ermittelt, für den Tedlarbag vergleichsweise 8,6 %. Die Reproduzierbarkeit des  $p_0$

<sup>30</sup>Denn dort trägt der  $\text{O}_2$  aus den Toträumen, (wie der Trachea und den Hauptbronchien) bei, da diese nicht am Gasaustausch ( $\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{CO}_2$ ) teilnehmen.

<sup>31</sup>Gemäß Prüfplan wird nur der MR-Parameter  $p_0$  in der Leistungsbewertung untersucht, da die Sauerstofftransferrate  $R$  in der Medizin der  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -MRT nur eine sekundäre Rolle spielt.

bei Verabreichung mittels Applikators ist voraussichtlich noch zu steigern, wenn, wie zu erwarten, nach der Ventiloptimierung höhere  $SNR$ -Werte auch in klinischen Studien erreicht werden. Dem Startzeitpunkt der Messung muss erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden, um zu beurteilen, ob dies die alleinige Ursache für den Vorzeichenwechsel der Transferrate  $R$  darstellt. Hier bietet der Applikator eindeutige Vorteile: So kann z. B. durch die Verwendung des MR-Triggers des Applikators gewährleistet werden, dass die MR-Aufnahme dann automatisiert nach Beendigung der Inhalation, d. h. in der Atemanhaltephase (Apnoe-Phase), startet. Ein zu früher MR-Aufnahmestart kann damit effizient vermieden werden.

Im Folgenden möchte ich mich nun auf einen weiteren funktionellen MR-Parameter konzentrieren: Die Messung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten.

## 9.6 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Eine weitere Möglichkeit der funktionellen Bildgebung besteht in der Strukturanalyse der Lunge durch die Messung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten  $ADC$  (= apparent diffusion coefficient). Eine ausführliche Behandlung dieses Themengebietes findet sich in [Pri97], [Agu04], [Hie06] und [Rud10]. Die wichtigsten Aspekte zur Funktionsweise dieser  $^3\text{He}$ -MR-Methode sowie zur Bestimmung des MR-Parameters  $ADC$  aus den MR-Aufnahmen möchte ich nun vorstellen:

### 9.6.1 Beschreibung der Methode

Durch den Einsatz spezieller Sequenzen, die im Folgenden vorgestellt werden, kann lokal der Diffusionskoeffizient der  $^3\text{He}$ -Atome bestimmt werden. Dadurch können Rückschlüsse auf die Struktur der Lunge getroffen werden: Die Diffusion ist bei intakter Lungenstruktur stark eingeschränkt, wohingegen bestimmte Krankheitsbilder mit einer Zerstörung der Alveolarwände und somit einer Strukturvergrößerung einhergehen. Ein histologischer Schnitt in Abb. 9.23 zeigt sehr deutlich den Strukturunterschied zwischen gesundem Lungengewebe und den sackartig ausgeweiteten Lungenbläschen, wie es beim Emphysem vorkommt.

Durch die erhöhte Bewegungsfreiheit und erhöhte Diffusion kann somit die Lungenstruktur nicht-invasiv, regional aufgelöst untersucht werden. Abbildung 9.24 aus der Publikation [Ott04] zeigt eindrucksvoll das Potential dieser Methode an der berechneten regionalen  $ADC$ -Karte eines an Lungenfibrose erkrankten Patienten mit transplantierte Lunge. Während der transplantierte linke Lungenflügel (LTx links) homogene Werte im physiologisch gesunden Bereich aufweist, zeigt sich in der fibrotischen Lunge neben Ventilationsdefekten eine eher inhomogene Verteilung mit Tendenz zu pathologisch hohen  $ADC$ -Werten. Diese sprechen (im Gegensatz zur Trachea, in der hohe Werte erwartet werden) für eine sackartige Aufweitung der Alveolen mit teilweiser Zerstörung der Alveolarwände.

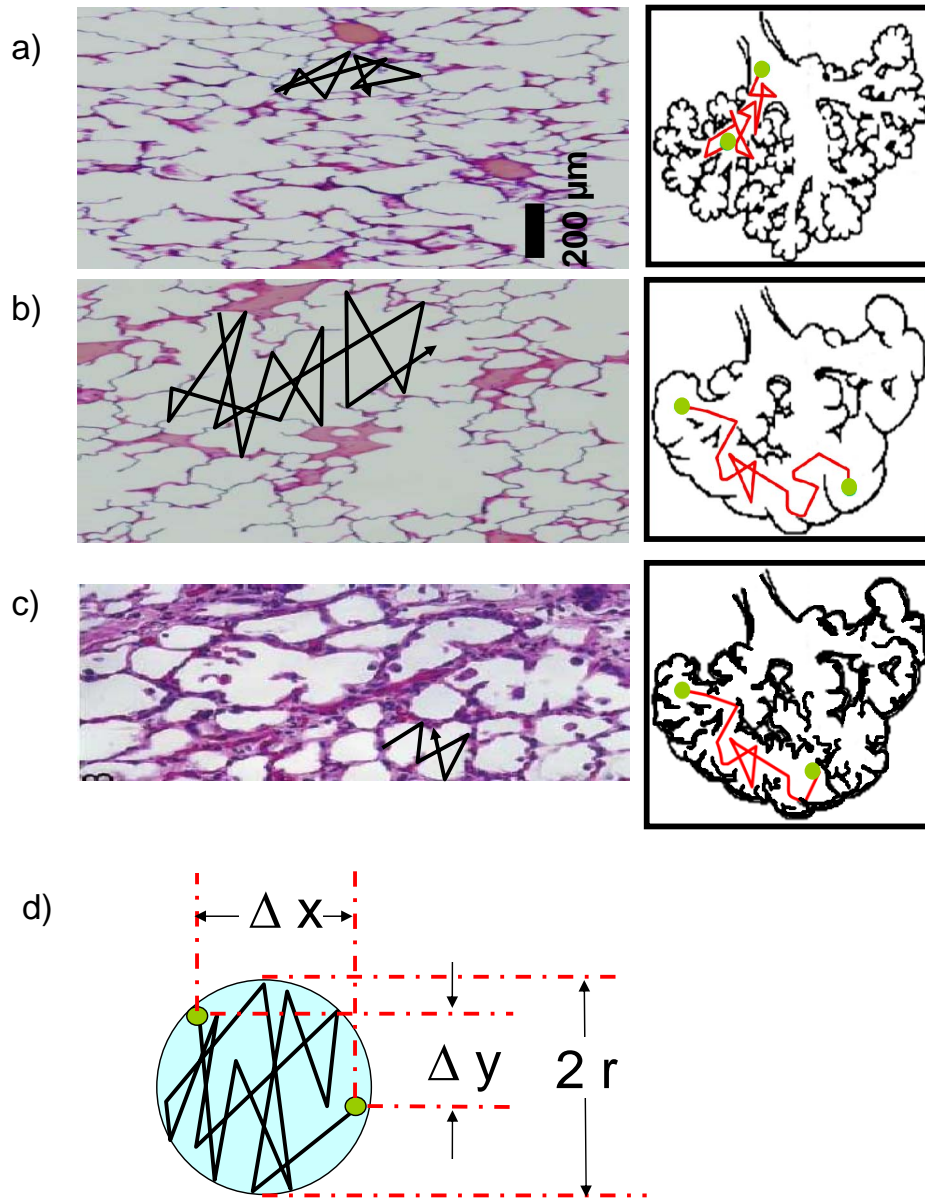


Abbildung 9.23: Diffusion im Lungengewebe

Dargestellt sind die Diffusionswege im Lungengewebe im histologischen Schnitt sowie als schematische Darstellung innerhalb eines Azinus. In Reihe a) ist gesundes, in b) emphysematöses und in c) fibrotisches Lungengewebe dargestellt. Es ist eine deutliche sackartige Aufweitung in Reihe b) und eine starke Vernarbung der Alveolarwände im Vergleich zum gesunden Lungengewebe feststellbar, [Rud11]. In d) ist exemplarisch die eingeschränkte Diffusion am Beispiel einer sphärischen Wandstruktur gezeigt.

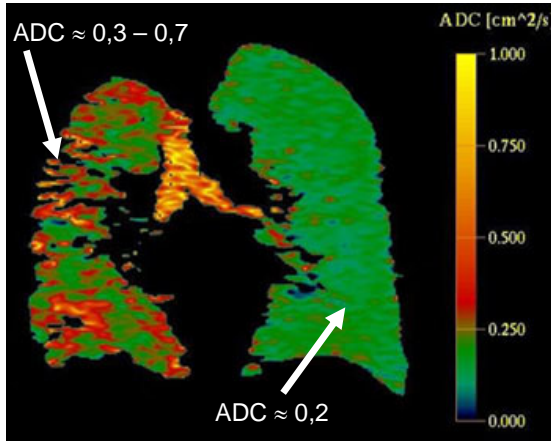


Abbildung 9.24: Coronare ADC-Karte eines Patienten mit zystischer Fibrose und LTx links. Dargestellt ist eine coronare ADC-Karte eines Patienten mit zystischer Fibrose und transplantiertem linken Lungenflügel (LTx links). Im transplantierten Lungenflügel liegen gute Homogenität und normale physiologische ADC-Werte ( $\approx 0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$ ) vor, auf der Farbskala grün dargestellt. In der nativen Lunge dagegen finden sich neben Inhomogenität deutlich erhöhte (pathogene) ADC-Werte im Bereich von  $0,3 - 0,7 \text{ cm}^2/\text{s}$ .

Bei Diffusion ist dabei stets die Diffusion nach dem Zweiten Fick'schen Gesetz gemeint<sup>32</sup>. Dabei ist insbesondere die Brown'sche Molekularbewegung zu beachten. Diese findet in den Alveolen und Azini der Lunge statt, sobald Strömungseffekte durch die sukzessive Durchmesser-Verkleinerung der unteren Atemwege vernachlässigbar sind [Con06]. Der zurückgelegte Weg eines diffundierenden Teilchens ist dabei nicht geradlinig, sondern verläuft durch zufällige Mehrfachstreuung in einem „Zick-Zack-Kurs“, siehe Abb. 9.23 a) - d). Die Einstein-Smoluchowski-Gleichung beschreibt dabei den effektiv zurückgelegten Weg, d. h. die mittlere quadratische Verschiebung nach einer bestimmten Diffusionszeit  $\tau_D$ :

$$\langle \Delta x^2 \rangle = \langle \Delta y^2 \rangle = \langle \Delta z^2 \rangle = 2D_0\tau_D \quad \text{und somit} \quad \langle \Delta \vec{x}^2 \rangle = 2ND_0\tau_D = 6D_0\tau_D, \quad (9.24)$$

wobei  $N$  die Anzahl der Raumdimensionen bezeichnet, in der die Diffusionsbewegung stattfinden kann. Im dreidimensionalen Raum gilt selbstverständlich  $N = 3$ .  $D_0$  ist die Selbstdiffusionskonstante, die nach Gl. 3.21 bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck für reines  $^3\text{He}$  ca.  $1.92 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$  beträgt. Werden Gasmischungen verwendet, so müssen die einzelnen Partialdrücke berücksichtigt werden. Nach [Gem10] gilt für die Diffusionskonstante für  $^3\text{He}$  in Gasmischungen,  $D_{\text{He}}^{GM}$ :

$$\frac{1}{D_{\text{He}}^{GM}} = \left( \frac{p_{\text{He}}}{D_{\text{He}}} + \frac{p_{\text{N}_2}}{D_{\text{He in N}_2}} \right), \quad (9.25)$$

wobei  $p_{\text{He}}$  der Partialdruck des  $^3\text{He}$ ;  $p_{\text{N}_2}$  der des  $\text{N}_2$  darstellt.  $D_{\text{He}}$  bezeichnet die Diffusionskonstante des reinen  $^3\text{He}$  nach [Gem10] mit  $D_{\text{He}} = 1880 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$  (bei einem mbar) und  $D_{\text{He in N}_2} = 770 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$ .

<sup>32</sup>Das Erste Fick'sche Gesetz beschreibt den getriebenen Diffusionsfluss durch einen Konzentrationsgradienten und soll hier nicht näher betrachtet werden.

Das Gesamtatenvolumen betrug in der klinischen Studie im Mittel  $2,8 \pm 0,3$  l, davon wurden jeweils 200 ml  ${}^3\vec{\text{He}}$  verabreicht. Die zusätzlich inhalierte Umgebungsluft besteht zu 78 % aus  $\text{N}_2$ , zu 21 % aus  $\text{O}_2$ , und nur zu 1 % aus anderen Gasen (z. B. Edelgasen). Die molaren Massen von  $\text{N}_2$  und  $\text{O}_2$  unterscheiden sich wenig, weshalb in guter Näherung für die Berechnung der Diffusionskonstante die inhalierte Umgebungsluft als 100 %  $\text{N}_2$  betrachtet wurde. Alle Gase wurden unter Atmosphärendruck inhaliert. Die  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Konzentration ist mit ca.  $7,0 \pm 0,8$  % sehr gering und variiert zwischen den Probanden kaum. Dies bedeutet, die Diffusionskonstante für  ${}^3\text{He}$  in Gasmischung  $D_{\text{He}}^{GM}$  wird innerhalb der klinischen Studie hauptsächlich vom 2. Term dominiert. Man erhält daher für  $D_{\text{He}}^{GM}$  unter den Bedingungen der klinischen Studie:

$$D_{\text{He}}^{GM} = 0,804 \pm 0,004 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}. \quad (9.26)$$

In Abb. 9.23 d) ist die eingeschränkte Diffusion am Beispiel einer sphärischen Wandstruktur dargestellt. Wird die Bewegung der  ${}^3\text{He}$ -Atome durch Wandstrukturen eingegrenzt, so können prinzipiell zwei Grenzfälle unterschieden werden:

- Ist der Wandradius  $r$  erheblich größer als die mittlere Diffusionslänge der Teilchen ( $r \gg \langle \Delta x \rangle = \sqrt{2D_0\tau_D}$ ), so wird die Bewegung des Teilchen quasi nicht eingeschränkt und es liegt annähernd freie Diffusion vor. Die reduzierte Diffusionskonstante ist dann annähernd gleich der freien Diffusionskonstante und es gilt:  $D \approx D_0$ .
- Ist der Wandradius  $r$  dagegen viel kleiner als die mittlere Diffusionslänge ( $r \ll \langle \Delta x \rangle = \sqrt{2D_0\tau_D}$ ), so liegt reine eingeschränkte Diffusion vor. Die reduzierte Diffusionskonstante wird dann völlig unabhängig von  $D_0$  und kann nach Gl. 9.24 mit  $D = \frac{r^2}{2\tau_D}$  bestimmt werden.

Die mittlere Diffusionslänge im dreidimensionalen Raum beträgt  $\lambda = \langle \Delta \vec{x} \rangle = \sqrt{6D\tau_D}$ . Abbildung 9.25 zeigt die Dimensionen der verschiedenen Generationen der Luftwege. Setzt man die verschiedenen Durchmesser der Luftwege als mittlere Diffusionslänge  $\lambda$ , so ergeben sich für die einzelnen Lungenabschnitte verschiedene Diffusionszeiten  $\tau_D$  (gemäß Gl. 9.26 und 9.24). Diese sind ebenfalls in Abbildung 9.25 enthalten. Die Wahl der Gradientendauer einer MR-Aufnahme ist somit von der Größe der zu untersuchenden Struktur abhängig. Die verwendeten Gradientendauer, d. h. auch die Diffusionszeit  $\tau_D$ , bei den diffusionsgewichteten MR-Aufnahmen liegen typischerweise im Bereich von 1 - 10 ms. Folglich beträgt die mittlere Diffusionslänge  $\lambda$  bei diesen Aufnahmen für ein Helium-Luft-Gemisch unter Verwendung von Gl. 9.26 und 9.24 zwischen 0,7 - 2,2 mm. In der vorgestellten klinischen Studie wurde eine Gradientendauer von 2,2 ms gewählt, was einer mittleren Diffusionslänge  $\lambda = 1$  mm bedeutet. Außer in der Trachea und den größeren Bronchien liegt somit eingeschränkte Diffusion vor [Kli73], [Mug08].

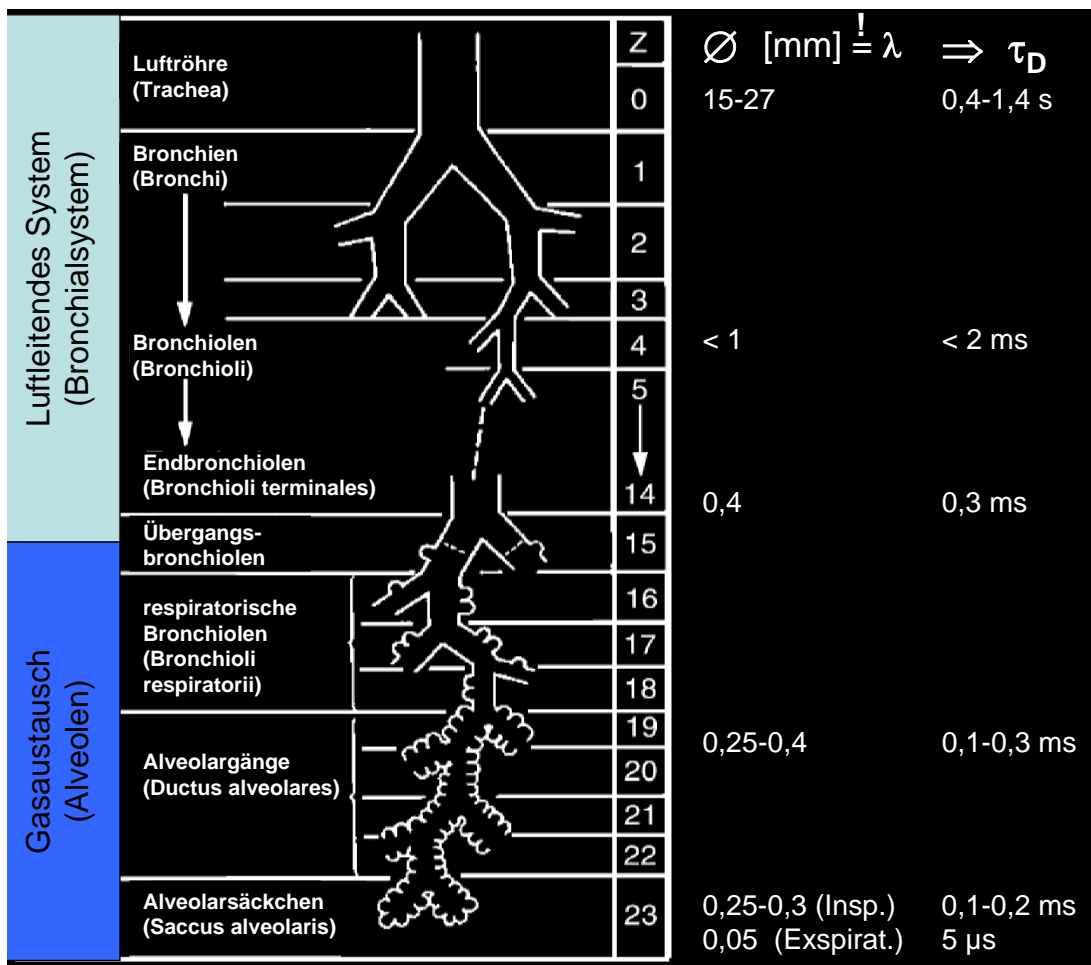
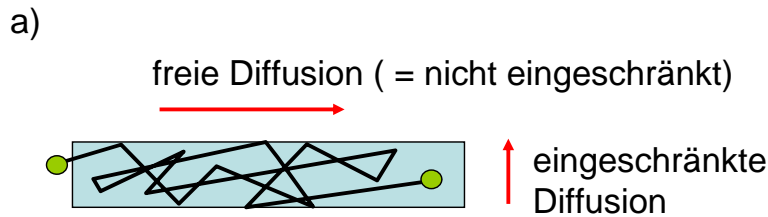


Abbildung 9.25: Einfluss der Diffusionszeit

Dargestellt sind die verschiedenen Generationen der Lunge mit Angabe des jeweiligen Durchmessers. Wird dieser Durchmesser als mittlere Diffusionslänge ( $\lambda$ ) eingesetzt, so ergeben sich nach Gl. 9.26 und 9.24 für verschiedene Lungenabschnitte unterschiedliche Diffusionszeiten  $\tau_D$ . Die Wahl der in der MR-Aufnahme eingesetzten Gradientendauer  $\tau_D$  wird daher abhängig von der Größe der zu untersuchenden Struktur getroffen. In der klinischen Studie wurde eine Gradientendauer von 2,2 ms gewählt. Außer in der Trachea und den größeren Bronchien liegt folglich eingeschränkte Diffusion vor [Kli73], [Mug08].

Zwar stellt die diffusionsgewichtete Bildgebung damit nach [Hie06] ein Maß für die Hohlraumgröße dar, allerdings kann diese nicht direkt aus der reduzierten Diffusionskonstante  $D$  bestimmt werden. Denn die typischen Dimensionen der Lungenstruktur liegen nicht weit genug unterhalb der Grenze der mittleren Diffusionslänge. In [Hie06] wurden Kapillarbündel untersucht und der Diffusionskoeffizienten longitudinal und transversal ausgemessen, wobei im 1. Fall freie Diffusion und im 2. Fall eingeschränkte Diffusion vorlag. Die Diffusion in einer Kapillare ist schematisch in Abb. 9.26 a) gezeigt.





b) innerhalb der Lunge:

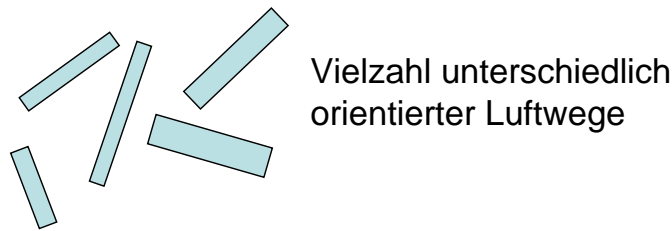


Abbildung 9.26: Diffusion in Kapillaren

Dargestellt ist in a) die Diffusion eines Teilchens innerhalb einer Kapillaren. Während in longitudinaler Richtung freie Diffusion möglich ist, ist diese transversal stark eingeschränkt. Innerhalb eines Volumenelementes der Lunge befinden sich eine Vielzahl unterschiedlich orientierter Luftwege, siehe b). Es findet dann eine Mittelung über alle Zustände zwischen maximal eingeschränkter Diffusion (senkrecht zum Luftweg) und fast freier Diffusion (parallel zum Luftweg) statt, [Mor06].

In der Lunge herrschen Strukturen, die wie kleine Kapillare aussehen. Innerhalb eines Volumenelementes der Lunge befinden sich eine Vielzahl unterschiedlich orientierter Luftwege, siehe Abb. 9.26 b). Es findet dann eine Mittelung bzw. Wichtung über alle Zustände zwischen maximal eingeschränkter Diffusion (senkrecht zum Luftweg) und fast freier Diffusion (parallel zum Luftweg) statt, [Mor06]. Die Interpretation wird folglich schwierig, sobald man dies makroskopisch verstehen will. Experimentell erschließt sich der „Diffusionskoeffizient“ über den *ADC*-Wert, den so genannten scheinbaren Diffusionskoeffizient (engl: apparent diffusion coefficient). Dieser kann aber nur qualitativ den Sachverhalt beschreiben bzw. Tendenzen oder Fehlbildungen signalisieren.

Dazu muss das MR-Signal der Teilchen von deren Bewegung abhängig gemacht werden. Dies erreicht man durch das Anlegen eines ortsabhängigen bipolaren Magnetfeldgradienten in der Abfolge einer Bildgebungssequenz, siehe Abb. 9.27.

Der erste (in der Abb. positive) Anteil führt zu einer Dephasierung der Spins aufgrund der unterschiedlichen (ortsabhängigen) Larmorfrequenzen. Das NMR-Signal ist dabei die vektorielle Addition der einzelnen magnetischen Dipolmomente. Präzedieren die Spins und damit ihre magnetischen Momente noch phasengleich, dann detektiert man das maximale Signal. Bei Dephasierung mittelt sich das Signal dagegen irgendwann zu Null, da die einzelnen Spins dann isotrop verteilt sind und sich ihre magnetischen Momente zu Null kompensieren. Findet keine Diffusion statt, d. h. die Atome sind ortsfest, so werden die Spins durch das Anlegen des zweiten Anteils (in der Abb. negativ) gerade wieder rephasiert und der Phasenunterschied dadurch wieder eliminiert, siehe Abb. 9.27.

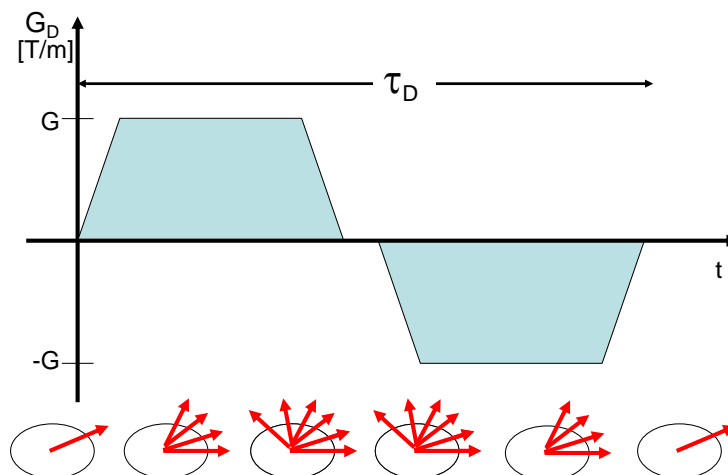


Abbildung 9.27: Wirkung des Feldgradienten

Dargestellt ist die Wirkung des bipolaren Feldgradienten auf ein ortsfestes Spinensemble (im rotierenden Koordinatensystem). Der erste Anteil führt zu einer Dephasierung der Spins, die durch den 2. Anteil des Gradienten mit umgekehrtem Vorzeichen wieder rephasieren. Dabei laufen die vorher „schnellen“ Spins im 2. Abschnitt langsamer und umgekehrt.

Bei Diffusion gelangen die Teilchen während des Anlegens des bipolaren Feldgradienten in Bereiche von unterschiedlicher Gradientenstärke. Es kann daher keine vollständige Rephasierung mehr erfolgen, was zu einem effektiven Signalverlust führt. Es ergibt sich ein exponentieller Abfall des Signals. Führt man in den Bloch'schen Gleichungen einen zusätzlichen Relaxationsterm durch Diffusion ein (Bloch-Torrey-Gleichungen, [Tor56]), so ergibt sich die Signalstärke  $S$  nach [Kar80] gemäß:

$$S(b) = S_0 e^{-b \cdot ADC}. \quad (9.27)$$

Der Diffusionsgewichtungsfaktor  $b$  ist von der Stärke des diffusionsgewichteten Gradienten  $G_D$  abhängig:

$$b(t) = \gamma^2 \int_0^t \left( \int_0^{t'} G_D(t'') dt'' \right)^2 dt'. \quad (9.28)$$

Dieser  $b$ -Wert kann je nach Form des Gradienten  $G_D$  entweder analytisch berechnet oder muss numerisch bestimmt werden. Die Signalstärke ohne zusätzlichen Gradienten, d. h.  $b = 0$ , wird mit  $S_0$  bezeichnet.

Der scheinbare Diffusionskoeffizient ( $ADC$ ) kann nun mit Hilfe von mindestens zwei Messungen derselben Region bei verschiedenen  $b$ -Werten mit sonst unveränderter MRT-Sequenz durch Anfitzen einer Exponentialfunktion bestimmt werden. Die in der klinischen Studie verwendeten  $b$ -Werte betragen  $b = 0$  sowie  $b = 3.34 \frac{\text{s}}{\text{cm}^2}$ .

In Abb. 9.28 sind jeweils 2 Messungen (in 2 Reihen) von drei transversalen Schichten (in verschiedenen Höhen) am Beispiel von Probanden # 10 dargestellt. In Abb. 9.28 ist weiterhin schematisch die Lage der Schichten eingezeichnet: Die mittlere Schicht b1) und b2) wurde auf Höhe der Carina (Luftröhrengabelung), die Schicht in a1) und a2) 3 cm oberhalb der Carina, die Schicht in c1) und c2) 5 cm unterhalb der Carina aufgenommen. Die Schichtdicke  $d$  betrug jeweils 20 mm bei einem  $FOV$  von  $350 \times 350 \text{ mm}^2$ . Die Matrixgröße betrug erneut  $128 \times 128$ , die Repetitionszeit  $TR = 11 \text{ ms}$ , die Echozeit  $TE = 7,1 \text{ ms}$  mit einer Pixelbandbreite  $BW = 480 \text{ Hz/Pixel}$  und einem eingestellten Flipwinkel von  $\alpha = 5^\circ$ . Die Gradientendauer betrug  $t_D = 2,2 \text{ ms}$ , der  $b$ -Wert in der 2. Messung betrug  $b = 3.34 \text{ s/cm}^2$  (Das Referenzsignal in der ersten Messung wurde ohne bipolaren Feldgradienten aufgenommen, d. h. mit  $b = 0$ ). Man erkennt den Einfluss des Diffusionsgradienten am leicht abgeschwächten MR-Signal in der 2. Reihe, Abb. 9.28 a2), b2) und c2) im Vergleich zu den Referenzbildern a1), b1) und c1).

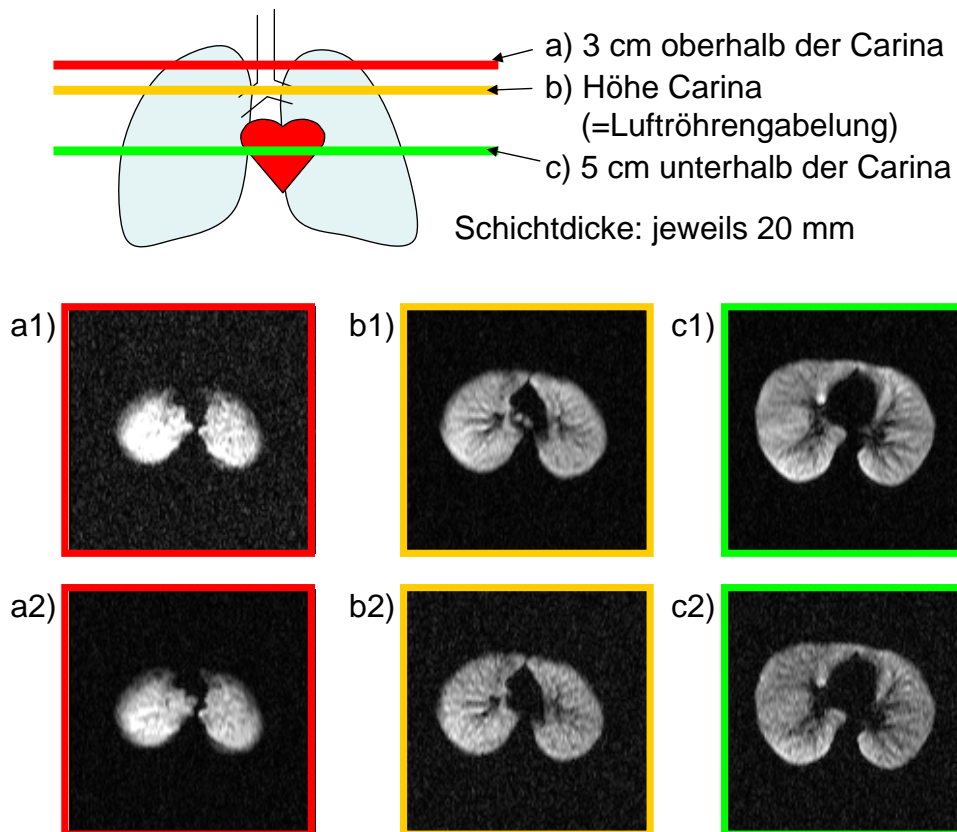


Abbildung 9.28: MR-Schichtaufnahmen für die anschließende  $ADC$ -Berechnung. Dargestellt sind die drei transversalen Schichten am Beispiel von Probanden # 10. Schicht a1) und a2) liegen 3 cm oberhalb der Carina (= Luftröhrengabelung), b1) und b2) auf Höhe der Carina und c1) und c2) 5 cm unterhalb. In der 2. Reihe, in a2), b2) und c2) erkennt man den Einfluss des bipolaren Feldgradienten ( $b = 3.34 \text{ s/cm}^2$ ) im leicht abgeschwächten MR-Signal im Vergleich zu den Referenzaufnahmen a1), b1) und c1) mit  $b = 0$ . In d) ist schematisch die Lage der transversalen Schichten in einer Frontalansicht gezeigt.

Aus dem Signalstärkenvergleich eines jeden Bildpunktes ergibt sich der *ADC*-Wert wie gemäß Gl. 9.27 zu:

$$ADC := \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S_b}\right)}{b}. \quad (9.29)$$

Prinzipiell können auch mehr als 2 Messungen mit Diffusionswichtungen  $b_i$  durchgeführt werden, der Exponentialfit erfolgt dann gemäß Gleichung 9.27 an die Messdaten  $S(b_i)$ . Bei der Sequenzprogrammierung ist eine „interleaved acquisition“ sinnvoll. Dabei werden zunächst für unterschiedliche  $b$ -Werte die Datenpunkte der Vergleichsbilder aufgenommen, um den Einfluss der Relaxationsrate zu minimieren. Die Wahl der Feldgradientenrichtung legt die analysierte Diffusionsrichtung fest, wobei sich innerhalb eines Volumenelementes der Lunge jeweils eine Vielzahl unterschiedlich orientierter Luftwege befinden [Mor06]. Um diffusionseinschränkende Strukturen dreidimensional zu erfassen, kann auch ein Diffusionstensor bestimmt werden ([Mor06], [Sch05], [Pri97], [Bas94], u. a.). Die Diffusionsgewichtung wird dann unabhängig von festen Raumrichtungen.

### 9.6.2 Berechnung der *ADC*-Werte

Im Rahmen dieser Arbeit, die sich vor allem auf die Reproduzierbarkeit von MR-Parametern konzentriert, wurde kein Diffusionstensor analysiert, sondern der *ADC*-Wert entlang einer Richtung eines bipolaren Feldgradienten bestimmt. Abbildung 9.29 zeigt eine diffusionsgewichtete MR-Aufnahme exemplarisch an Proband # 10.

Man sieht in Abb. 9.29 a) die berechneten *ADC*-Karten der 3 coronaren Schichten, oberhalb der Carina (rechts dargestellt) ist die Trachea als roter „Fleck“ durch den erhöhten *ADC*-Wert sichtbar. Auf Höhe der Carina, mittleres Schnittbild, sieht man die Aufgabelung in die zwei Hauptbronchien als breite rote Fläche, unterhalb der Carina sind einige wenige, größere luftleitenden Wege (z. B. Hauptbronchien) sichtbar. Zur Berechnung des *ADC* wurden die 6 MR-Aufnahmen (2 Messungen in 3 Schichten) als DICOM-Bilder des Tomographen in ein MatLab-Format konvertiert. Nach Bestimmung eines Schwellenwertes wurde innerhalb der MatLab-Umgebung der *ADC* regional gemäß Formel 9.29 bestimmt und die Werte in einer Matrix gespeichert. Um die Werte dieser Matrix in den homogenen Gebieten zu mitteln (und somit die Randbereiche der Lunge sowie größere Blutgefäße auszusparen), wurde die Matrix nicht vollständig gemittelt, sondern die Regionen optisch ausgewählt. Dazu wurde die Software ImageJ verwendet. Es wurde dann in jeder Schicht in beiden Lungenflügeln individuell ein möglichst großes ROI positioniert, siehe Abb. 9.29 b). Der Mittelwert innerhalb dieser ROI wurde dann mit Hilfe der Software ImageJ bestimmt. Es wurde somit jeweils ein Wert pro Lungenflügel pro Schichthöhe ermittelt, d. h. 6 Mittelwerte aus den jeweiligen ROIs. Um nun einen globalen *ADC*-Wert über die gesamte Lunge zu erhalten, müssen diese Mittelwerte aus den 6 ROIs erneut gemittelt werden. Dabei ist zu beachten, dass die ROI-Größe stark von der Schichthöhe abhängt. So ist die Fläche der ROIs in der Schicht 3cm oberhalb der Carina erheblich kleiner als die Fläche der ROIs in der Schicht 5 cm unterhalb der Carina.

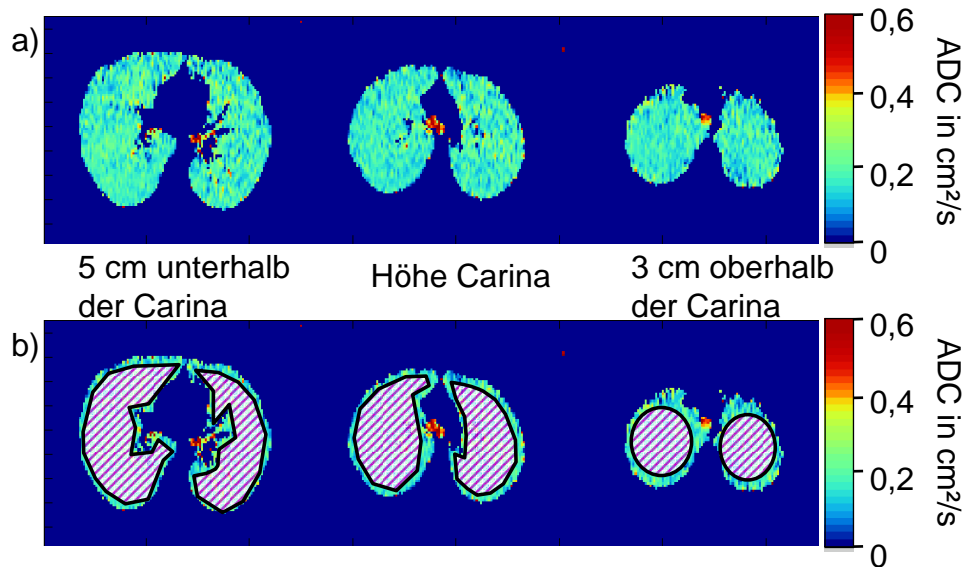


Abbildung 9.29: ADC-Schichtaufnahmen mit Verteilung der ROIs

Dargestellt sind in a) die berechneten ADC-Karten der jeweiligen aufgenommenen transversalen Schichten. Man sieht deutlich eine homogene Verteilung (grün auf der Farbskala), bis auf den stark erhöhten ADC-Werte (rot) innerhalb der großen Luftwege (Trachea und Hauptbronchien). Die abgebildeten Schichten sind dabei wie folgt positioniert: Die linke Abb. zeigt die Schicht 5 cm unterhalb der Carina (= Luftröhrengabelung). Dies entspricht der Lage c) in Abb. 9.28. Es sind die Hauptbronchien (große Luftwege) zu erkennen. In der mittlere Abb. ist die Schicht auf Höhe der Carina positioniert (dies entspricht der Lage b) in Abb. 9.28). Zu erkennen ist eine breite rote Fläche (verursacht durch die Luftröhrengabelung). Die rechte Abb. zeigt die Schicht 3 cm oberhalb der Carina (dies entspricht der Lage a) in Abb. 9.28). Hier ist als einziger roter „Fleck“ die Trachea zu erkennen. Die ADC-Karten wurden aus den 6 gemessenen MR-Bildern aus Abb. 9.28) erstellt (Proband # 10). Zur Berechnung des mittleren ADC über die Lunge wurde dann zunächst der mittlere ADC in beiden Lungenflügeln in jeder einzelnen Schicht bestimmt. Dazu wurde jeweils ein individuelles, möglichst großes ROI in das homogene Gebiet positioniert, siehe Abb. b). Mithilfe der Software ImageJ wurde dann der mittlere (farbcodierte) ADC-Wert bestimmt.

Zur Mittelung stehen nun 2 verschiedene Methoden zur Verfügung. Zum einen kann das arithmetische Mittel gebildet werden, ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Flächen der ROIs:

$$ADC(\text{ungewichtet}) = \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 ADC_{ROI_i}, \quad (9.30)$$

wobei  $ADC_{ROI_i}$  den Mittelwert des ADC in der i-ten ROI darstellt. Auf diese Weise tragen alle ROIs gleich stark zum Mittelwert bei, ungeachtet ihrer tatsächlichen Größe und somit unabhängig zum repräsentierenden Lungenvolumen. Man erhält einen ungewichteten Mittelwert des ADC.

Soll dagegen die unterschiedliche Größe der ROIs berücksichtigt werden, so kann bei der Mittelung des  $ADC$ -Wertes dies gewichtet mit der Fläche der ROIs erfolgen:

$$ADC(\text{gewichtet}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^6 (Fläche_{ROI_i})} \sum_{i=1}^6 Fläche_{ROI_i} \cdot ADC_{ROI_i}, \quad (9.31)$$

wobei wiederum  $ADC_{ROI_i}$  den Mittelwert des  $ADC$  in der  $i$ -ten ROI darstellt und  $Fläche_{ROI_i}$  die zugehörige Fläche des ROIs.

Dabei können im Stehen/Sitzen<sup>33</sup> die  $ADC$ -Werte in verschiedenen coronaren Schichtpositionen durch Gravitationseffekte variieren, da die Lunge dann durch ihr Eigengewicht die unteren Gebiete komprimiert. Werden die Aufnahmen in Rückenlage des Probanden gefertigt (wie in der präsentierten klinischen Studie), sollte sich der  $ADC$  allenfalls dorsal<sup>34</sup> und ventral<sup>35</sup> unterscheiden. Dieser Effekt zeigt sich nach [Hal10] jedoch vor allem bei geringen Atemvolumina (20 % des Maximalvolumens). Die diffusionsgewichteten Aufnahmen der durchgeführten Studie wurden dagegen zur besseren Reproduzierbarkeit alle bei maximaler Inspiration in der Atemanhaltephase (Apnoe) des Probanden durchgeführt. Eine Variation des  $ADC$  ist somit nicht zu erwarten. Der Vollständigkeit halber habe ich aber jeweils auch den mit der Fläche der ROIs gewichteten Mittelwert des  $ADC$  berechnet. Da dieser jedoch kaum Abweichungen zum ungewichteten (arithmetischen) Mittel aufweist, sei der interessierte Leser hier auf den Anhang Abschnitt A.3.4 verwiesen. In diesem Kapitel werde ich ausschließlich den ungewichteten Mittelwert als mittleren  $ADC$  der gesamten Lunge vorstellen und auf den Zusatz „ungewichtet“ daher in diesem Kapitel zur besseren Lesbarkeit verzichten<sup>36</sup>.

In Tabelle 9.5 ist der mittlere  $ADC$  über die gesamte Lunge der einzelnen Aufnahmen aufgeführt, die Werte sind in Abb. 9.30 graphisch dargestellt.

Proband	mittlerer $ADC$ in $\text{cm}^2/\text{s}$			
	Applikator		Tedlarbag	
	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2
2	0,1467	0,1354	0,1431	0,1586
3	0,1515	0,1561	0,1548	0,1529
4	0,1256	0,1282	0,1327	0,1275
5	0,1796	0,1796	0,1932	0,1910
6	0,1832	0,1788	0,1839	0,1808
7	0,1696	0,1672	0,1691	0,1644
8	0,1512	0,1520	0,1550	0,1529
9	0,1679	0,1669	0,1684	0,1668
10	0,1775	0,1774	0,1651	0,1759

Tabelle 9.5: Berechnung des mittleren  $ADC$ -Wertes über die gesamte Lunge

*Dargestellt sind die berechneten Mittelwerte des  $ADC$  über die gesamte Lunge im Vergleich beider Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag). Die Werte variieren zwischen den Verabreichungsmethoden kaum, wie in der graphischen Darstellung deutlich wird.*

<sup>33</sup>Zur Messung werden dann vertikale Tomographen benötigt [PHE11].

<sup>34</sup>Dorsal: zum Rücken hin liegende Regionen, s. Abb. 3.4.

<sup>35</sup>Ventral: zum Bauch hin liegende Regionen, s. Abb. 3.4.

<sup>36</sup>Im Anhang, in dem auch der mit der ROI-Fläche gewichtete  $ADC$  verwendet wird, wird jeweils der Zusatz „ungewichtet“/„gewichtet“ mitgeführt.

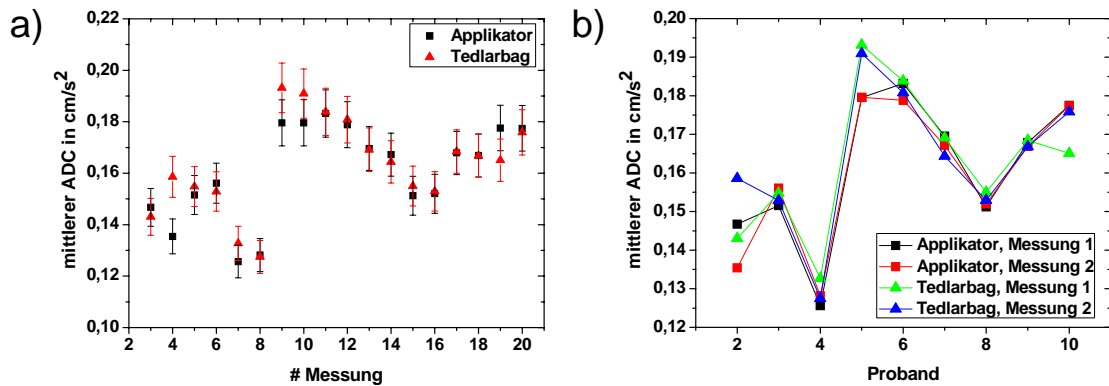


Abbildung 9.30: Verteilung der mittleren  $ADC$ -Werte

Dargestellt ist in a) die Verteilung der berechneten über die gesamte Lunge gemittelten  $ADC$ -Werte der Einzelmessungen in Reihenfolge ihrer Durchführung. Die berechneten  $ADC$ -Werte zeigen im Rahmen ihrer Messgenauigkeit zwischen beiden Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag) eine sehr gute Übereinstimmung. In b) wurde zusätzlich zwischen 1. und 2. Messung unterschieden, zur besseren Übersichtlichkeit hier ohne Angabe der Fehlerbalken. Hier zeigt sich die Werte-Übereinstimmung der beiden Verabreichungsmethoden noch deutlicher. Die Variation der Werte wird durch die physiologischen Unterschiede zwischen den Probanden dominiert.

Man sieht deutlich, dass die beiden Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag) im Rahmen ihrer Fehler hervorragend miteinander übereinstimmen, siehe Abb. 9.30 a). Wird innerhalb der Daten zusätzlich zwischen Messung 1 und Messung 2 unterschieden und die Werte pro Proband aufgetragen, siehe Abb. 9.30 b), so sieht man deutlich, dass die Variation der  $ADC$ -Werte durch die physiologischen Unterschiede der einzelnen Probanden zueinander dominiert wird. Die Streuung zwischen den Probanden ist dabei wesentlich größer, als die Streuung der Messwerte zwischen den verschiedenen Verabreichungsmethoden.

Im Anhang wurden (neben der zusätzlichen flächengewichteten Mittelung der  $ADC$ -Werte der einzelnen ROIs) die  $ADC$ -Werte mit den in Abschnitt 9.3 vorgestellten statistischen Methoden analysiert. So wurde zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit die Variabilität der mittleren  $ADC$ -Werte berechnet. Zusammengefasst ergab sich für den Applikator für den mittleren (ungewichteten)  $ADC$  über die gesamte Lunge eine mediane Variabilität von 0,70 %, im Vergleich zu 0,84 % bei Verabreichung mit Tedlarbag. Die  $ADC$ -Werte wurden weiterhin mit Hilfe von Bland-Altman-Diagrammen analysiert. Sowohl innerhalb einer Verabreichungsmethode (Applikator/Tedlarbag) als auch zwischen den beiden Verabreichungsmethoden zeigte sich hier eine hervorragende Übereinstimmung der Werte: Die dort im Bland-Altman-Diagramm gebildeten Mittelwerte der Differenzen betragen  $\approx 0$ .

Zusammenfassend lässt sich für den MR-Parameter  $ADC$  feststellen: Mit beiden Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag) lässt sich eine zuverlässige Bestimmung des mittleren  $ADC$  über die gesamte Lunge treffen. Auch bei dieser  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -MRT-Methode zeichneten sich die gesunden Probanden erwartungsgemäß durch eine hohe Homogenität der  $ADC$ -Werte aus. Einzig in der Trachea und den Hauptbronchien konnte gemäß der physiologischen Bedingungen eine Erhöhung der regionalen  $ADC$ -Werte festgestellt werden. Auch bei der diffusionsgewichteten Bildgebung als  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -MR-Methode konnte durch die Verabreichung mittels Applikator eine bessere Reproduzierbarkeit des berechneten MR-Parameters ( $ADC$ ) erzielt werden. Dies liegt wie bei den zuvor betrachteten  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Methoden an der automatisierten, reproduzierbaren  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusverabreichung aber auch an der physiologischen Art der Verabreichung<sup>37</sup> des Applikators.

Im Folgenden möchte ich nun die 4. und letzte Methode der funktionellen  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bildgebung vorstellen.

## 9.7 Dynamische Bildgebung

### 9.7.1 Beschreibung der Methode

Bei der dynamischen Bildgebung werden mit hoher Wiederholungsrate morphologische Aufnahmen gefertigt. Die technisch möglichen Wiederholungsraten betragen z. Z. dabei lediglich 120 ms, weshalb diese Methode auch ultraschnelle Bildgebung genannt wird. Der Aufnahme-start der Bilderserie wird bereits vor der Inhalation des  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  gestartet, so dass durch die hohe Wiederholungsrate quasi ein Video des Inhalationsprozesses aufgenommen wird (daher wird manchmal auch die Bezeichnung cinematographische Aufnahme verwendet). In der Studie wurden jeweils 130 Aufnahmen (Akquisitionen) in einer Serie gefertigt, d. h. die Aufnahmezeit betrug insgesamt 15,6 s, mit einer Repetitionszeit von  $TR = 2,2$  ms, einer Echozeit von  $TE = 0,9$  ms, einer Pixelbandbreite  $BW = 2170$  Hz/Pixel, einem Flipwinkel  $\alpha = 4^\circ$ , Matrixgröße 128 x 64 und einem  $FOV$  von 340 x 340 mm<sup>2</sup>. Die Aufnahmen wurden jeweils als 2D-Projektionsaufnahme gefertigt. In Abb. 9.31 sind die jeweils ersten 20 Aufnahmen einer solchen Serie mit Applikator und Tedlarbag gezeigt. Man sieht deutlich den sukzessiven Signalanstieg: Zunächst strömt das Gas über die Trachea in die Hauptbronchien und verteilt sich dann sukzessive im gesamten Lungenparenchym. Da der Proband im Anschluss an den  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus noch Umgebungsluft bis zur maximalen Inspiration nachatmet, verschwindet das Signal innerhalb der Trachea rasch. Bereits hier fällt das zeitlich schnellere Einströmen bei der Applikatorverabreichung auf. Während das  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$  bei der Verabreichung mittels Applikator bereits im 5. Bild von Umgebungsluft ausgewaschen wird, steht dieses bei Verabreichung mit Tedlarbag noch bis zum 17. Bild innerhalb der Trachea. Allerdings konnte auch bei dieser Methode mittels Tedlarbag ein höheres  $SNR$  erzielt werden. Wie bereits erwähnt, ist dies auf die starke Relaxation im Verabreichungsventil während der klinischen Studie zu erklären, die inzwischen behoben wurde. Es fällt weiterhin bei beiden Aufnahmen eine homogene Verteilung des Gases auf, wie es bei einem gesunden Probanden auch zu erwarten ist. Im Vergleich dazu können bei geschädigter Lunge auch in der dynamischen Aufnahme Ventilationsdefekte bzw. Ventilationsverzögerung bestimmter Areale auftreten. Insgesamt zeichnet sich eine geschädigte Lunge auch bei dieser MR-Methode durch Inhomogenitäten aus.

<sup>37</sup>Im Gegensatz zum Tedlarbag wird durch den großen Schlauchdurchmesser des Applikators bei der Verabreichung kein erhöhter Atemwiderstand aufgebaut.



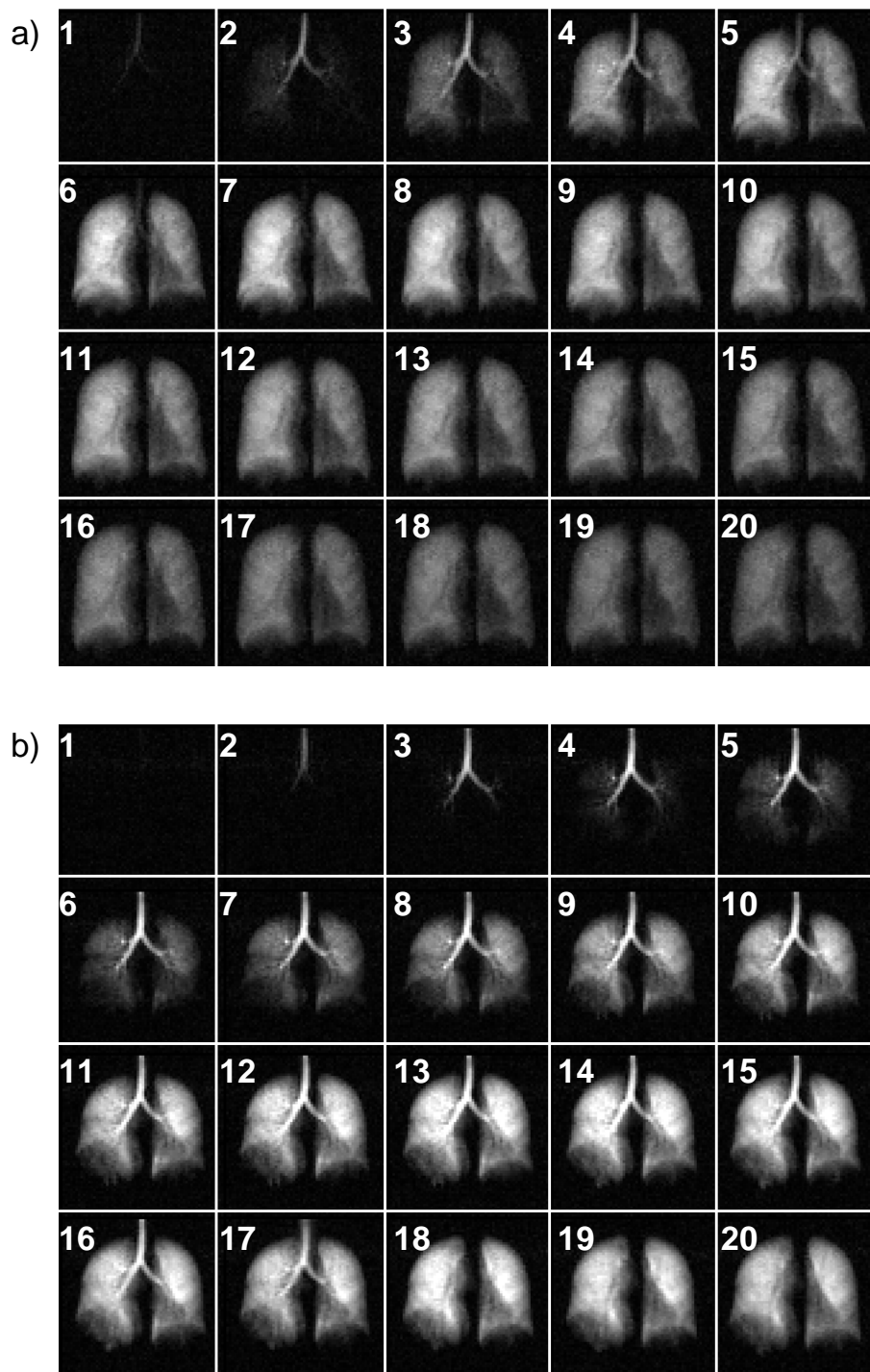


Abbildung 9.31: Dynamische Bildgebung im Vergleich Applikator zu Tedlarbag  
 Dargestellt sind die jeweils die ersten 20 Aufnahmen (von insgesamt 130) einer dynamischen Bildgebungsserie. Der zeitliche Abstand zwischen den Aufnahmen beträgt 120 ms. Dargestellt sind die ersten 2,4s (die gesamte Aufnahmezeit beträgt 15,6 s). Man sieht deutlich das schnellere Einströmen des  $^3\text{He}$ -Bolus in die unteren Atemwege (Trachea, Bronchien, ..., Alveolen) in Abb. a) mit Applikator im Vergleich zu Abb. b) mit Tedlarbag. Bei Verwendung des Tedlarbags konnte ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis erreicht werden.

Die Analyse der Aufnahme wurde daher wiederum durch die Bestimmung der Signalverteilung aus verschiedenen ROIs durchgeführt. Zur Analyse habe ich analog zur Auswertung der morphologischen Aufnahmen 6 ROIs zur Signalbestimmung verwendet. Die gleiche Anzahl ROIs wurde in korrelierter Höhe außerhalb der Lunge positioniert, um die Höhe des Rauschens zu bestimmen. Bei der morphologischen Bildgebung habe ich die ROIs stets auf jeder Schicht individuell so definiert, dass keine größeren Blutgefäße betroffen waren und innerhalb der ROI-Umgebung eine möglichst hohe Homogenität herrscht. Diese individuelle Auswahl ist bei der dynamischen Bildgebung aufgrund der hohen Anzahl der Schichten nicht möglich. Ziel war es daher, den zeitlichen Signalanstieg in festen ROIs zu beobachten. Ich habe daher ein festes Gitter der 6 Signal- und 6 Rausch-ROIs verwendet. Als „Aufhängungspunkt“ für dieses Gitter habe ich die Position der Carina verwendet. Die Lage der ROIs ist exemplarisch in Abb. 9.32 dargestellt. Das ROI innerhalb der Carina wurde verwendet, um das Signal innerhalb der Trachea zu detektieren. Alle Signale wurden wiederum mit der Methode von Gudbjartsson and Patz [Gud95] mit Gl. 9.2 rauschkorrigiert.

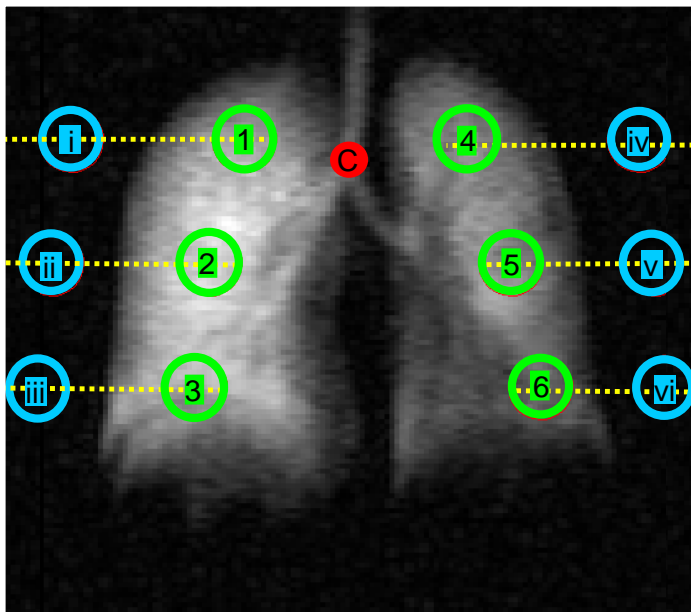


Abbildung 9.32: Schnittbild einer dynamischen Bildgebungsserie, Verteilung der ROIs  
 Dargestellt ist die Verteilung der einzelnen ROIs exemplarisch an einem Schnittbild einer dynamischen 2D-Projektionsaufnahme von Proband (#7) bei Verabreichung mit Applikator. Die ROIs wurden in festem Abstand für jeden Patienten positioniert. Als Fixierungspunkt wurde die Carina (Luftröhrengabelung) gewählt, in der ebenfalls ein ROI positioniert wurde (rot und mit „C“ in der Abbildung markiert). Die ROIs zur Ermittlung des Rauschens (i-vi) wurden in korrelierter Höhe zu den ROIs innerhalb der Lunge (1-6) positioniert aufgrund der Inhomogenität der Thorax-RF-Spule des Tomographen.

Durch die MR-Aufnahmen nimmt die Polarisation des Gases (auch bereits vor der Inhalation durch die Bereitstellung des Gases innerhalb des Tomographen) kontinuierlich ab. Die Relaxation erfolgt gemäß Gleichung 3.30. Weiterhin kann sich die Signalstärke der Bilder durch eine leicht verschiedene Ausgangspolarisation oder eine geringfügige Variation in der inhalierten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Menge unterscheiden. Um den Einfluss der Relaxation und der übrigen Variationen zu eliminieren, wurden die Datensätze vor der Analyse normalisiert. D. h. die Daten werden auf den Wertebereich  $[0,1]$  abgebildet: Dabei wird dem Minimum der Verteilung der Wert 0 zugeordnet, dem Maximum der Wert 1, die Zwischenwerte werden entsprechend skaliert: Sei  $y$  eine zufällige Werteverteilung, dann erhält man die auf  $[0, 1]$  normalisierte Verteilung  $z$  gemäß:

$$z(y) = \frac{y - y_{min}}{y_{max} - y_{min}}, \quad (9.32)$$

wobei  $y_{min}$  das Minimum der Verteilung  $y$  und  $y_{max}$  das Maximum darstellen. Es gilt dann folglich  $z(y_{min}) = 0$  und  $z(y_{max}) = 1$ . Weiterhin nimmt  $z(y)$  wie gewünscht nur Werte innerhalb des Wertebereiches  $[0, 1]$  an. In Abb. 9.33 ist exemplarisch für Proband #7 (1. Reihe) und Proband #10 (2. Reihe) das normalisierte über alle 6 ROIs gemittelte Signal dargestellt. Die Abb. 9.33 a) und c) zeigen den Signalverlauf bei Verabreichung mittels Applikator, bei den Bilder in 9.33 b) und d) wurde der Tedlarbag verwendet.

Auffällig ist der Signaleinbruch bei Verwendung des Tedlarbags, dabei kommt es zu einer Art Doppelpeak. Dieses Phänomen ist bei nahezu allen Aufnahmen mit der Tedlarbag-Methode zu beobachten. Bei Verabreichung mittels Applikator trat dies hingegen nicht auf, sondern der Kurvenverlauf ist, abgesehen von der Breite der Verteilung<sup>38</sup>, nahezu immer identisch. Werden die einzelnen Bilder als Film abgespielt, so erscheint es bei der Tedlarbag-Methode zu einem Stocken bzw. Rückgang der Einatmung zu kommen, bevor im Anschluss die maximale Inspiration erfolgt. Bei der Applikator-Methode ist dagegen eine völlig homogene fortlaufende Inspiration zu erkennen. Der Zeitpunkt des „Stockens“ scheint mit dem Leerungszeitpunkt des Tedlarbags zu korrelieren. Eine mögliche Erklärung liegt in der Relaxation des Gases in der Lunge. Während es beim Applikator bis zur maximalen  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Dosis zu einem kontinuierlichen Frischgaseinstrom kommt, wird die Inhalation bei der Verabreichung mittels Tedlarbag kurz unterbrochen, sobald dieser geleert ist. Dann steht noch  ${}^3\vec{\text{He}}$  im Rachenraum und der Trachea, dieses strömt jedoch erst nach einer kurzen Verzögerungszeit weiter, sobald der Proband mit der Inhalation von Umgebungsluft beginnt. Vor diesem Weiteratmen beginnt jedoch in der Lunge bereits die Relaxation des Gases, sowohl durch den Kontakt mit paramagnetischem Sauerstoff als auch durch die Destruktivität der laufenden MR-Sequenz (siehe Kap. 3.2.3 und 3.2.5). Dies hat einen kurzzeitigen Signalabfall zur Folge. Der Signalabfall zeigt dabei zunächst das gleiche Zeitverhalten wie bei Verabreichung mittels Applikator. Nach dem Weiteratmen von Umgebungsluft wird erneut Frischgas, welches innerhalb der Trachea und des Rachenraums keinen Kontakt zum paramagnetischen Sauerstoff hatte, in die Lunge gespült. Es kommt zu einem kurzen Signalanstieg, bevor dieses nach Ende des Frischgaszustroms von  ${}^3\vec{\text{He}}$  dann vollends abfällt und relaxiert. Durch diesen Doppelpeak wird die Interpretation der Normalisierung der Signalintensität deutlich erschwert: Beim Applikator existiert nur ein einziges Maximum, welches für die Normierung nach Gl. 9.32 verwendet wird.

<sup>38</sup>Die Breite der Verteilung kennzeichnet die Stärke der Einatmung.

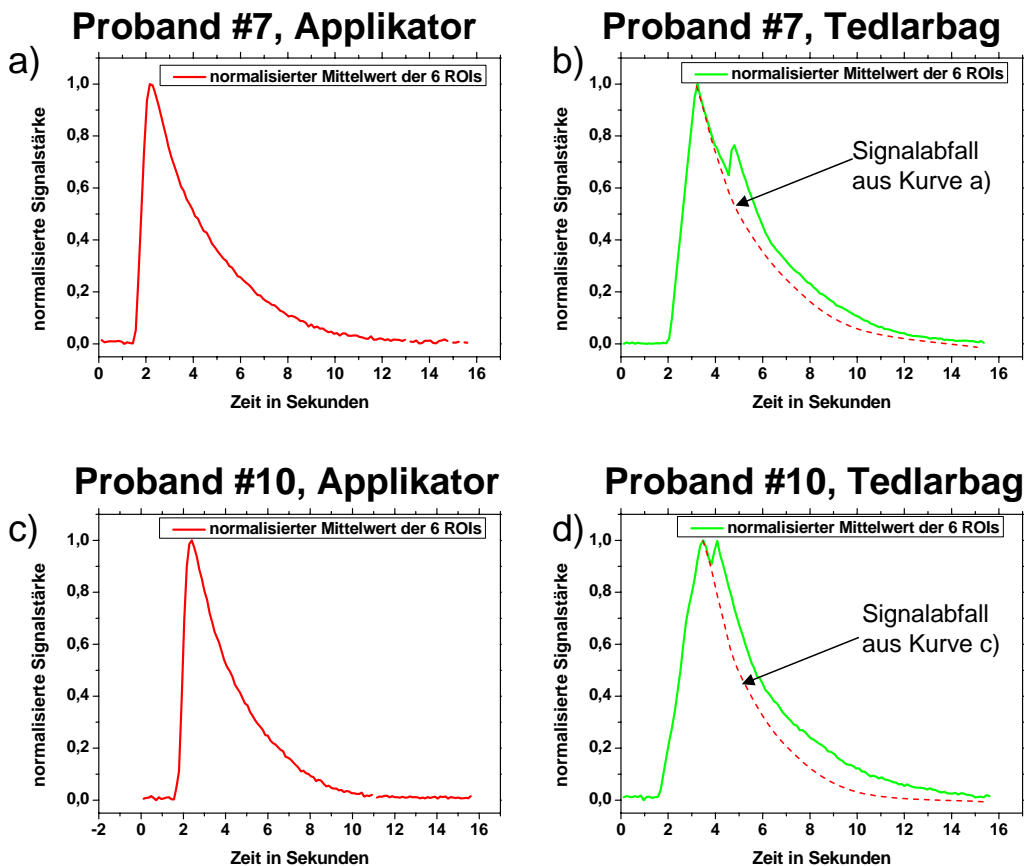


Abbildung 9.33: Mittleres Signal über die Lunge

Dargestellt ist das über 6 ROIs gemittelte und anschließend normalisierte Signal im zeitlichen Verlauf, exemplarisch an Proband #7 a) und b) sowie Proband # 10 c) und d). Links, in a) und c) erfolgte die Verabreichung mittels Applikator. Rechts, bei b) und d) mittels Tedlarbag, wobei es zu der Ausbildung eines Doppelpeaks kommt. Der Signalabfall vor dem 2. Peak zeigt dabei gleiches Abklingverhalten wie in a) und c). Zum direkten Vergleich ist der Kurvenverlauf des Signalabfalls bei Verwendung des Applikators als gestrichelte Linie eingezeichnet. Der zusätzliche Signalanstieg deutet auf ein verzögertes Einströmen von „Frischgas“, d. h. von nicht depolarisiertem  $^3\text{He}$ , hin.

Beim Tedlarbag wird je nach Höhe der jeweiligen Doppelpeaks das 1. bzw. das 2. lokale Maximum verwendet, je nach dem welcher Wert im direkten Vergleich größer ist. Diese beiden Maxima sind jedoch zeitlich deutlich verschoben. Die gesamte Signalanstiegsdauer von 0 bis zum gewählten Maximum wird daher stark davon beeinflusst, ob der 1. bzw. 2. Peak verwendet wird. Denkbar wäre es daher auch, für die Normalisierung stets das lokale Maximum des 1. Peaks zu verwenden, da die zeitliche Verschiebung des 2. Peaks lediglich eine Verzögerung des Probanden darstellt (bis dieser nicht mehr durch den Schlauch des Tedlarbags inhaliert, sondern seine Einatmung mit Umgebungsluft fortsetzt). Allerdings spiegelt das dann nicht mehr den vollständigen Inhalationsprozess bis zur maximalen Einatmung wider. In der vorgestellten Analyse wurde daher immer das globale Maximum verwendet, unabhängig davon, ob dies der 1. oder 2. Peak ist.

Problematisch ist auch, dass dieser Signalabfall mit anschließendem erneutem Signalanstieg nicht in allen ROIs gleichzeitig erfolgt. Dies wird deutlich, wenn man die Signale in den einzelnen 6 ROIs direkt vergleicht. Die Lage der 6 ROIs wurde bereits in Abb. 9.32 vorgestellt. Zum direkten Vergleich wurden ausnahmsweise die Signalintensitäten der 6 ROIs einzeln normalisiert<sup>39</sup> und im Diagramm in Abb. 9.34 dargestellt. Dabei wurden beide Verabreichungsmethoden verwendet und die jeweilige Wiederholungsmessung ebenfalls betrachtet. Gezeigt sind die Kurvenverläufe exemplarisch bei Proband #10.

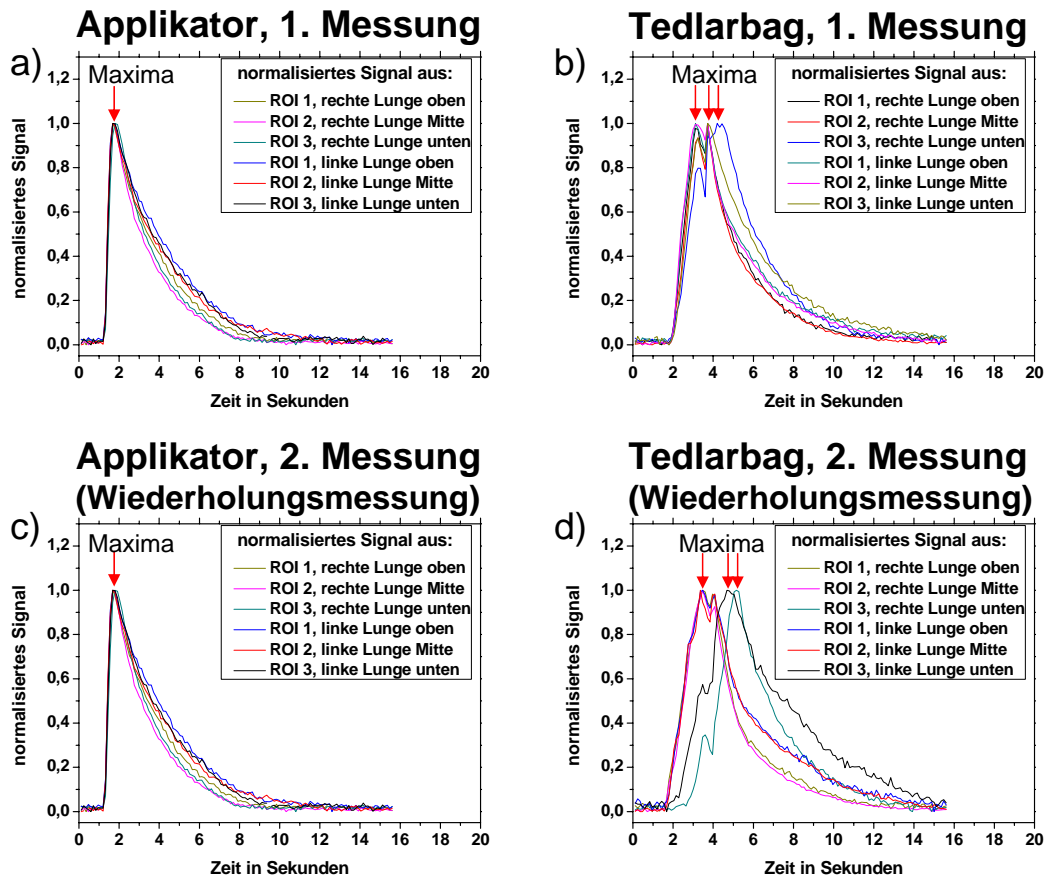


Abbildung 9.34: Signal in den 6 ROIs

Dargestellt ist die Signalverteilung in den 6 ROIs im zeitlichen Verlauf, exemplarisch an Proband #7. Links, in a) und c) erfolgte die Verabreichung mit Applikator, in b) und d) mit Tedlarbag, wobei es zur Ausbildung von Doppelpeaks in den einzelnen ROIs kommt. Die Position der Maxima ist dabei deutlich unterschiedlich. Beim Applikator fallen dagegen die Signalintensitätsmaxima der einzelnen ROIs zeitlich exakt zusammen. Die Position der Maxima ist jeweils durch rote Pfeile markiert.

<sup>39</sup>Ansonsten wurde zunächst das Signal über die 6 ROIs gemittelt und lediglich die über alle 6 ROIs gemittelte Signalintensität im Anschluss nach Gl. 9.32 normalisiert.

Beim Applikator stimmt der Signalanstieg im Kurvenverlauf innerhalb der 6 ROIs perfekt überein, und auch die Wiederholungsmessung hat die gleiche Kurvenverlaufsform. Einzig die zeitliche Dauer des Signalabfalls variiert und die Verteilung der Kurven ist dadurch leicht verbreitert, der relative zeitliche Unterschied der Breite beträgt dabei ca. 20 - 30 %. Beim Tedlarbag kommt es dagegen durch die Ausbildung des Doppelpeaks zu einer deutlichen Verschiebung der Signalintensitätsmaxima aus den verschiedenen ROIs. Die Maxima fallen nicht mehr zu einem Zeitpunkt zusammen, was in Abb. 9.34 b) und d) deutlich zu erkennen ist. Das Signalmaximum wird jedoch nach Gl. 9.32 für die Normalisierung des mittleren Signals verwendet. Dies erschwert die Interpretation der Normalisierung der Signalintensitäten: Wie bereits erwähnt, wäre es durchaus denkbar, nur das 1. lokale Maximum zu verwenden. Allerdings stellt sich dann die Frage, ob diese Regel für jedes ROI separat angewendet wird, oder nur für die über alle 6 ROIs gemittelte Signalintensität. Weiterhin wird dann nicht mehr die vollständige Inhalation berücksichtigt. Die Variation, ob der 1. oder 2. Peak das absolute Maximum darstellt, wirkt sich selbstverständlich auch auf die jeweilige berechnete Signalanstiegsdauer aus. Die Reproduzierbarkeit des MR-Parameters „rise-time“, der ein Maß für die Signalanstiegsdauer darstellt, wird dadurch erheblich reduziert, wie im Folgenden gezeigt wird. Zunächst möchte ich jedoch die Berechnung dieses Parameters vorstellen.

### 9.7.2 Berechnung der „rise-time“ Parameter

Als kennzeichnender Parameter für die Inhalation wird die Dauer des Einatmungsprozesses verwendet. Dieser kann mit verschiedenen Methoden charakterisiert werden. Eine Methode ist in [Leh03] diskutiert, dort wurde eine angepasste Fermi-Funktion angefitet. Die Fermi-Funktion wird üblicherweise verwendet, um näherungsweise die radiale Ladungsverteilung in Kernen zu beschreiben, [Pov93]. Die Ladungsdichte im Inneren der Kerne ist dabei nahezu konstant und fällt dann zum Rand hin über einen relativ großen Bereich hin ab. Die Fitroutine an die normalisierten Daten wurde hier mit dem Programm „Origin“ mittels Simplex-Funktion und dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus durchgeführt. Dieser Algorithmus, der die Methode der kleinsten Quadrate benutzt, wird in [Lev44], [Mar63] und [Mor77] ausführlich behandelt. Die angepasste Fermi-Funktion lässt sich folgendermaßen parametrisieren, siehe auch Abb. 9.35:

$$f_F(t) = \frac{a}{1 + e^{-c(t-b)}} + d, \quad (9.33)$$

dabei gibt  $a$  die Amplitude (nach der Normalisierung  $\approx 1$ ),  $b$  die Wendestelle (Zeitverschiebung entlang der Abszisse),  $c$  die Stärke des Signalanstiegs und  $d$  der Offset entlang der Ordinate. Dabei wurde der Fit im Zeitrahmen vom ersten Bild bis zum Maximalwert (nach Normalisierung  $y(t) = 1$ ) durchgeführt.

An der Wendestelle  $b$  ist gerade der halbe Signalabfall erfolgt. D. h. es gilt:

$$f_F(b) = \frac{a}{2} + d. \quad (9.34)$$

Für die 1. Ableitung an der Wendestelle gilt:  $\frac{d}{dt}f_F(b) = \frac{a \cdot c}{4}$  und für die 2. Ableitung an der Wendestelle gilt:  $\frac{d^2}{dt^2}f_F(b) = 0$ .

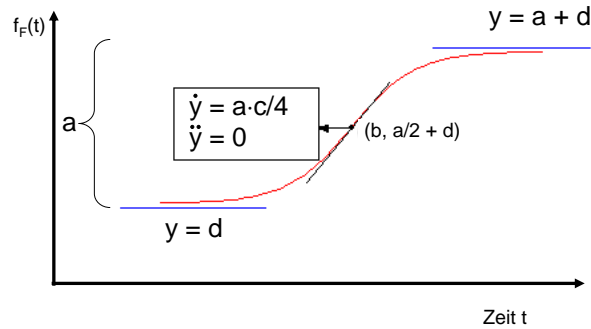


Abbildung 9.35: angepasste Fermi-Funktion

Dargestellt ist die angepasste Fermi-Fitfunktion mit den folgenden Parametern: Amplitude  $a$ , Wendestelle  $b$ , Signalanstiegsstärke  $c$  und Offset  $d$ .

In Abb. 9.36 ist der zeitlichen Verlauf der Signalintensität dargestellt, für die Verabreichung mit Applikator Abb. 9.36 a) und mit Tedlarbag Abb. 9.36 b). Die Signalintensität wurde jeweils aus den 6 ROIs gemittelt und im Anschluss Gl. 9.32 normalisiert, d. h. auf den Wertebereich  $[0, 1]$  abgebildet.

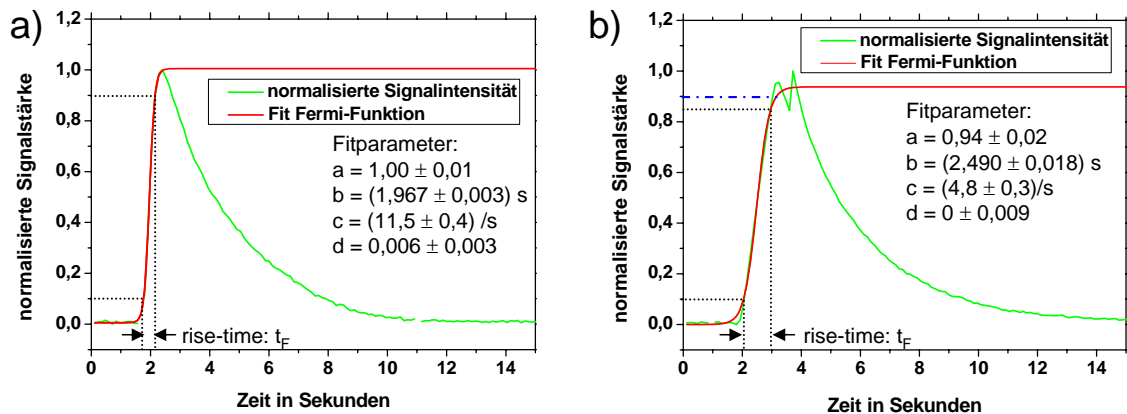


Abbildung 9.36: Anfitte der angepassten Fermi-Funktion

Dargestellt ist die aus den 6 ROIs gemittelte und anschließend nach Gl. 9.32 normalisierte Signalintensität in a) bei Verabreichung mit Applikator in b) mittels Tedlarbag. In b) ist der für die Verabreichung mit Tedlarbag typische Doppelpik zu sehen. An beide Kurven ist die angepasste Fermi-Funktion ( $f_F(t) = \frac{a}{1 + e^{-c(t-b)}} + d$ ) mit den folgenden Parametern: Amplitude  $a$ , Wendestelle  $b$ , Signalanstiegsstärke  $c$  und Offset  $d$ . Die „rise-time“ ist als die Zeitdauer definiert, in der die angepasste Fermifunktion von 10 % des Maximalwertes auf 90 % ansteigt. Für den Tedlarbag stimmen die Maximalwerte der normalisierten Funktion und der angepassten Fermi-Funktion nicht überein. Dies führt auch zu Diskrepanzen bei der 90 %-Marke: 90 % des Maximalwertes der angepassten Fermi-Funktion sind durch die schwarze gepunktete Linie dargestellt, während 90 % des Maximalwertes der normalisierten Funktion durch die blaue gestrichelte Linie gekennzeichnet werden. Der Doppelpik und seine negative Auswirkung auf die gefittete Amplitude der Fermi-Funktion führt daher zu Schwankungen bei der Bestimmung der „rise-time“  $t_F$  nach dieser Methode.

Bei der Verabreichung mit Tedlarbag ist der dafür typische Doppelpeak sichtbar. Es wurde dann die angepasste Fermi-Funktion (aus Gl. 9.33) angefitet. Diese ist mit den berechneten Fitparametern ebenfalls in Abb. 9.36 dargestellt. In dieser Abbildung wird die Problematik des Doppelpeaks beim Tedlarbag deutlich: In Abb. 9.36 a) (Applikator) stimmt die Amplitude  $a$  der gefitteten Kurve sehr gut mit 1 überein, wie dies nach der Normalisierung (d. h. Projektion auf den Wertebereich  $[0, 1]$ ) auch zu erwarten ist. Beim Tedlarbag treten jedoch aufgrund des Doppelpeaks Abweichungen auf. So wird in dem in Abb. 9.36 b) gezeigten Fit an die Messdaten des Tedlarbags nur eine Amplitude von  $a = 0,94$  erreicht. Der Maximalwert der angepassten Fermi-Funktion liegt somit 6 % niedriger als der globale Maximalwert der Signalintensitäten aus den Messdaten.

Die „rise-time“ der dynamischen  ${}^3\text{He}$ -MRT wurde in der Vergangenheit nach der Methode von F. Lehmann aus der gefitteten angepassten Fermi-Funktion berechnet. Dies geschieht in Analogie zu der in der Kernphysik verwendeten „Hautdicke“. Nach [Pov93] ist die „Hautdicke“ eines Kernes als die Schichtdicke definiert, „innerhalb derer die Ladungsdichte von 90 % auf 10 % des Maximalwerts absinkt“. Auf die „rise-time“ übertragen bedeutet dies, dass die „rise-time“  $t_F$  die Zeitdauer definiert, in der die Signalstärke (der angepassten Fermi-Funktion) von 10 % des Maximalwertes auf 90 % ansteigt [Leh03]. Die beiden zugehörigen Werte auf der Abszisse wurden dann aus der angepassten Fermi-Funktion wie folgt berechnet:

$$0,1 \cdot a = f_F(t_{min}) = \frac{a}{1 + e^{-c(t_{min}-b)}} + d \quad (9.35)$$

$$0,9 \cdot a = f_F(t_{max}) = \frac{a}{1 + e^{-c(t_{max}-b)}} + d. \quad (9.36)$$

Dabei bezeichnet  $t_{min}$  den Zeitpunkt, in dem die angepasste Fermi-Funktion 10 % ihrer Amplitude  $a$  erreicht, bei  $t_{max}$  werden 90 % der Amplitude erreicht. Für die beiden Werte auf der Abszisse ergibt sich folglich:

$$t_{min} = b - \frac{1}{c} \cdot \ln \left( \frac{a}{0,1 \cdot a - d} - 1 \right) \quad \text{sowie} \quad (9.37)$$

$$t_{max} = b - \frac{1}{c} \cdot \ln \left( \frac{a}{0,9 \cdot a - d} - 1 \right). \quad (9.38)$$

Die Dauer des Signalanstiegs ergibt sich als Differenz:

$$t_F = t_{max} - t_{min} = \frac{1}{c} \left( \ln \left( \frac{a}{0,9 \cdot a - d} - 1 \right) - \ln \left( \frac{a}{0,1 \cdot a - d} - 1 \right) \right). \quad (9.39)$$

Näherungsweise ist die „rise-time“ mit  $a \approx 1$  und  $d \approx 0$  nur noch von der Signalanstiegsstärke  $c$  abhängig:

$$t_F = \frac{1}{c} \left( \ln \left( \frac{1}{0,9} - 1 \right) - \ln \left( \frac{1}{0,1} - 1 \right) \right) = \frac{1}{c} \cdot \left( \ln 9 - \ln \frac{1}{9} \right) = \frac{2}{c} \cdot \ln 9. \quad (9.40)$$

Dass die zeitliche Signalanstiegsdauer vor allem von dessen Anstiegsstärke abhängt, entspricht dabei den physiologischen Erwartungen.

Für die Berechnung der „rise-time“ Werte für alle MR-Aufnahmen wurden jedoch alle Fitparameter (Amplitude  $a$ , Wendestelle  $b$ , Signalanstiegsstärke  $c$  und Offset  $d$ ) berücksichtigt und Gl. 9.39 verwendet.



Die berechneten „rise-time“  $t_F$  sind in Tabelle 9.6 dargestellt. Man sieht, dass die Werte bei Verwendung des Tedlarbags deutlich größer sind als bei Verabreichung durch den Applikator. Dies liegt an dem geringen Schlauchdurchmesser des Tedlarbags. Durch diesen unnatürlich hohen Atemwiderstand wird die Einatmung stark behindert und die Signalanstiegsstärke damit deutlich reduziert. Nach Gl. 9.39 führt dies zu den erhöhten „rise-time“-Werten  $t_F$  und einer verlängerten Einatemdauer.

Proband	„rise-time“ $t_{\text{Fermi}}$ in s			
	Applikator		Tedlarbag	
	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2
1	0,375	0,316	0,849	0,883
2	0,490	0,347	0,936	0,971
3	0,906	0,333	1,033	0,701
4	0,404	0,373	1,952	1,411
5	0,420	0,353	0,721	1,355
6	0,575	0,536	0,864	1,327
7	0,448	0,627	1,074	0,981
8	0,380	0,370	1,576	1,026
9	0,246	0,294	1,469	1,792
10	0,382	0,269	0,922	1,557

Tabelle 9.6: Berechnung der  $t_F$ -Werte

*Dargestellt sind die aus der angepassten Fermi-Funktion berechneten „rise-time“-Werte  $t_F$  für die einzelnen Messungen der Probanden: Diese berechnen sich aus der Dauer des Signalanstiegs der angepassten Fermi-Funktion von 10 % - 90 % des Maximalwertes. Es zeigen sich für Verabreichung mittels Tedlarbag deutlich höhere Werte.*

Beim Applikator stimmt die angepasste Fermi-Funktion stets hervorragend mit dem gemessenen Kurvenverlauf überein, wie Abb. 9.36 exemplarisch zeigt. Es macht daher beim Applikator keinen Unterschied, ob 10 % bzw. 90 % des Maximalwertes der Signalintensität oder des Fits verwendet werden. Beim Tedlarbag stimmen diese Werte dagegen nicht exakt überein. Zur Berechnung wurden jedoch gemäß Definition 10 % bzw. 90 % der Fitamplitude verwendet. Die Doppelpeaks treten insbesondere in dem Bereich von 80 - 95 % der Signalstärke auf und fallen somit genau in den sensitiven Bereich der 90 %-Marke. Dies führt zu stärkeren Schwankungen der Zeiten, wie die graphische Darstellung der Werte in Abb. 9.37 a) sowie die Verteilung im Boxplot, Abb. 9.37 b), deutlich macht. Die Fehlerbalken wurden zur besseren Übersicht hier nicht eingetragen. Die Fehler werden jedoch im nächsten Abschnitt bei einem direkten Vergleich mit einer weiteren Methode zur Beurteilung der Signalanstiegsdauer noch vorgestellt und diskutiert. Während beim Applikator in Abb. 9.37 b) ein schmaler Boxplot sichtbar und nur bei einem einzigen Probanden ein Ausreißerwert festzustellen ist (bei dieser Aufnahme wurde vom Proband nicht gemäß der Atemkommandogabe mit maximaler Inspirationsstärke eingeatmet), ist die Streuung der Werte bei Verabreichung mittels Tedlarbag erheblich größer. Gemäß den beschriebenen statistischen Methoden in Kap. 9.3 wurde die mediane Variabilität berechnet (vollständige statistische Analyse des Parameters  $t_F$ , siehe Anhang A.3.7): Diese betrug für den Applikator 17,4 %, beim Tedlarbag dagegen 35,2 %. Ursache für diese starken Schwankungen sind vor allem die Doppelpeaks im Bereich von 80 - 95 % des Maximalwertes.

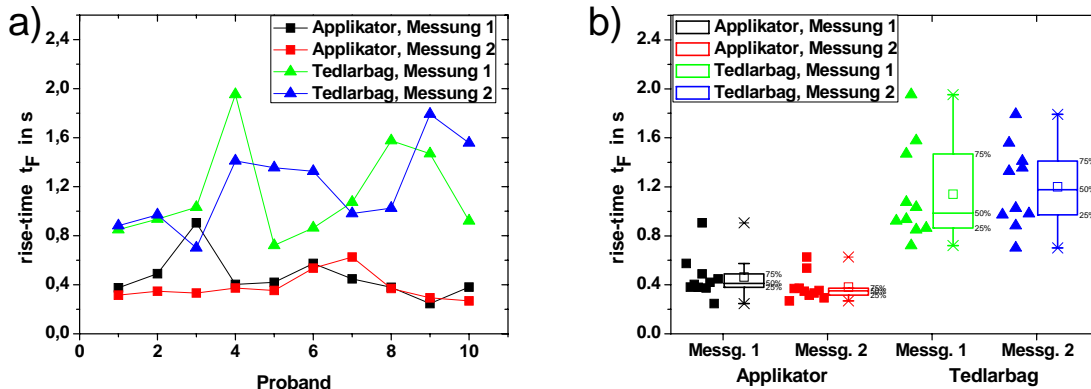


Abbildung 9.37: Verteilung „rise-time“-Werte

Dargestellt sind die berechneten „rise-time“-Werte  $t_F$  für beide Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag). Es wurde zusätzlich zwischen 1. und 2. Messung unterschieden. Die „rise-time“  $t_F$  berechnet sich aus der Dauer des Signalanstiegs der angepassten Fermi-Funktion von 10 % - 90 % des Maximalwertes der gefitteten angepassten Fermi-Funktion. Beim Tedlarbag werden durch den geringeren Schlauchdurchmesser (erhöhter Atemwiderstand) signifikant höhere Werte gemessen, die zudem deutlich stärker schwanken.

Aus diesem Grunde möchte ich eine neue Definition der „rise-time“ einführen und betrachten. Um weniger störenden Einfluss der Doppelpeaks bei der Tedlarbagmethode zu erhalten, wurde der Signalanstieg nur im Bereich von 25 - 75 % des Maximalwertes betrachtet, in dem typischerweise keine Doppelpeaks fallen. Weiterhin wurde direkt das normalisierte Signal verwendet und nicht der Fit der angepassten Fermi-Funktion. Ein Beispiel dieser Analyse ist in Abb. 9.38 dargestellt.

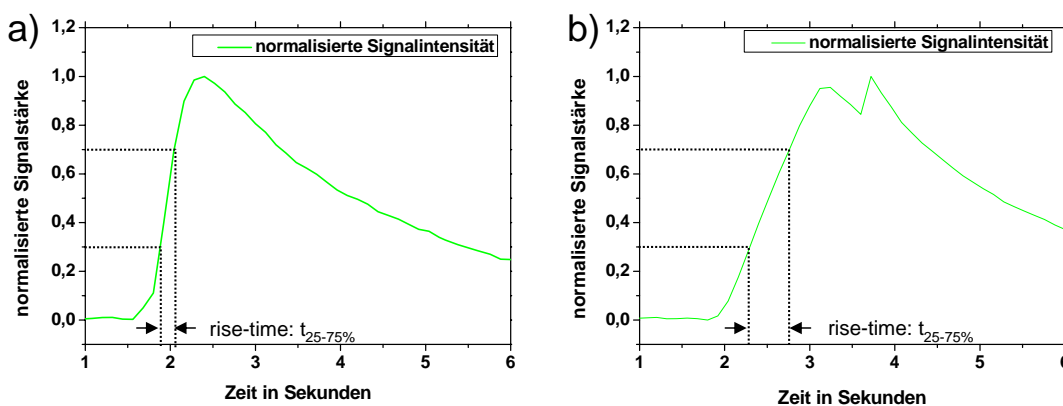


Abbildung 9.38: Berechnung der „rise-time“ nach neuer Definition von 25 - 75 % des Maximalwertes

Dargestellt ist die aus den 6 ROIs gemittelte und anschließend nach Gl. 9.32 normalisierte Signalintensität in a) bei Verabreichung mit Applikator in b) mittels Tedlarbag. In b) ist der für die Verabreichung mit Tedlarbag typische Doppelpeak zu sehen. Für beide Kurven wurde die jeweilige zeitliche Dauer ermittelt, in der die Signalintensität von 25 % des Maximalwertes auf 75 % ansteigt. Der Doppelpeak fällt bei dieser „rise-time“-Definition weniger stark ins Gewicht, was die Reproduzierbarkeit erhöht.

In Tabelle 9.7 sind die auf diese Weise ermittelten „rise-time“-Werte  $t_{25 - 75 \%}$  dargestellt. Es zeigt sich, dass diese deutlich niedriger ausfallen als die Werte die sich aus der herkömmlichen Definition der „rise-time“ ergeben. Dies liegt darin begründet, dass eine geringere Signalanstiegsspanne von 25 - 75 % betrachtet wird, im direkten Vergleich zur vorherigen Betrachtung mit 10 - 90 % des Maximalwertes. In Abb. 9.39 a) sind die Werte graphisch aufgetragen (Eine Auftragung in Boxplotdarstellung wurde im Anhang beigefügt, siehe Abb. fig:dynwerte10 f)).

Proband	„rise-time“ $t_{25 - 75 \%}$ in s			
	Applikator		Tedlarbag	
	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2
1	0,181	0,211	0,500	0,549
2	0,272	0,201	0,458	0,474
3	0,257	0,173	0,526	0,379
4	0,224	0,217	0,910	0,633
5	0,239	0,203	0,426	0,840
6	0,304	0,286	0,519	0,524
7	0,244	0,370	0,568	0,571
8	0,212	0,210	0,726	0,519
9	0,142	0,160	0,806	0,907
10	0,213	0,160	0,580	0,794

Tabelle 9.7: Berechnung der  $t_{25 - 75 \%}$ -Werte

*Dargestellt sind die aus 25 - 75 % des Signalanstiegs berechneten „rise-time“-Werte  $t_{25 - 75 \%}$  für die einzelnen Messungen der Probanden.*

Die Schwankung der Werte ist auch hier beim direkten Vergleich von Tedlarbag zu Applikator noch deutlich größer allerdings etwas geringer als bei der herkömmlichen Bestimmung der „rise-time“ aus der angepassten Fermi-Funktion. Der störende Einfluss des Doppelpеaks konnte durch Reduzierung der betrachteten Signalanstiegsspanne gemindert werden. Dieses Verfahren ist erheblich stabiler gegenüber leichten Signalverformungen, wie sie bei Verabreichung mittels Tedlarbag auftreten. Dies führt daher zu zuverlässigeren Ergebnissen, so sind auch die berechneten Fehler dieser neuen Definition deutlich kleiner, wie in Abb. 9.40 beim direkten Vergleich der „rise-time“-Werte und zugehörigen Fehler bei Ermittlung durch die beiden Definitionen mit unterschiedlicher Signalanstiegsspanne.

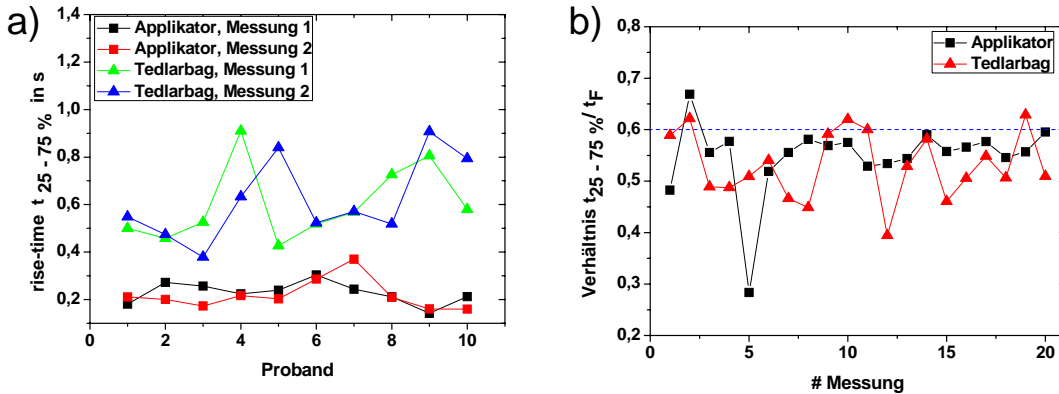


Abbildung 9.39: Verteilung der „rise-time“-Werte nach „neuer“ Definition (25 - 75 % des Signalanstiegs) und Vergleich mit herkömmlicher Methode

Dargestellt sind in a) die berechneten „rise-time“-Werte  $t_{25-75\%}$  für beide Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag). Es wurde zusätzlich zwischen 1. und 2. Messung unterschieden. Die „rise-time“  $t_{25-75\%}$  berechnet sich aus der Dauer des Signalanstiegs von 25 - 75 % des Maximalwertes. Beim Tedlarbag werden auch hier durch den geringeren Schlauchdurchmesser (erhöhter Atemwiderstand) signifikant höhere Werte gemessen, die noch immer deutlich schwanken. Allerdings sind diese Schwankungen etwas schwächer als bei Berechnung durch die angepasste Fermi-Funktion mit Berücksichtigung von 10 - 90 % des Signals. Werden die ermittelten „rise-time“-Zeiten aus beiden Definitionen direkt miteinander verglichen, wie in Abb. b), so wird im Mittel annähernd das erwartete Verhältnis von  $\frac{(75-25)\%}{(90-10)\%} = 0,6$  erreicht.

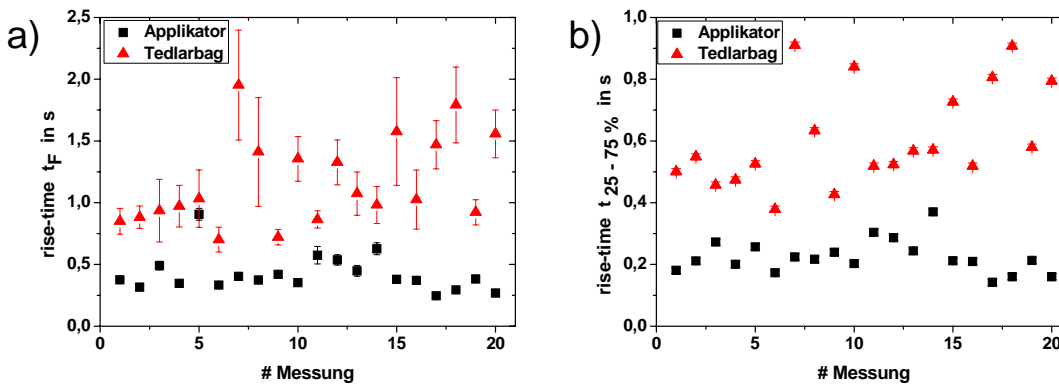


Abbildung 9.40: Verteilung „rise-time“-Werte mit zugehörigem Fehler

Dargestellt ist die Verteilung der verschiedenen Definitionen der „rise-time“-Werten in a) wurde die „rise-time“  $t_F$  als die Zeitspanne definiert, in der das Signal der angepassten Fermi-Funktion von 10 % des Maximalwertes auf 90 % ansteigt. Es ergibt sich insbesondere für den Tedlarbag teilweise eine große Unsicherheit der Messwerte. Diese beruhen auf der Komplikation durch den Doppelpeak beim Anfitten der angepassten Fermi-Funktion. In b) wurde die „rise-time“  $t_{25-75\%}$  als die Zeitdauer definiert, in der die normalisierte Signalintensität von 25 % des Maximalsignals auf 75 % ansteigt. Die Fehlerbalken und Messunsicherheit sind hier meist kleiner als die Punkte der Grafik, die Zuverlässigkeit der Ergebnisse ist hier somit deutlich größer.

Die Reduktion der betrachteten Signalanstiegsspanne führt auch dazu, dass generell kleinere „rise-time“-Werte ermittelt werden. Trägt man das Verhältnis der „rise-time“-Werte aus den beiden verschiedenen Definitionen graphisch auf, siehe Abb. 9.39 b), so wird im Mittel annähernd das erwartete Verhältnis von  $\frac{(75-25)\%}{(90-10)\%} = 0,6$  erreicht. Dass dieser Wert nur annähernd erreicht wird, liegt daran, dass der Signalanstieg während der Inhalation auch nur annähernd linear ist. Insbesondere fällt der Volumenfluss zu Beginn und Ende der Inhalation etwas geringer aus (vgl. Abb. 9.38), was die Steigung an diesen Stellen reduziert. Auch für diese Definition der „rise-time“ wurde eine vollständige statistische Analyse durchgeführt, siehe Anhang A.3.7. Dabei konnte mit Hilfe der neuen Definition der „rise-time“ die mediane Variabilität insbesondere für die Verabreichung mit dem Tedlarbag deutlich reduziert werden: Sie beträgt für den Applikator 15,9 % (im Vergleich zu 17,4 % bei herkömmlicher Bestimmung mittels angepasster Fermi-Funktion); für den Tedlarbag 21,5 % (im Vergleich zu 35,2 % bei herkömmlicher Bestimmung mittels angepasster Fermi-Funktion). Insbesondere bei Verwendung des Tedlarbags eignet sich für zukünftige Studien die Auswertung der „rise-time“ gemäß der neuen Definition, d. h. die Betrachtung der verkürzten Signalanstiegsspanne von 25 - 75 % des Maximalwertes.

### 9.7.3 Berechnung der Differenzzeit

Eine völlig andere Betrachtungsweise des zeitlichen Verlaufes kann gewonnen werden, wenn zusätzlich der Signalverlauf in der Trachea berücksichtigt wird. Denn generell ist bei der Analyse zu beachten, dass die Startzeit der MR-Aufnahme zeitlich völlig unabhängig vom Startzeitpunkt der Inhalation des  $^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolus ist. So wird zunächst die MR-Aufnahme gestartet und der Proband erst danach zum maximalen Einatmen aufgefordert, um den vollständigen Inhalationsprozess aufzuzeichnen. Betrachtet man nun den Zeitpunkt, in dem gerade die Hälfte des Maximalsignals erreicht wird (dies entspricht der Wendestelle, d. h. der Zeitverschiebung  $b$ , entlang der Abszisse bei Verwendung der angepassten Fermi-Funktion), so ist dieser Wert alleine nicht aussagekräftig. Denn dieser hängt selbstverständlich stark von der zeitlichen Differenz des Startzeitpunkt der MR-Aufnahme im Vergleich zum Start der  $^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Inhalation ab. Um diesen quasi willkürlichen Startzeitpunkt der Messung herauszurechnen, wird zusätzlich der Signalanstieg in der Trachea analysiert, siehe Abb. 9.41. Um eine für alle Probanden vergleichbare Position in der Trachea festzulegen, wurde dieser Signalanstieg an der Carina bestimmt. Der Zeitpunkt, an dem 50 % der maximalen Signalintensität innerhalb der Trachea erreicht ist, wird als Referenzzeit verwendet und der zeitliche Abstand zum Wendepunkt  $b$  bestimmt<sup>40</sup>. Diese Zeit kennzeichnet die Dauer von der Ausbreitung des Gases von der Trachea ins Lungenparenchym und wird hier als Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  definiert:

$$t_{\text{Diff}} = b - t_{\text{Trachea}50}. \quad (9.41)$$

<sup>40</sup>Der Punkt  $b$  kann dabei als Fitparameter der angepassten Fermi-Funktion ermittelt werden. Alternativ kann dieser Wert ohne Verwendung der Fermi-Funktion bestimmt werden: Dazu wird der Zeitpunkt verwendet, an dem gerade 50 % des Maximalsignals erreicht werden.

Die Methode zur Berechnung der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  ist exemplarisch in Abb. 9.41 gezeigt. Auch hier macht sich der erhöhte Atemwiderstand des Tedlarbags bemerkbar: So werden auch bei dieser Darstellung bei Verwendung des Tedlarbags deutlich größere Differenzzeiten  $t_{\text{Diff}}$  berechnet. Während beim Applikator das  ${}^3\text{He}$  innerhalb der Trachea schnell von der nachströmenden Umgebungsluft in die Lunge gespült wird, verweilt der  ${}^3\text{He}$ -Bolus weiterhin bei Verwendung des Tedlarbags signifikant länger innerhalb der Trachea. Dies wird durch die erhebliche Verbreiterung des entsprechenden Peaks deutlich, siehe Abb. 9.41 b).

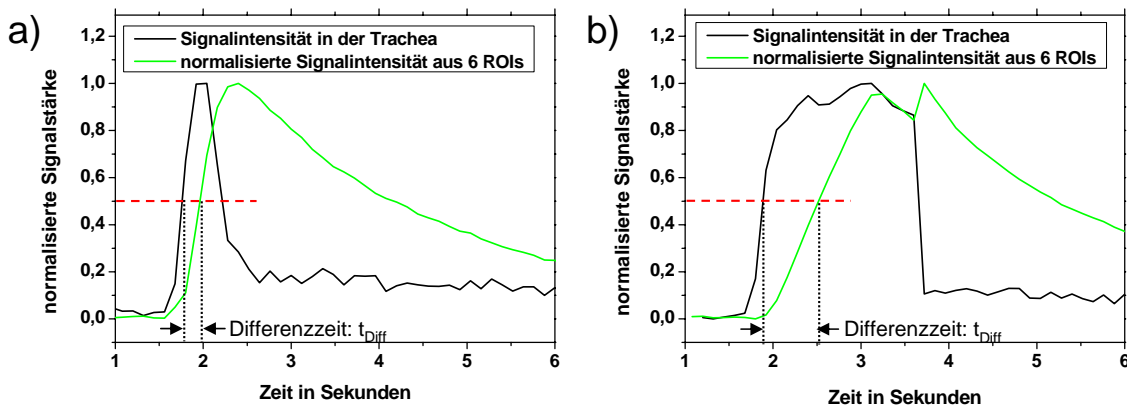


Abbildung 9.41: Methode zur Berechnung der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$

Dargestellt ist die über 6 ROIs gemittelte und anschließend normalisierte Signalintensität sowie die normalisierte Signalintensität aus der Trachea (dieses ROI ist in Höhe der Carina (= Luftröhrengabelung) positioniert). Es wird dann für beide Kurven die Zeit bestimmt, bei welcher 50 % des Maximalwertes erreicht werden. Durch Subtrahieren erhält man die Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$ . Abbildung a) zeigt die Berechnung exemplarisch bei Verabreichung des  ${}^3\text{He}$ -Bolus mit Applikator, in b) wurde ein Tedlarbag verwendet. Auch hier zeigt der Tedlarbag deutlich längere Differenzzeiten. Zudem verweilt der  ${}^3\text{He}$ -Bolus bei Verwendung des Tedlarbags signifikant länger innerhalb der Trachea, was durch die erhebliche Verbreiterung des entsprechenden Peaks deutlich wird. Beim Applikator wird das  ${}^3\text{He}$  dagegen schnell von der nachströmenden Umgebungsluft in die Lunge gespült.

Die Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  wurde dann für alle dynamischen MR-Aufnahmen berechnet. Die Verteilung der Differenzzeiten zeigt dabei vollständig analoges Verhalten wie die Verteilung der „rise-time“-Werte. Aus diesem Grund ist die Tabelle A.8 sowie die graphische Darstellung der Daten, Abb. A.11 a), im Anhang eingefügt. So sind auch hier bei Verwendung des Tedlarbags die berechneten Werte deutlich größer, und diese weisen größere Schwankungen auf als bei Verwendung des Applikators. Im Folgenden möchte ich den direkten Vergleich der berechneten Differenzzeit mit der jeweiligen bestimmten „rise-time“ aus beiden Definitionen betrachten. Dazu wurde jeweils das Verhältnis  $\frac{t_{\text{Diff}}}{t_{25-75\%}}$  sowie  $\frac{t_{\text{Diff}}}{t_F}$  gebildet und in Abb. 9.42 graphisch aufgetragen.

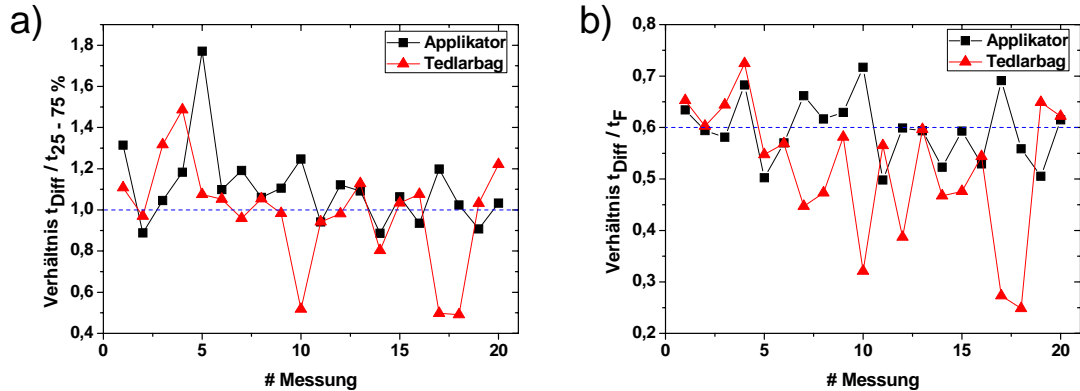


Abbildung 9.42: Vergleich der berechneten Differenzzeit mit der „rise-time“  
 Dargestellt ist der direkte Vergleich der berechneten Differenzzeit mit der jeweiligen bestimmten „rise-time“ aus beiden Definitionen. Dazu wurde jeweils das Verhältnis  $\frac{t_{Diff}}{t_{25-75\%}}$  sowie  $\frac{t_{Diff}}{t_F}$  gebildet. Das Ergebnis spiegelt das Verhältnis der beobachteten Signalanstiegsspannen wider: So wird in a) beim Verhältnis  $\frac{t_{Diff}}{t_{25-75\%}}$  im Mittel der Wert 1 erreicht; dagegen beim Verhältnis  $\frac{t_{Diff}}{t_F}$  der Wert  $\frac{50\%}{(90-10)\%} = 0,6$ .

Dabei bezeichnet  $t_{25-75\%}$  die Zeitdauer, in der die normalisierte Signalintensität von 25 % des Maximalwertes auf 75 % ansteigt. Die beobachtete Signalanstiegsspanne liegt somit bei  $75\% - 25\% = 50\%$  und ist somit genauso groß wie die beobachtete Signalanstiegsspanne der Differenzzeit. Es wird somit beim Verhältnis  $\frac{t_{Diff}}{t_{25-75\%}}$  im Mittel der Wert 1 erreicht, siehe Abb. 9.42 a). Bei der „rise-time“  $t_F$  wird dagegen der Signalanstieg von 10 % des Maximalwertes der angepassten Fermi-Funktion auf 90 % beobachtet. Als Verhältnis ergibt sich somit im Mittel  $\frac{t_{Diff}}{t_F} = \frac{50\%}{(90-10)\%} = 0,6$ . Mit einer medianen Variabilität von 15,2 % bei Verabreichung mittels Applikator und 21,1 % bei Verwendung des Tedlarbags (vollständige statistische Analyse siehe Anhang) stellt die Differenzzeit  $t_{Diff}$  eine vielversprechende Alternative zu den beiden definierten „rise-time“-Parametern  $t_F$  und  $t_{25-75\%}$  dar. Bevor ich jedoch ein abschließendes Fazit zur dynamischen Bildgebung und den berechneten MR-Parametern gebe, möchte ich noch kurz deren Zusammenhang mit den analysierten Atemflusskurven (= Spirometerdaten) aufzeigen.

#### 9.7.4 Korrelation „rise-time“ und Differenzzeit zu den gemessenen Spirometerdaten beim Applikator

Die Verwendung des Applikators bietet weiterhin den Vorteil, dass zusätzliche Informationen über den Atemfluss durch die Spirometrie zur Verfügung stehen. So kann hiermit der Signalanstieg in der Lunge in Korrelation mit dem eingeatmeten  $^3\vec{\text{He}}$  betrachtet werden. Da das gesamte in der Lunge befindliche  $^3\vec{\text{He}}$  zum MR-Signal beiträgt, ist dieses proportional zum integrierten  $^3\vec{\text{He}}$ -Fluss. In Abb. 9.43 ist exemplarisch der integrierte  $^3\vec{\text{He}}$ -Fluss im zeitlichen Verlauf mit dem MR-Signal dargestellt. Bei allen Messungen findet sich eine hervorragende Korrelation zwischen den entsprechenden Datensätzen.

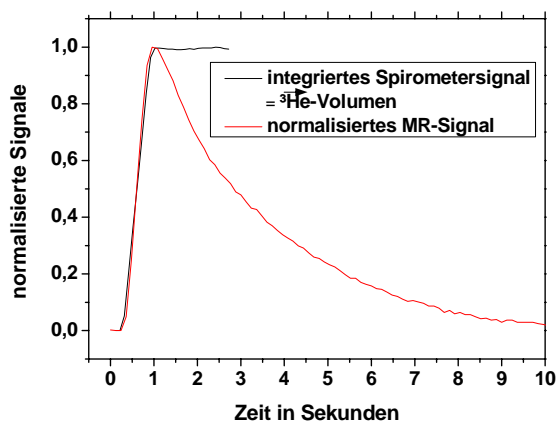


Abbildung 9.43: Vergleich Spirometerdaten mit MR-Aufnahmen bei Verwendung des Applikators

Dargestellt ist das normalisierte, integrierte Spirometersignal im Vergleich zum normalisierten, über 6 ROIs gemittelten MR-Signal. Es zeigt sich eine hervorragende Übereinstimmung des zeitlichen Verlaufs beider Kurven. Diese Übereinstimmung beruht gemäß Gl. 3.16 auf der Abhängigkeit der MR-Signalstärke von der Größe der Magnetisierung, d. h. der Menge an  $^3\text{He}$  innerhalb der Lunge.

Analog zur Definition der „rise-time“ lässt sich auch für die Spirometerdaten der Anstieg von 25 % - 75 % der Maximalintensität bestimmen. Eine Gegenüberstellung der ermittelten „rise-time“ Zeiten  $t_F$ ,  $t_{25 - 75\%}$  bzw. der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  mit den berechneten Anstiegsdauer aus den Spirometersignalen ist im Anhang in Tabelle A.12 gezeigt. Trägt man die ermittelten „rise-time-Werte“ der Spirometerdaten gegen die „rise-time“ Parameter (der verschiedenen Bestimmungsmethoden) in einem Diagramm auf, siehe Abb. 9.44, so bewegen sich diese gut im Bereich der durch Bildgebung ermittelten „rise-time“-Werte  $t_F$  bzw.  $t_{25 - 75\%}$  sowie der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$ .

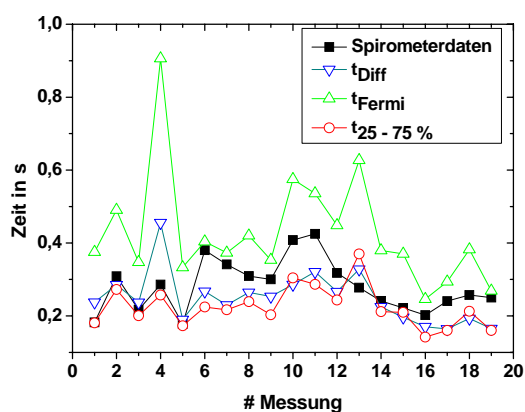


Abbildung 9.44: Vergleich der Spirometerdaten mit berechneter „rise-time“-Werten  
Dargestellt sind die ausgewerteten Spirometerdaten, verglichen mit den berechneten Varianten der „rise-time“-Werte  $t_F$  bzw.  $t_{25 - 75\%}$  sowie der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$ .



### 9.7.5 Direkter Wertevergleich von Applikator und Tedlarbag

Insgesamt lässt sich feststellen: Neben einer verbesserten Reproduzierbarkeit der „rise-time“-Parameter sind mit dem Applikator höhere und somit physiologischere Atemflüsse möglich. Um dies direkt miteinander zu vergleichen, habe ich zunächst die erreichten „rise-time“-Werte beider Messungen für jede Verabreichungsmethode gemittelt. Trägt man diese Mittelwerte in ein Diagramm auf, so zeigt sich die Verteilung aus Abb. 9.45. In Tabelle 9.8 sind die statistischen Ergebnisse zur Verteilung dieser Verhältnisse dargestellt.

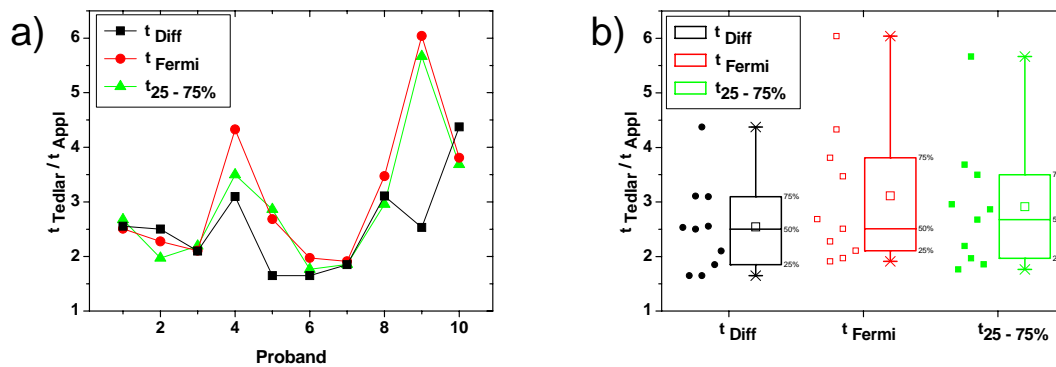


Abbildung 9.45: Verhältnis „rise-time“-Werte Tedlarbag zu Applikator  
Dargestellt ist das Verhältnis der „rise-time“-Werte aus Tedlarbag zu Applikator.

„rise-time“	Median	Mittelwert	Standardabw. $\sigma$
Verhältnis der $t_{25-75\%}$	2,77	2,91	1,17
Verhältnis der $t_{\text{Fermi}}$	2,60	3,11	1,32
Verhältnis der $t_{\text{Diff}}$	2,52	2,54	0,83

Tabelle 9.8: Verhältnis der „rise-time“-Werte Tedlarbag zu Applikator  
Dargestellt sind die statistischen Ergebnisse der Verhältnisse der „rise-time“-Werte Tedlarbag zu Applikator.

Man stellt fest, dass die „rise-time“-Werte des Tedlarbags im Mittel ca. 2,5 - 3 fach höhere Werte annehmen. Dies wird analog zur morphologischen Bildgebung hauptsächlich durch den (um Faktor 10) größeren Schlauchdurchmesser des Applikators verursacht. Durch den enormen Atemwiderstand des dünnen Tedlarbag-Schlauches wird die Einatmung stark behindert. Beim Applikator werden dagegen die in der Beatmungstechnik üblichen Schlauchdurchmesser verwendet. Somit wird beim Applikator die unphysiologische Verlangsamung der Einatmung im Vergleich zur Tedlarbag-Methode vollständig vermieden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen: Mit dem Applikator konnte in allen 4  $^3\text{He}$ -Methoden im Vergleich zum Tedlarbag eine höhere Reproduzierbarkeit erreicht werden. In der klinischen Studie konnte die Patienten- und Benutzersicherheit demonstriert werden. Der Applikator bietet eine benutzerfreundliche, zuverlässige Verabreichungsmethode mit hoher Reproduzierbarkeit des zur Inhalation bereitgestellten Volumens des  $^3\text{He}$ -Gasgemischs.

## Kapitel 10

# Zusammenfassung und Ausblick

Für ein umfassendes Verständnis der Lungenfunktion sowie pathologischer Erscheinungen ist die reproduzierbare Messung quantitativer MR-Parameter ein wichtiges Diagnoseverfahren. In vielen Publikationen wurde gezeigt, dass die funktionelle  $^3\vec{\text{He}}$ -MRT auf diesem Gebiet ein hohes diagnostisches Potential besitzt. Neben der pharmazeutischen Zulassung von  $^3\vec{\text{He}}$  als Arzneimittel<sup>1</sup> fehlte bislang ein medizinisch zertifiziertes Verabreichungsgerät, welches den gestiegenen Ansprüchen für follow-up-Studien genügt. Im Rahmen meiner Dissertation wurde daher gemäß dem Medizinproduktegesetz ein MR-kompatibles Verabreichungsgerät entwickelt, um Patienten hyperpolarisierte Gas-Boli ( $^3\text{He}$ ,  $^{129}\text{Xe}$ ) als Kontrastgas zur MRT der Lunge zu applizieren. Der erste Teil der Arbeit befasst sich mit der Konstruktion, Materialauswahl und Funktionsbeschreibung des Gerätes. Das Gerät ist in der Lage, Gase oder Gasmischungen (z. B. HP Gas + N<sub>2</sub>) in definierten Mengen und zu definierten Zeitpunkten während der Inspiration mit hoher Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit zu verabreichen, ohne dabei die MR-Qualität zu beeinträchtigen. Die Zeitreproduzierbarkeit beträgt dabei 0 ms bei sofortiger Verabreichung, das Volumen wird mit einer Genauigkeit von 2 - 4 % zur Inhalation bereitgestellt. Die Konzentrationsgenauigkeiten in Gasmischungen beträgt 3 - 6 %. Die momentane Polarisationserhaltung beträgt 77,3 % und kann bei Bedarf auf voraussichtlich 90 % maximiert werden. Aus Sicherheitsgründen sowie zur späteren Datenanalyse werden die Atemflusskurven der Patienten kontinuierlich angezeigt und aufgezeichnet. Ein Kolbenkompressor wurde als Pumpe integriert, um die gesamte in der Transportzelle gespeicherte  $^3\vec{\text{He}}$ -Menge bis auf ca. 100 mbar nutzen zu können. Weiterhin ist es möglich, die Polarisierung online zu bestimmen und das abgeatmete  $^3\text{He}$  zur späteren Rückgewinnung aufzufangen. Diese Auffangeffizienz konnte auf bis zu 80 - 85 % gesteigert werden. Die ersten MR-Aufnahmen von 10 gesunden Probanden wurden mit dem Verabreichungsgerät im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt. Die Beschreibung und Analyse dieser Studie sowie die Leistungsbewertung des Applikators bilden den zweiten Teil dieser Arbeit. Dabei wurden die aus den MR-Aufnahmen bestimmten MR-Parameter (Signal-Rausch-Verhältnis (*SNR*), Sauerstoffpartialdruck (*pO<sub>2</sub>*), Scheinbarer Diffusionskoeffizient (*ADC* = apparent diffusion coefficient) sowie die Anstiegszeit (rise-time)) analysiert und

---

<sup>1</sup>Bisher konnte zumindest jedoch eine Arzneimittelherstellungserlaubnis für klinische Studien erwirkt werden, nicht jedoch eine pharmazeutische Zulassung für die klinische Routine.

deren Reproduzierbarkeit untersucht. Bei den morphologischen Aufnahmen mit dem Applikator betrug die mediane Variabilität nur 6,5 %, während mit dem Tedlarbag 14,5 % erreicht wurden, beim Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  4,5 % im Vergleich zu 8,6 %. Beim ungewichteten bzw. gewichteten Scheinbaren Diffusionskoeffizienten  $ADC$  wurden mit Applikator 0,7 bzw. 0,8 % erreicht, mit der Tedlarbagmethode lag die mediane Variabilität bei 0,8 bzw. 1,0 %. Bei der rise-time konnte mit dem Applikator die mediane Variabilität mit Einführung einer neuen Definition und stabileren Bestimmungsmethode von 17,4 % auf 15,9 % gesenkt werden, beim Tedlarbag von 35,2 % auf 21,5 %. In allen vier MR-Methoden zeigt sich eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit bei der Applikation des  $^3\vec{He}$  mit dem Verabreichungsgerät anstelle eines Tedlarbag.

Um die Reproduzierbarkeit noch weiter zu steigern, ist es wünschenswert, den vom Verabreichungsgerät ausgesandten MR-Trigger in die MR-Sequenz des Tomographen zu implementieren. Auf diese Weise ist ein manueller Start nicht mehr erforderlich. Die Handhabung wird dadurch nicht nur reproduzierbarer, dies steigert auch die Benutzerfreundlichkeit weiter.

Es bleibt nun vor allem, eine Leistungsbewertung des Applikators an Patienten mit spezifischen Lungenerkrankungen durchzuführen (klinische Phase-II-Studie), um im Anschluss das Gerät zur medizinischen Zertifizierung an eine der benannten Stellen zu übergeben.

Mit steigenden  $^{129}Xe$ -Polarisationen des Mainzer Xenon-Polarisators kann dieses möglicherweise schon bald zur Bildgebung in der Radiologie der Mainzer Universitätsmedizin eingesetzt werden. Bisher konnten mit dem Applikator keine Experimente mit  $^{129}\vec{Xe}$  durchgeführt werden, obwohl dieses Gas bereits bei der Konstruktion des Gerätes berücksichtigt wurde. Die erreichbaren Polarisationen lagen jedoch mit  $\approx 5\%$  viel zu niedrig, um dies für die MR-Bildgebung nutzen zu können. Bei der Verabreichung in der Medizin muss auch die anästhetische Wirkung des  $^{129}Xe$  berücksichtigt werden.

Abschließend bleibt festzuhalten: Mit dem vorgestellten Applikator wurde ein leistungsstarkes Verabreichungsgerät gefertigt, welches nach der medizinischen Zertifizierung durch Benutzerfreundlichkeit und Patientensicherheit seinen Teil dazu beitragen kann, die  $^3\vec{He}$ -MRT in der klinischen Routine zu etablieren.

# Anhang A

## A.1 Anforderungen an den Applikator

Um den Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes Folge zu leisten, müssen die „grundlegenden Anforderungen“, § 7 MPG, erfüllt werden. Dazu kann auf „Harmonisierte Normen“, sowie auf „Gemeinsame Technische Spezifikationen“ zurückgegriffen werden, § 8 MPG. Die Norm ISO 14971 (europäische Fassung EN ISO 14971) regelt die Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Aktuell ist die Norm EN ISO 14971:2007 mit der europäischen Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte harmonisiert [Wik11c].

Es werden dabei verschiedene Risikoklassen unterschieden. Beim Applikator handelt es sich um ein nicht-invasives<sup>1</sup>, aktives<sup>2</sup> Medizinprodukt, welches die Atmung des Patienten beeinflusst. Dadurch ergibt sich die Klassifizierung IIb<sup>3</sup>. Mit einer typischen Untersuchungsdauer von ca. 2 Stunden wird es nur kurzzeitig angewendet<sup>4</sup>. Diese Einteilung erfolgt aufgrund des Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG, [EWG93]. Im Hinblick auf die Risikoanalyse gemäß der Norm EN ISO 14971:2007 sind folgende Aspekte zu berücksichtigen, auf die ich im Nachfolgenden näher eingehen möchte:

- Zunächst muss der **bestimmungsgemäße Gebrauch** festgelegt werden.
- Die **Sicherheit** bei Kontakt mit dem Gerät sowie die Anwendung des Gerätes müssen sichergestellt werden. Dazu spielen vor allem die **Bioverträglichkeit**, die **elektromagnetische Verträglichkeit**, die **mechanische Sicherheit** (Schutz vor Verletzungen) sowie die **pneumatische Sicherheit** (Schutz vor Barotraumen oder sonstiger Gefährdung/Verletzungsgefahr durch hohe Drücke) eine große Rolle.

---

<sup>1</sup>Geräte oder Katheter dringen nicht in den Körper ein.

<sup>2</sup>Medizinprodukt, dessen „Betrieb von einer Stromquelle oder einer anderen Energiequelle (mit Ausnahme der direkt vom menschlichen Körper oder durch die Schwerkraft erzeugten Energie) abhängig ist“ [Wik11c]. Im Falle des Applikators wird sowohl elektrische als auch pneumatische Energie verwendet.

<sup>3</sup>„Alle aktiven diagnostischen Produkte gehören zur Klasse IIa, wenn [...] oder wenn sie dazu bestimmt sind, eine direkte Diagnose oder Kontrolle von vitalen Körperfunktionen zu ermöglichen, es sei denn, sie sind speziell für die Kontrolle von vitalen physiologischen Parametern bestimmt, bei denen die Art der Änderung zu einer unmittelbaren Gefahr für den Patienten führen könnte, z. B. Änderung der Herzfunktion, der Atmung oder der Aktivität des zentralen Nervensystems; in diesem Fall werden sie der Klasse IIb zugeordnet.“ [EWG93].

<sup>4</sup>D. h., es ist „unter normalen Bedingungen für eine ununterbrochene Anwendung über einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen bestimmt“ [EWG93].

- Die Sicherheit der Werkstoffe und Bauteile, die im Medizinprodukt integriert oder zusammen mit ihm verwendet werden: In Verbindung mit dem Tomographen ist hier vor allem auf **MR-Sicherheit**<sup>5</sup> sowie **MR-Kompatibilität**<sup>6</sup> zu achten. Dies verbietet den Einsatz ferromagnetischer sowie metallischer Komponenten unmittelbar im Tomographen. Falls der Applikator in Verbindung mit einem Beatmungsgerät verwendet werden soll, so muss hier MR-Kompatibilität für den Tomographen vorliegen. Dies gilt auch für das verwendete Pulsoxymeter zur Überwachung der Sauerstoffsättigung des Probanden/Patienten.
- Weiterhin muss eine **Wechselwirkung mit Arzneimitteln** oder sonstiger Medizintechnik ausgeschlossen werden. Dazu müssen für die mit dem Arzneimittel  ${}^3\vec{\text{He}}$  in Kontakt stehenden Teile unbedingt **polarisationserhaltend** sein. Denn die Leistung des Arzneimittels ( ${}^3\vec{\text{He}}$  in diesem Fall) muss entsprechend der Zweckbestimmung des AMG<sup>7</sup> erhalten bleiben. Auch aus diesen Gründen verbietet sich der Einsatz ferromagnetischer Materialien. Zudem müssen die gasführenden Komponenten frei von paramagnetischem Sauerstoff sein und sollten daher vor Gebrauch evakuiert und mit Stickstoff gespült werden. Weiterhin muss auf eine reproduzierbare, volumengenaue Dosierung geachtet werden, um sowohl Unter- als auch Überdosierung des Arzneimittels zu vermeiden. Um das diagnostische Potential auszuschöpfen, sollte auch der Applikationszeitpunkt reproduzierbar sein. Die Sicherheitshinweise bei Verwendung des Tomographen, eines Pulsoxymeters oder eines Beatmungsgerätes wurden bereits genannt.
- Ausschluss einer Gefährdung durch dem Patienten zugeführte oder entzogene Substanzen: Da die inhalierte Atemgaszusammensetzung verändert wird, ist eine **ausreichende Oxygenierung** sowie der **Ausschluss von Barotraumen und Atemblockaden** sicherzustellen.
- Selbstverständlich ist auf eine ausreichende **Hygiene** zu achten, bei Inhalation ist Keimarmut<sup>8</sup> gefordert.
- Es darf **keine unerwünschte Abgabe von Energie/Substanzen** erfolgen, dies beinhaltet sowohl erhöhte Kontakttemperaturen, Leckströme, erhöhte Geräuschkulisse<sup>9</sup>, elektromagnetische Störungen sowie Toxizität (kein Ausgasen giftiger Stoffe) und Entflammbarkeit.
- Aufgrund der **integrierten Elektronik** muss die Richtlinie DIN EN 60601-1 „Medizinische elektrische Geräte“ beachtet werden. Für die **Software** gilt die

<sup>5</sup>MR-Sicherheit bedeutet, dass keine Gefährdung für den Patienten entsteht. So darf es beispielsweise nicht zu Aufheizungen, Verformungen und Bewegungen von Teilen im Magnetfeld kommen.

<sup>6</sup>MR-Kompatibilität bedeutet zusätzlich zur MR-Sicherheit, dass es zu keinerlei Artefakten kommt und somit die Signalgebung und Diagnostik des Tomographen nicht gestört wird.

<sup>7</sup>Arzneimittelgesetz.

<sup>8</sup>Zur Definition siehe Kap. 4.1.

<sup>9</sup>Durch die hohe Geräuschkulisse des Tomographen ist ein Gehörschutz des Probanden/Patienten notwendig.

Ergänzungsnorm: Programmierbare elektrische medizinische Systeme (IEC 60601-1-4:1996 + A1:1999); Deutsche Fassung EN 60601-1-4:1996 + A1:1999). Beim Applikator ist die Sicherheit hardwaremäßig auch beim Ausfall oder einer fehlerhaften Ausführung der Software oder Elektronik garantiert.

- Die Gestaltungsmerkmale der Schnittstelle zum Anwender müssen derart beschaffen sein, dass Bedienungsfehler auszuschließen sind.
- Insbesondere muss ein effektives **Alarmsystem** vorhanden sein. Dieses muss insbesondere vor nicht zu beseitigenden Risiken warnen.
- Zusätzlich muss eine **Unterrichtung über Restrisiken** (Bedienungsanleitung) stattfinden.
- Das gesamte Gerät muss sowohl gegen unbeabsichtigte als auch so weit als möglich gegen beabsichtigte Fehlbedienung abgesichert sein, z. B. durch das Verwenden codierter Anschlüsse, um fehlerhafte Verbindungen auszuschließen.
- Wartungs-, Pflege- und Kalibrationsintervalle sind in der Bedienungsanleitung/technischen Dokumentation anzugeben. In der genannten Norm wird die genaue **Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller** geregelt.

Generell sind zudem die Sicherheitsbestimmungen der Maschinenrichtlinie 98/37/EG<sup>10</sup>, 98/79/EG bzw. 2006/42/EG zu beachten. Insbesondere Anhang I legt die verbindlichen „grundlegenden Sicherheits- und Gesundheitsanforderungen“ für Maschinen fest, z. B. Schutz gegen mechanische, elektrische, thermische Gefährdungen [MRL06]. Ein Teil der oben aufgeführten Anforderungen wurden bereits 1997 von der Arbeitsgruppe „Interventionelle Beatmung“ der Klinik für Anästhesiologie (unter Federführung von Dr. N. Weiler) und der Arbeitsgruppe „Helium“ (unter der Leitung von Prof. Dr. E. W. Otten) des Instituts für Physik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz formuliert und sind in [Lau97] zu finden. Für die medizinische Zertifizierung ist jedoch neben dem Erfüllen aller Anforderungen insbesondere die Auflagen des MPG, die vollständige technische Dokumentation, Risikoanalyse, Leistungsbewertung, Konformitätserklärung sowie die Begutachtung durch eine benannte Stelle<sup>11</sup> erforderlich [DIM11].

## A.2 Vorteile der Auslagerung der $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Zelle

Die Aufbewahrung der  $\overrightarrow{^3\text{He}}$ -Transportzelle innerhalb des Tomographen birgt ein hohes Sicherheitsrisiko für den Probanden/Patienten, so dass eine Auslagerung der Glaszelle allein

<sup>10</sup>Die Maschinenrichtlinie 98/37/EG hat „die Aufgabe, den freien Warenverkehr für Maschinen (damit sind auch Maschinenanlagen und auswechselbare Ausrüstungen gemeint), einzeln in den Verkehr gebrachte Sicherheitsbauteile sowie Lastaufnahmeeinrichtungen in der Europäischen Union sicherzustellen. Sie führt dazu harmonisierte Beschaffenheitsanforderungen und Konformitätsbewertungsverfahren ein, die von den 'verantwortlichen Personen' zu erfüllen sind“.

<sup>11</sup>„Benannte Stellen sind staatlich akkreditierte Stellen, die die Konformitätsbewertung des Herstellungsprozesses im Auftrag eines Herstellers überprüfen und deren Korrektheit nach einheitlichen Bewertungsmaßstäben bescheinigen.“ [DIM11].

aus Sicherheitsgründen unbedingt erforderlich war. Zudem bietet die Auslagerung weitere Vorteile: Neben der höheren Patienten-Sicherheit ist es möglich, einen Kompressor zu verwenden. So kann das gesamte Gas bis zu einem Druck von ca. 100 mbar ausgenutzt und das  $^3\vec{\text{He}}$  volumengenau bereitgestellt werden kann. Weiterhin wird eine Aufmagnetisierung der Transportzellen im starken Tomographenfeld vermieden, so dass der aufwändige Entmagnetisierungsprozess entfällt. Das Polarimeter kann mit einer Abschirmung versehen werden, um Störsignale zu reduzieren.

## A.3 Leistungsbewertung des Applikators

### A.3.1 Morphologische Bildgebung

Die statistische Analyse der morphologischen Bildgebung wurde exemplarisch für die anderen  $^3\vec{\text{He}}$ -MR-Methoden in Kap. 9.4.1 durchgeführt. Hier im Anhang möchte ich daher nur zur Vollständigkeit noch die Tabelle der statistischen Verteilung des  $SNR$  anführen. Tabelle A.1 enthält die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen sowie die Standardfehler der Mittelwerte beider Verabreichungsmethoden gegenüber gestellt, jeweils für die  $SNR$ -Werte, die Variabilität sowie die Parameter des Bland-Altman-Plots. Beim Bland-Altman-Plot wurde zusätzlich zur Reproduzierbarkeit innerhalb einer Methode die Reproduzierbarkeit der Werte zwischen den beiden Verabreichungsmethoden berechnet.

	$SNR$		Variabilität		Bland-Altman-Plot		
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.-Vgl.
Mittelwert $\mu$	8,073	11,044	0,109	0,163	0,307	0,574	2,972
Median	7,948	11,222	0,065	0,145	0,146	0,073	2,240
Minimum	5,606	4,823	0,007	0,009	-2,147	-2,421	-3,204
Maximum	11,259	18,271	0,320	0,436	3,110	3,899	12,324
Stand.abw. $\sigma$	1,663	3,951	0,116	0,141	1,398	2,093	4,119
$\mu$ -Stand.fehler	0,372	0,884	0,037	0,044	0,442	0,662	0,651
$\sigma/\sqrt{(N)}$							

Tabelle A.1: Statistik der  $SNR$ -Bestimmung

*Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter des Signal-Rausch-Verhältnisses ( $SNR$ ) sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.*

### A.3.2 Sauerstoffpartialdruckbestimmung

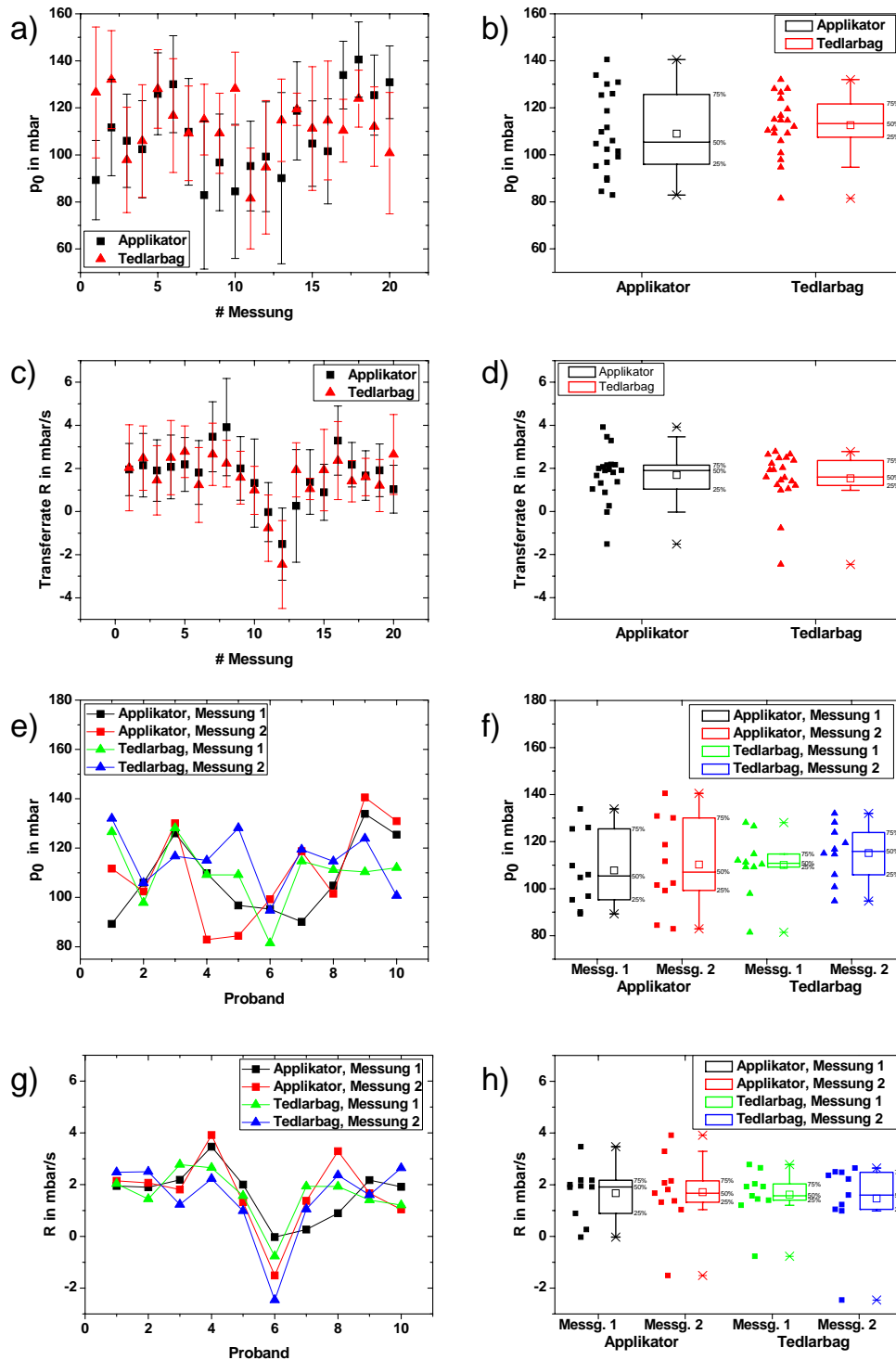
Die Methode der  $pO_2$ -Bildgebung sowie die Berechnung der MR-Parameter  $pO_2$  und  $R$  wurde in Kapitel 9.5 vorgestellt. Ich möchte nun hier im Anhang, die Reproduzierbarkeit der beiden Verabreichungsmethoden Applikator vs. Tedlarbag näher untersuchen. Um die Reproduzierbarkeit der beiden MR-Parameter  $pO_2$  und  $R$  zu beurteilen, werden auch hier die statistischen Methoden aus Abschnitt 9.3 verwendet. Dazu möchte ich zunächst die  $pO_2$ - und  $R$ -Werte in verschiedenen Diagrammstilen darstellen, siehe Abb. A.1.

Die dargestellten Daten aus Abb. A.1 zeigen eine relativ hohe Messgenauigkeit. Der relative Fehler beträgt im Mittel ca. 30 - 50 % der Werte. Im Rahmen dieser Messgenauigkeit zeigt sich eine gute Übereinstimmung beider Verabreichungsmethoden. Betrachtet man sich die Verteilung der Werte in Abb. A.1, so ist auch hier ein direkter Einfluss der Messung auf die nachfolgende nicht ersichtlich. Ein solcher Effekt ist physikalisch auch nicht zu erwarten, da die Messungen völlig unabhängig voneinander sind<sup>12</sup>. Die Kurven überschneiden sich häufig. Auch liegen die Kurven der verschiedenen Methoden genauso dicht wie die Kurven der verschiedenen Messungen. Dies steht vor allem im Gegensatz zu den Messungen der morphologischen Bildgebung, in denen ein deutlicher Unterschied der Verabreichungsmethode ersichtlich war. Lediglich im arithmetischen Mittel und im Median zeigt der Tedlarbag leicht erhöhte Werte, siehe statistische Tabelle A.2 und A.3. Im Rahmen der Fehler ist dieser Unterschied jedoch gut mit Null verträglich.

---

<sup>12</sup>Aufgrund der komplexen Vorgänge im menschlichen Körper ist bei der Leistungsbewertung eines Medizinproduktes die Unabhängigkeit zweier aufeinanderfolgender Messungen ein wichtiges Untersuchungskriterium. Daher wird dies im Folgenden für jede weitere Methode einzeln gezeigt.



Abbildung A.1: Verteilung der  $p_0$  und  $R$ -Werte

Dargestellt ist in a) die Verteilung der Sauerstoffpartialdrücke  $p_0$  und in c) die Transferrate  $R$  der 20 Einzelmessungen in der Reihenfolge ihrer Durchführung mit Darstellung der Fehlerbalken. Die Messungenauigkeit ist dabei relativ groß, der relative Fehler beträgt im Mittel ca. 30 - 50 % der Werte. In b) und d) ist die zugehörige Verteilung im Boxplot dargestellt. In e) bzw. g) wurde zusätzlich zwischen 1. und 2. Messung (d.h. Wiederholungsmessung) unterschieden. Abb. f) und h) zeigen die zugehörige Verteilung in Boxplotdarstellung. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung beider Verabreichungsmethoden im Rahmen der Messgenauigkeit.

### Reproduzierbarkeit der $p_0$ -MR-Parameter $p_0$ und $R$

Betrachtet man die Werteverteilung und Streuung der Daten innerhalb der gesamten Gruppe von Probanden, so fällt bei der Transferrate der Vorzeichenwechsel bei Proband # 6 auf, der physiologisch nicht erklärbar ist. Dieser Aspekt wurde bereits in Kapitel 9.5 diskutiert. Um die Streuung der Daten besser beurteilen zu können, habe ich auch hier die Variabilität der  $p_0$ -Werte berechnet und im Diagramm aufgetragen, siehe Abb. A.2. Vergleicht man die Variabilität der Daten (sowohl der  $p_0$ - als auch der  $R$ -Werte) so fällt auf, dass der Boxplot zwar durch einige Ausreißer beim Applikator breiter, die mediane Variabilität aber dennoch höher ist. Beim Tedlarbag verteilen sich alle Variabilitätswerte dagegen gleichmäßig auf die gesamte Breite des Boxplots, was die Reproduzierbarkeit, d. h. die mediane Variabilität, senkt (siehe dazu auch Tabelle A.2 und A.3).

	$p_0$ in mbar		Variabilität		Bland-Altman-Plot		
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.-Vgl.
Mittelwert $\mu$	109,0	112,6	0,114	0,087	2,50	5,06	3,60
Median	105,4	113,3	<b>0,045</b>	<b>0,086</b>	4,02	5,66	1,41
Minimum	82,9	81,5	0,032	0,030	-26,92	-11,36	-30,16
Maximum	140,5	132,0	0,279	0,160	28,59	18,97	43,68
Stand.abw. $\sigma$	17,4	12,5	0,105	0,046	15,86	9,90	20,32
$\mu$ -Stand.fehler	3,9	2,8	0,033	0,015	5,01	3,13	4,54
$\sigma/\sqrt{(N)}$							

Tabelle A.2: Statistik der  $p_0$ -Bestimmung

Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter des Sauerstoffpartialdrucks ( $p_0$ ) sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.

	$R$ in mbar/s		Variabilität		Bland-Altman-Plot		
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.-Vgl.
Mittelwert $\mu$	-1,692	-1,540	0,619	0,486	-0,041	0,156	0,153
Median	-1,907	-1,763	<b>0,335</b>	<b>0,497</b>	0,101	0,117	0,385
Minimum	-3,916	-2,777	0,085	0,131	-2,400	-1,437	-1,668
Maximum	1,511	2,460	1,934	1,047	1,485	1,691	1,692
Stand.abw. $\sigma$	1,221	1,248	0,643	0,309	1,109	1,050	0,874
$\mu$ -Stand.fehler	0,273	0,279	0,203	0,098	0,351	0,332	0,195
$\sigma/\sqrt{(N)}$							

Tabelle A.3: Statistik der  $R$ -Bestimmung

Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter der Transferrate ( $R$ ) sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.

Beim Applikator betrug die mediane Variabilität des  $p_0$  4,5 %, während mit dem Tedlarbag nur 8,6 % erreicht werden konnte. Die mediane Variabilität der Transferrate war dagegen in beiden Verabreichungsmethoden erheblich größer. Mit dem Applikator konnte zumindest noch eine mediane Variabilität von 33,5 % erreicht werden, mit dem Tedlarbag dagegen nur 49,7 %.

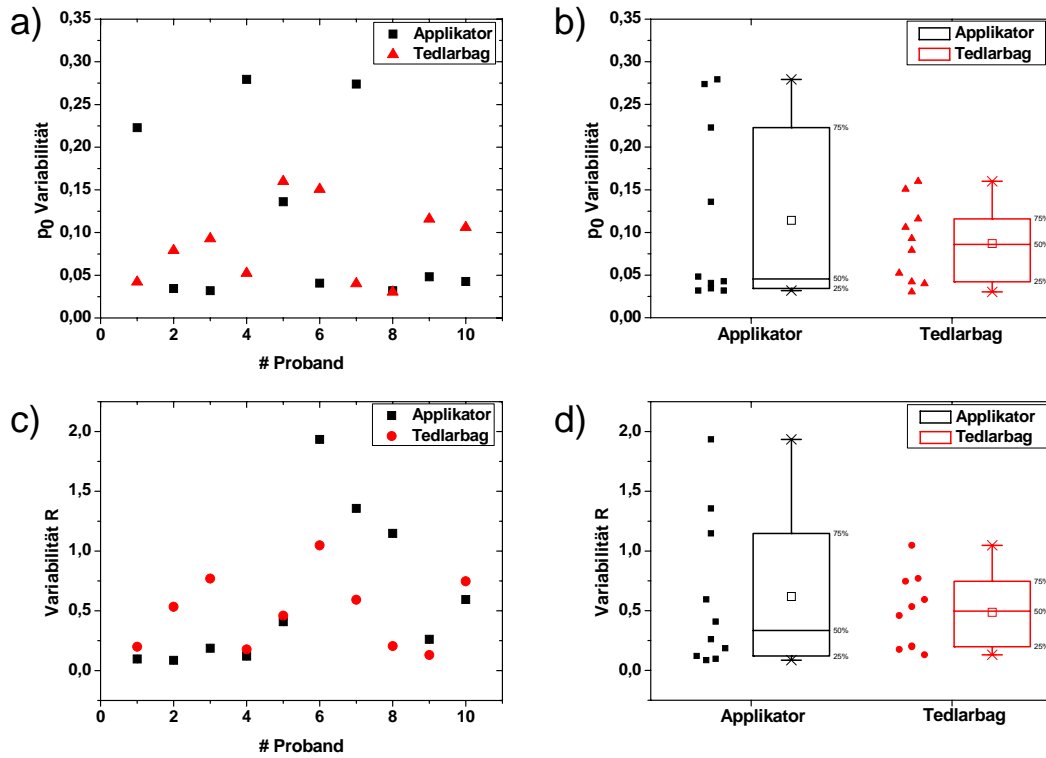


Abbildung A.2: Variabilität der  $p_0$  und  $R$ -Werte

Dargestellt ist die Variabilität der  $p_0$  a) und b) und der  $R$ -Werte c) und d), die Variabilität ergibt sich aus der Differenz zweier Messungen geteilt durch deren Mittelwert. Links sind in a) und c) jeweils die berechneten Variabilitätswerte für jeden Probanden nach Verabreichungsmethode sortiert eingetragen. Abbildung b) und d) zeigen jeweils die Verteilung im Boxplot. Es zeigt sich im Vergleich zur Variabilität des SNR der morphologischen Bildgebung eine sehr große Streuung der Werte und dementsprechend hohe Variabilität aller Werte.

Um die Streuung der Werte genauer zu untersuchen, wurden die  $p_0$  und  $R$ -Werte in 2 separaten Bland-Altman-Diagrammen dargestellt, siehe Abb. A.3. Innerhalb einer Methode zeigt sich eine ganz leichte Tendenz zu einem höheren  $p_0$  innerhalb der 2. Messung, die jedoch im Rahmen der Standardabweichung mit 0 verträglich ist, siehe Tabelle A.2. Ebenso ist die Transferrate im Rahmen der Standardabweichung mit 0 verträglich, siehe Tabelle A.3. Innerhalb der Bland-Altman-Diagramme erkennt man eine sehr gleichmäßige Streuung der Datenpunkte. Analoges gilt dies für den 2-Methoden-Vergleich. Beide Verabreichungsmethoden liefern folglich im Rahmen der Messunsicherheit miteinander übereinstimmende Ergebnisse.

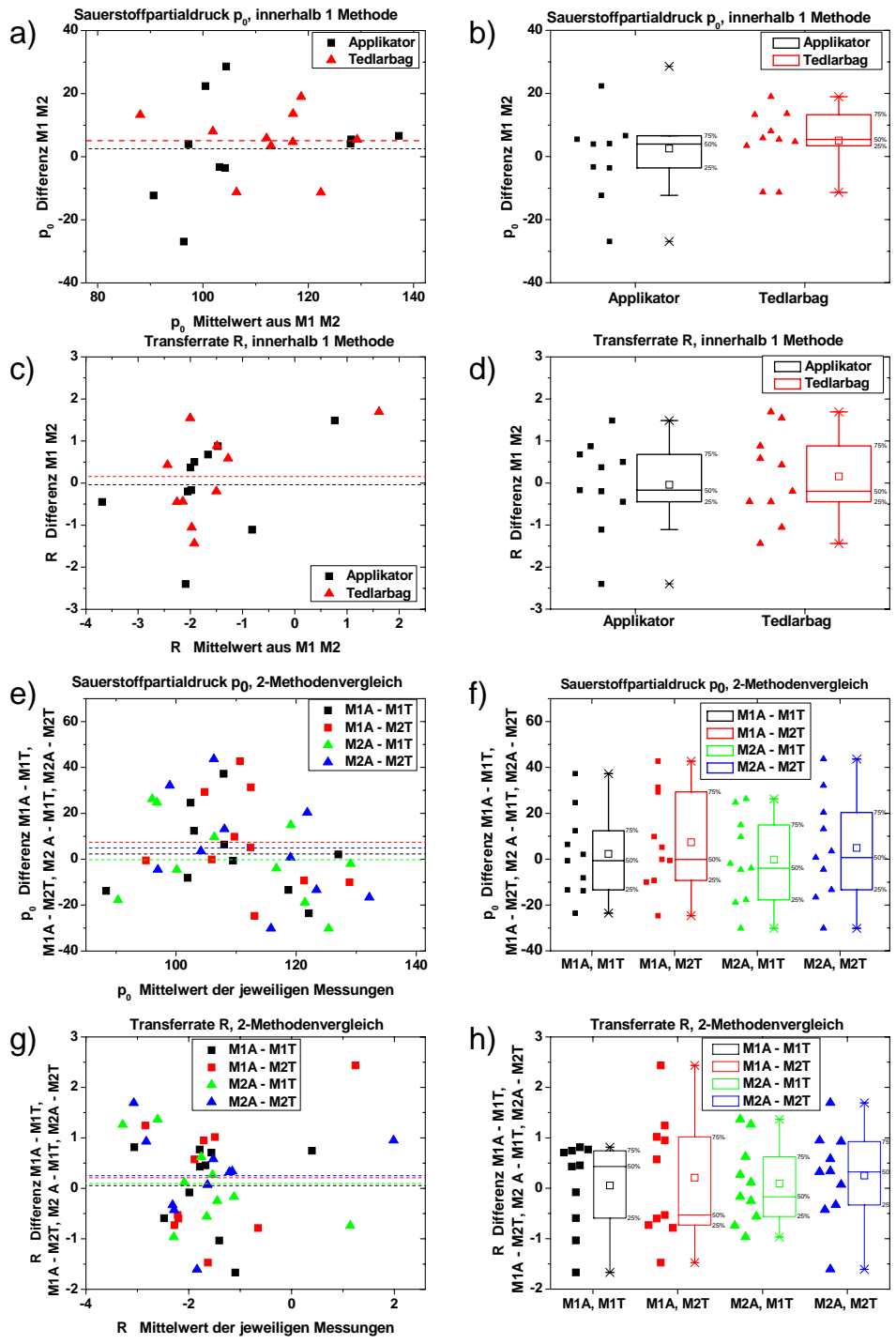


Abbildung A.3: Bland-Altman-Diagramm der  $p_0$  und  $R$ -Werte

Dargestellt sind die  $p_0$  und  $R$ -Werte gemäß eines Bland-Altman-Diagramms, in dem die Differenz zweier Messungen gegen ihren Mittelwert aufgetragen werden. In a) - d) wurde die Wiederholbarkeit der einzelnen Methode berechnet. D. h., es wurde die Differenz der beiden Messungen einer Methode gegen deren Mittelwert aufgetragen. Abbildung a) und b) zeigen die  $p_0$ -Verteilung, c) und d) die  $R$ -Verteilung. Die Bland-Altman-Diagramme e) - h) zeigen jeweils den Vergleich der beiden Methoden zueinander: Dabei wurde jede Einzelmessung einer Messmethode mit den beiden anderen Messungen der anderen Methode verglichen, so dass dies 4 Datensätze zur Folge hat, analog für  $p_0$  und  $R$  in 2 Reihen.

### A.3.3 Einfluss der Signalstärke und des Bolusvolumen auf den Sauerstoffpartialdruck und die Transferrate

Bei der Analyse der Daten fiel weiterhin auf, dass insbesondere bei Aufnahmen mit sehr geringer Signalstärke ein vergleichsweise geringer  $p_0$ -Gehalt gemessen wurde. Der Verdacht liegt daher nahe, dass die Ausreißerwerte eventuell von einer zu geringen Signalstärke verursacht werden, denn bei geringer Signalstärke steigt der Einfluss des Rauschens, und es kommt zu einer Verfälschung der Werte, siehe Abb. A.4.

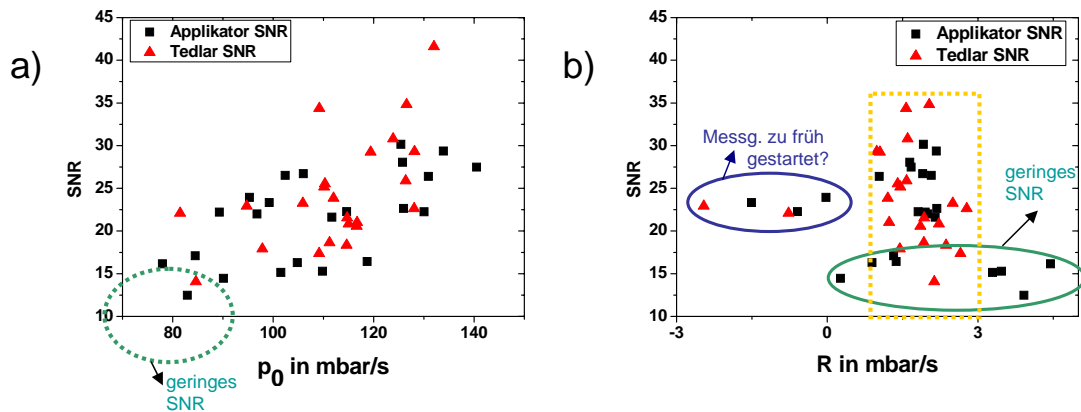


Abbildung A.4: Einfluss des  $SNR$  auf die MR-Parameter  $p_0$  und  $R$

Dargestellt ist in a) der Einfluss des  $SNR$  auf die  $p_0$ -Werte und in b) auf die  $R$ -Werte. Bei geringem  $SNR$  werden dabei tendenziell niedrigere  $p_0$ -Werte gemessen. Gleichermäßen liegen die berechneten Transferraten  $R$  bei niedrigem  $SNR$  außerhalb der sonstigen Werteverteilung (gelb markiert). Negative Transferraten deuten auf einen verfehlten Messstart der MR-Aufnahme hin.

Insbesondere bei Signalstärken  $< 15$  fallen die zugehörigen  $p_0$ -Werte oft sehr niedrig ( $< 0,9$  mbar) aus. In Abb. A.4 a) sind die  $SNR$ -Werte gegen das gemessene  $p_0$  aufgetragen. Zwar zeigt sich eine große Streuung der Daten, doch es zeigt sich ein leichter Trend ab, dass mit höheren  $SNR$  auch höhere  $p_0$ -Werte erzielt werden können. Betrachtet man sich die Transferrate, Abb. A.4 b), so zeigt sich für den Tedlarbag für alle gemessenen  $SNR$ -Werte eine gute Stabilität der Transferrate bis auf einige negative Werte, die deutliche Ausreißer darstellen. Die Vermutung liegt nahe, dass bei diesen Aufnahmen die MR-Sequenz zu früh gestartet wurde. Denn eine globale negative Transferrate ist physiologisch nicht erklärbar, insbesondere bei gesunden Probanden. Vernachlässigt man diese positiven Transferraten, so zeigt sich für den Applikator ab einem  $SNR > 20$  eine sehr stabile Transferrate im Bereich von ca. 2 mbar/s, im gleichen Bereich wie bei der Verabreichung durch den Tedlarbag. Um abzuschätzen, ob das geringe  $SNR$  eventuell aus einer unvollständigen Bolusinhalation resultiert, werde ich im folgenden Abschnitt den Einfluss des inhalierten Bolusvolumens auf Sauerstoffpartialdruck und die Transferrate betrachten.

Zunächst betrachte ich die inhalierten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Volumina, die sich aus den Spirometer-Daten für die Verabreichung mittels Applikators ergeben. Diese sind in Tabelle A.4 aufgeführt:

Proband	verabr. ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumen			
	Messung 1 in ml	Messung 2 in ml	Mittelwert $\frac{M1+M2}{2}$ in ml	Differenz M2-M1 in ml
1	168	161	164,5	7
2	207	199	203,0	8
3	183	196	189,5	-13
4	193	192	192,5	1
5	197	188	192,5	9
6	189	185	187,0	4
7	167	170	168,5	-3
8	201	186	193,5	15
9	189	180	184,5	9
10	178	176	177	2
$\mu$	187	183	185,3	7,1
$\sigma$	13	12	12	4,7

Tabelle A.4: Verabreichtes  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumen

Dargestellt sind die inhalierten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolusvolumina separat für die 1. und 2. Messung bei der Verabreichung mittels Applikator. Es wurde ein reiner  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus ohne Beimischung von Stickstoff verabreicht.

In Abb. A.5 a) und b) ist der Verlauf der inhalierten  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Volumina zusammen mit den  $p_{0-}$  und  $R$ -Werten der einzelnen Probanden dargestellt. Ein direkter Zusammenhang der  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Volumina ist weder auf die  $p_{0-}$  noch auf die  $R$ -Werte offensichtlich. Dies bedingt sich, wie auch bei der morphologischen Bildgebung, durch die relativ geringen Schwankungen der Verabreichungsmengen. In Abb. A.5 c) und d) sind die Schwankungen der 1. Messung gegenüber der 2. in einem Bland-Altman-Diagramm und als Boxplot dargestellt. Es ergibt sich eine gleichmäßige Streuung der Datenpunkte. Der Mittelwert der Differenzen beträgt  $\mu_{\text{Diff}} = -3,8$  ml, mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 7,8$  ml. Es zeigt sich im Vergleich zur morphologischen Bildgebung eher ein leichter Trend zu einer geringeren Bolusinhalaion bei der Messwiederholung. Um eine Korrelation auszuschließen, wurden auch bei dieser MR-Methode die Differenzen der beiden MR-Parameter gegen die Differenzen des inhalierten, d. h. verabreichten,  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Volumens aufgetragen. Die Ergebnisse sind in Abb. A.4 e) und f) dargestellt. Es ist eine breite Verteilung ohne Korrelation zu erkennen. Dies deckt sich mit der physikalischen Voraussage: Denn sowohl der Sauerstoffpartialdruck als auch die Transferrate ergeben sich aus relativen Signalverhältnissen. Dies bedeutet: Eine höhere Signalintensität durch Inhalation eines größeren  ${}^3\vec{\text{He}}$ -Bolus hat durch die anschließende Normierung keinerlei Einfluss. Dies gilt natürlich nur unter 2 Bedingungen: Erstens, dass das  $SNR$  ausreichend groß ist, um die MR-Parameter korrekt zu bestimmen. Und zweitens, dass sich zum Zeitpunkt der Aufnahme dennoch genügend Umgebungsluft in der Lunge befand, um den Sauerstoffpartialdruck in der Lunge nicht zu verfälschen.

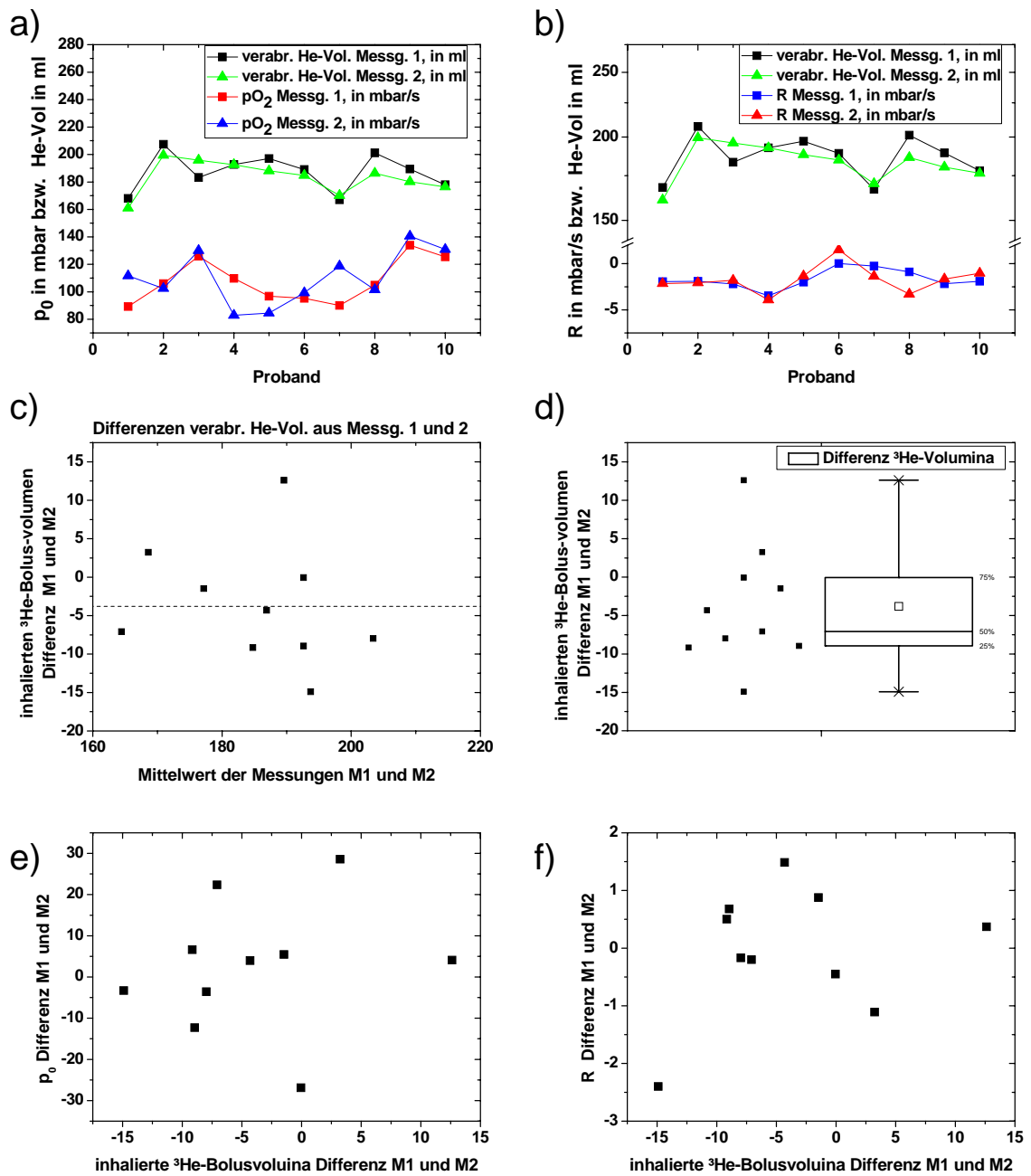


Abbildung A.5: Einfluss des  $^3\text{He}$ -Volumens auf die MR-Parameter  $p_0$  und  $R$ . Dargestellt sind in a) die berechneten  $p_0$ -Werte in einem Diagramm mit den verabreichten  $^3\text{He}$ -Mengen, in b) analog für die  $R$ -Werten. Aufgrund der geringen Schwankungen bei der  $^3\text{He}$ -Verabreichung ist kein direkter Einfluss erkennbar. Die Abweichungen des  $^3\text{He}$ -Bolusvolumen zwischen 1. und 2. Messung ist in c) als Bland-Altman-Diagramm, in d) als zugehöriger Boxplot aufgetragen. In e) bzw. f) wurden die Differenz der berechneten  $p_0$ - bzw.  $R$ -Werte zwischen 1. und 2. Messung gegen die Differenz der verabreichten  $^3\text{He}$ -Volumina in diesen Messungen aufgetragen. Auch hier ist kein signifikanter Einfluss zu erkennen.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen: Es zeigt sich eine homogene, reproduzierbare Verteilung der  $p_0$ - und  $R$ -Werte, die gut mit den in [Den00] angegebenen Werten für gesunde Probanden korrelieren. Die Reproduzierbarkeit mittels der Applikatormethode ist voraussichtlich noch deutlich zu steigern, wenn, wie zu erwarten, nach der Ventiloptimierung höhere  $SNR$ -Werte auch in klinischen Studien erreicht werden. Dem Startzeitpunkt der Messung muss erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden, um zu beurteilen, ob dies die alleinige Ursache für den Vorzeichenwechsel der Transferrate  $R$  darstellt. Dies kann z. B. durch die Verwendung des MR-Triggers des Applikators gewährleistet werden.



### A.3.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung, Messung des $ADC$

Wie in Kap. 9.6.2 beschrieben, können 2 verschiedene Methoden zur Mittelung des  $ADC$  aus den einzelnen ROIs verwendet werden. Zum einen kann das arithmetische Mittel gebildet werden, Gl. 9.30. Die Mittelung erfolgt dann ungewichtet, unabhängig von der Größe der ROIs. Zum anderen kann die Mittelung nach der Fläche der ROIs gewichtet erfolgen, gemäß Gl. 9.31. Tabelle A.5 zeigt die berechneten Mittelwerte über die gesamte Lunge nach beiden Methoden (der ungewichteten sowie der mit der Fläche der ROIs gewichteten Mittelung der  $ADC$ -Werte aus den verschiedenen ROIs).

Proband	ungewichteter $ADC$ in $\text{cm}^2/\text{s}$				gewichteter $ADC$ in $\text{cm}^2/\text{s}$			
	Applikator		Tedlarbag		Applikator		Tedlarbag	
	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2
2	0,1467	0,1354	0,1431	0,1586	0,1487	0,1373	0,1445	0,1606
3	0,1515	0,1561	0,1548	0,1529	0,1527	0,1570	0,1569	0,1537
4	0,1256	0,1282	0,1327	0,1275	0,1298	0,1322	0,1372	0,1311
5	0,1796	0,1796	0,1932	0,1910	0,1781	0,1772	0,1916	0,1887
6	0,1832	0,1788	0,1839	0,1808	0,1830	0,1788	0,1838	0,1807
7	0,1696	0,1672	0,1691	0,1644	0,1702	0,1675	0,1695	0,1647
8	0,1512	0,1520	0,1550	0,1529	0,1531	0,1538	0,1568	0,1544
9	0,1679	0,1669	0,1684	0,1668	0,1685	0,1670	0,1689	0,1669
10	0,1775	0,1774	0,1651	0,1759	0,1787	0,1790	0,1661	0,1774

Tabelle A.5: Berechnung der  $ADC$ -Werte

*Dargestellt sind die berechneten ungewichteten und gewichteten  $ADC$ -Werte der einzelnen MR-Aufnahmen.*

Eine graphische Auftragung der Werte ist in Abb. A.6 gezeigt. Die Messwerte der beiden Verabreichungsmethoden (Applikator und Tedlarbag) stimmten im Rahmen ihrer Messgenauigkeit hervorragend überein. Der Kurvenverlauf wird durch die unterschiedliche Art der Mittelung (ungewichtet, bzw. nach Fläche der ROIs gewichtet) fast nicht beeinflusst. Auch die Streuung der Datenpunkte bzw. die Breite der Boxplots sind optisch nicht zu unterscheiden.

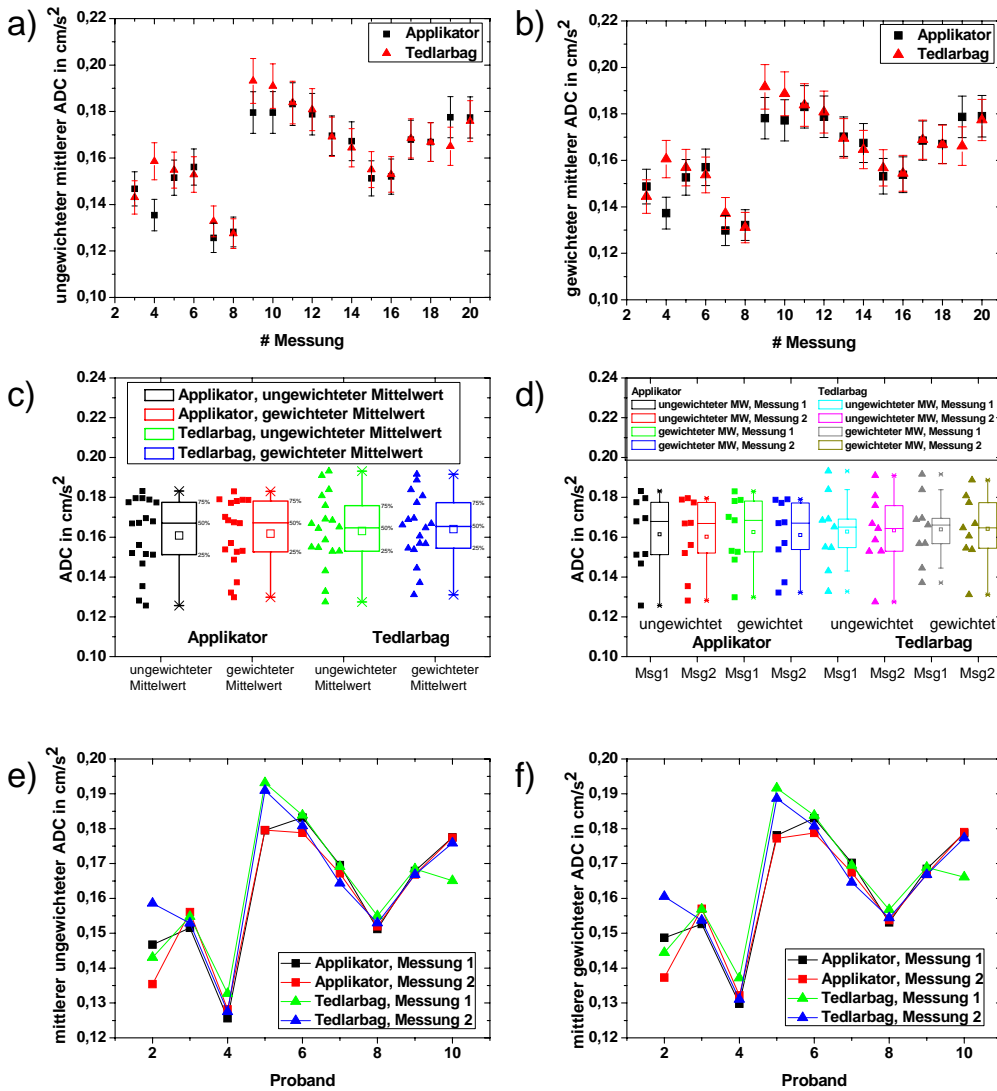


Abbildung A.6: Verteilung der ADC-Werte

Dargestellt ist die Verteilung der ungewichteten und gewichteten mittleren ADC-Werte. In a) - c) sind Messungen als 20 Einzelmessungen (in der Reihenfolge ihrer Durchführung) aufgeführt, c) und d) zeigen die Verteilung im Boxplot. In d) - f) wurde zusätzlich bei den Kurven zwischen 1. und 2. (d. h. Wiederholungsmessung) Messung unterschieden.

### A.3.5 Reproduzierbarkeit der ADC-Werte

Auch bei der Beurteilung der Reproduzierbarkeit der ermittelten ADC-Werte nutze ich die statistischen Methoden aus Abschnitt 9.3. Betrachtet man sich die Verteilung der Werte in Abb. A.6, so ist auch hier ein direkter Einfluss der Messung auf die nachfolgende nicht ersichtlich. Dies entspricht auch den Erwartungen. Die Kurven überschneiden sich häufig und liegen bei diesem MR-Parameter am dichtesten zusammen. Dies vor allem wiederum im Gegensatz zu den Messungen der morphologischen Bildgebung, in denen ein deutlicher Unterschied der Verabreichungsmethode ersichtlich war. Betrachtet man die Variabilität auch für die ADC-Werte, siehe Abb. A.7, so übertrifft der Applikator die Reproduzierbarkeit des Tedlarbags deutlich. Insgesamt konnte mit beiden Verabreichungsmethoden eine hervorragende Reproduzierbarkeit erreicht werden. Beim Tedlarbag liegt die mediane Variabilität für den ungewichteten ADC bei 0,84 % für den gewichteten bei 1,02 %. Bei der Verabreichung mittels Applikator konnte die mediane Variabilität auf 0,70 % für den ungewichteten ADC und 0,81 % für den gewichteten ADC reduziert werden.

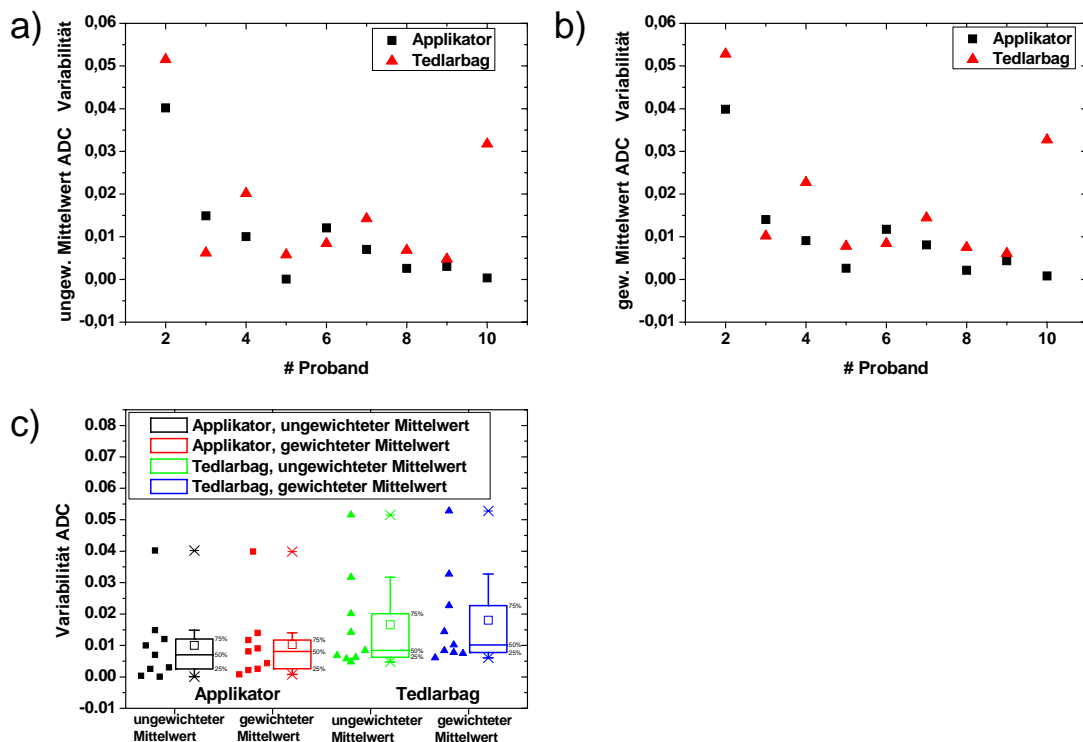


Abbildung A.7: Variabilität der ADC-Werte

Dargestellt ist die Variabilität des ungewichteten und gewichteten ADC, die Variabilität ergibt sich aus der Differenz zweier Messungen geteilt durch deren Mittelwert. Die Diagramme a) und b) zeigen jeweils die berechneten Variabilitätswerte für jeden Probanden nach Verabreichungsmethode sortiert eingetragen, c) die Verteilung im Boxplot.

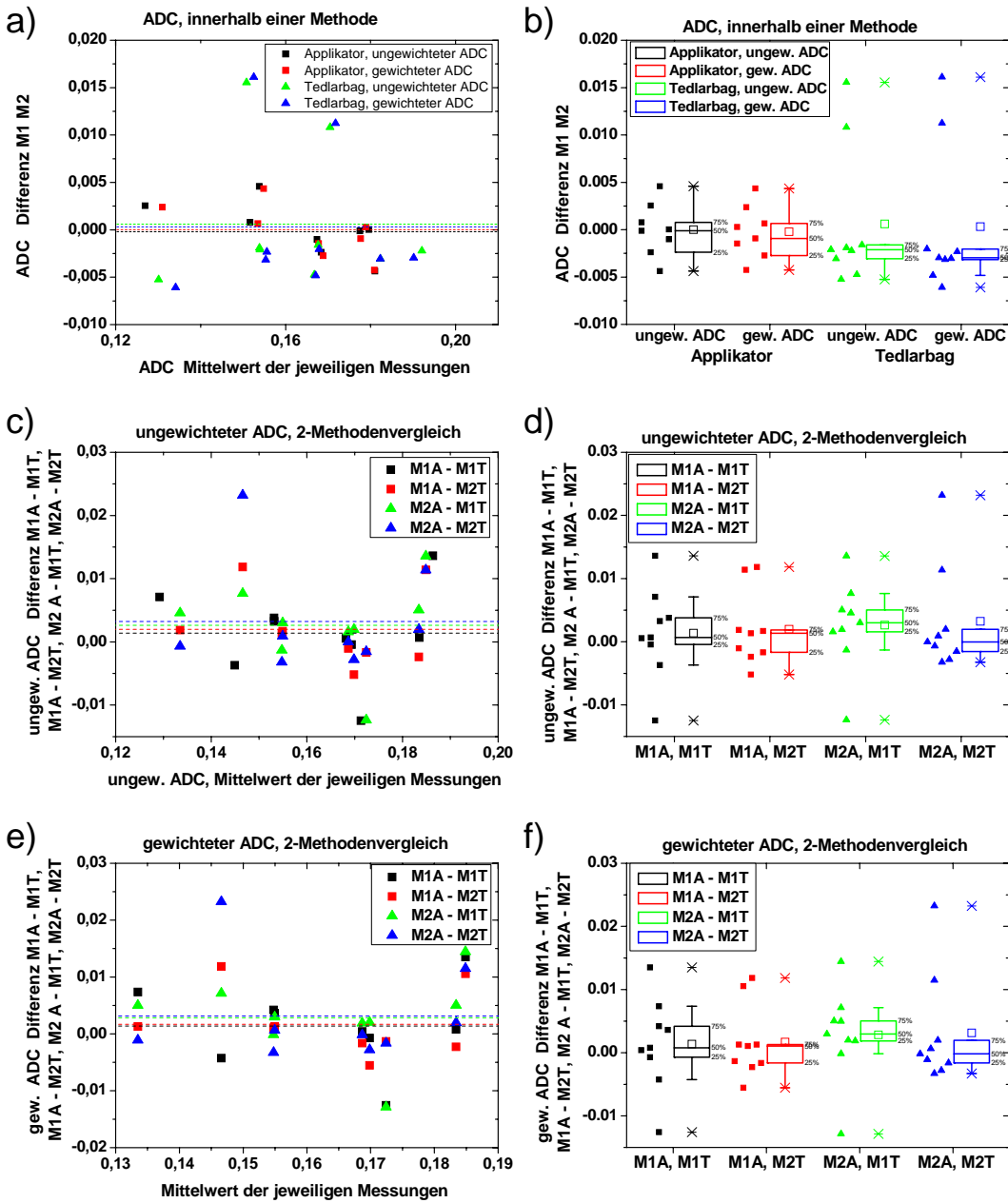


Abbildung A.8: Bland-Altman-Diagramm der ADC-Werte

Dargestellt sind die ADC-Werte gemäß eines Bland-Altman-Diagramms, in dem die Differenz zweier Messungen gegen ihren Mittelwert aufgetragen werden. In a) wurde die Wiederholbarkeit der einzelnen Methode berechnet. D. h., es wurde die Differenz der beiden Messungen einer Methode gegen deren Mittelwert aufgetragen, b) zeigt die Verteilung als Boxplot. In c) - f) werden jeweils die beiden Methoden verglichen: Dabei wurde jede Einzelmessung einer Messmethode mit den beiden anderen Messungen der anderen Methode verglichen, so dass dies 4 Datensätze zur Folge hat, separat für den ungewichteten und gewichteten ADC.

Betrachtet man sich auch für diese MR-Methode die zugehörigen Bland-Altman-Diagramme, Abb. A.8, so zeigt sich hier im Vergleich zu den anderen funktionellen MR-Parametern die beste Wiederholbarkeit. Dies gilt sowohl innerhalb einer Methode als auch beim 2-Methoden-Vergleich. Beim Tedlarbag wurde dabei eine mittlere Differenz von  $\mu_{\text{Diff}} = 6,1 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$  mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 7,3 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$  erreicht. Der Applikator weist eine mittlere Differenz von  $\mu_{\text{Diff}} = 7,5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$  mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 2,8 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$  auf. Im 2-Methoden-Vergleich konnte eine Übereinstimmung von  $\mu_{\text{Diff}} = 2,3 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$  mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 7,0 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$  erreicht werden.

Die statistischen Parameter (Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und die Standardfehler des Mittelwertes) wurden sowohl für die ungewichtete als auch die gewichtete Mittelung des *ADC* berechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle A.6 und A.7 gezeigt. Dort sind jeweils die beiden Verabreichungsmethoden gegenüber gestellt.

	ungewichteter <i>ADC</i> in $\text{cm}^2/\text{s}$		Variabilität		Bland-Altman-Plot		
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.-Vgl.
Mittelwert $\mu$	0,1608	0,1631	0,0100	0,0166	7,5E-06	6,1E-04	2,3E-03
Median	0,1670	0,1647	0,0070	0,0084	-4,5E-05	-2,1E-03	1,5E-03
Minimum	0,1256	0,1275	0,0001	0,0048	-4,4E-03	-5,2E-03	-1,2E-02
Maximum	0,1832	0,1932	0,0402	0,0515	4,6E-03	1,6E-02	2,3E-02
Stand.abw. $\sigma$	0,0183	0,0182	0,0125	0,0158	2,8E-03	7,3E-03	7,0E-03
$\mu$ -Stand.fehler $\sigma/\sqrt{N}$	0,00432	0,00429	0,00416	0,00526	9,8E-04	2,4E-03	1,2E-03

Tabelle A.6: Statistik der ungewichteten *ADC*-Werte

*Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter des ungewichteten *ADC* sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.*

	gewichteter <i>ADC</i> in $\text{cm}^2/\text{s}$		Variabilität		Bland-Altman-Plot		
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.-Vgl.
Mittelwert $\mu$	0,1618	0,1641	0,0103	0,0181	-2,1E-04	3,2E-04	2,3E-03
Median	0,1672	0,1654	0,0081	0,0102	-3,2E-04	-3,0E-03	1,2E-03
Minimum	0,1298	0,1311	0,0008	0,0061	-4,3E-03	-6,1E-03	-1,3E-02
Maximum	0,1830	0,1916	0,0399	0,0528	4,4E-03	1,6E-02	2,3E-02
Stand.abw. $\sigma$	0,0170	0,0168	0,0120	0,0157	2,8E-03	7,8E-03	7,1E-03
$\mu$ -Stand.fehler $\sigma/\sqrt{N}$	0,0040	0,0040	0,0040	0,0052	9,8E-04	2,6E-03	1,2E-03

Tabelle A.7: Statistik der gewichteten *ADC*-Werte

*Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter des gewichteten *ADC* sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.*

### A.3.6 Einfluss des ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumen auf den $ADC$

Der Vollständigkeit halber möchte ich auch hier die Abhängigkeit vom verabreichten  ${}^3\overrightarrow{\text{He}}$ -Bolusvolumen betrachten. Dazu habe ich in Abb. A.9 a) und b) jeweils die ungewichteten und die ungewichteten  $ADC$ -Werte zusammen mit den jeweils verabreichten Gasmischungsbolusvolumina in einem Diagramm eingetragen, wobei keine direkte Abhängigkeit ersichtlich ist. Weiterhin habe ich ein Bland-Altman-Diagramm der verabreichten Bolusvolumina erstellt, siehe Abb. A.9 c), d): Man erhält als Mittelwert der Differenzen  $\mu_{\text{Diff}} = 4,0$  ml mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 16,3$  ml. Analog zur morphologischen Bildgebung zeigt sich hier ein Trend zu einem größeren Bolusvolumen bei der Wiederholungsmessung. Physikalisch gesehen sollte das Bolusvolumen keinerlei Einfluss auf die Berechnung des  $ADC$  haben, vorausgesetzt, es ist ein ausreichendes  $SNR$  vorhanden, um eine korrekte Berechnung durchzuführen. Denn zur Berechnung wird nur der relative Signalabfall der Aufnahmen verwendet. Um auch hier eine Korrelation vom verabreichten Bolusvolumen auszuschließen, habe ich die Differenz der  $ADC$ -Werte gegen die Differenz der verabreichten Bolusvolumina aufgetragen, siehe Abb. A.9 e). Es zeigt sich, wie zu erwarten, eine breite Verteilung ohne erkennbare Korrelation der Datenpunkte.

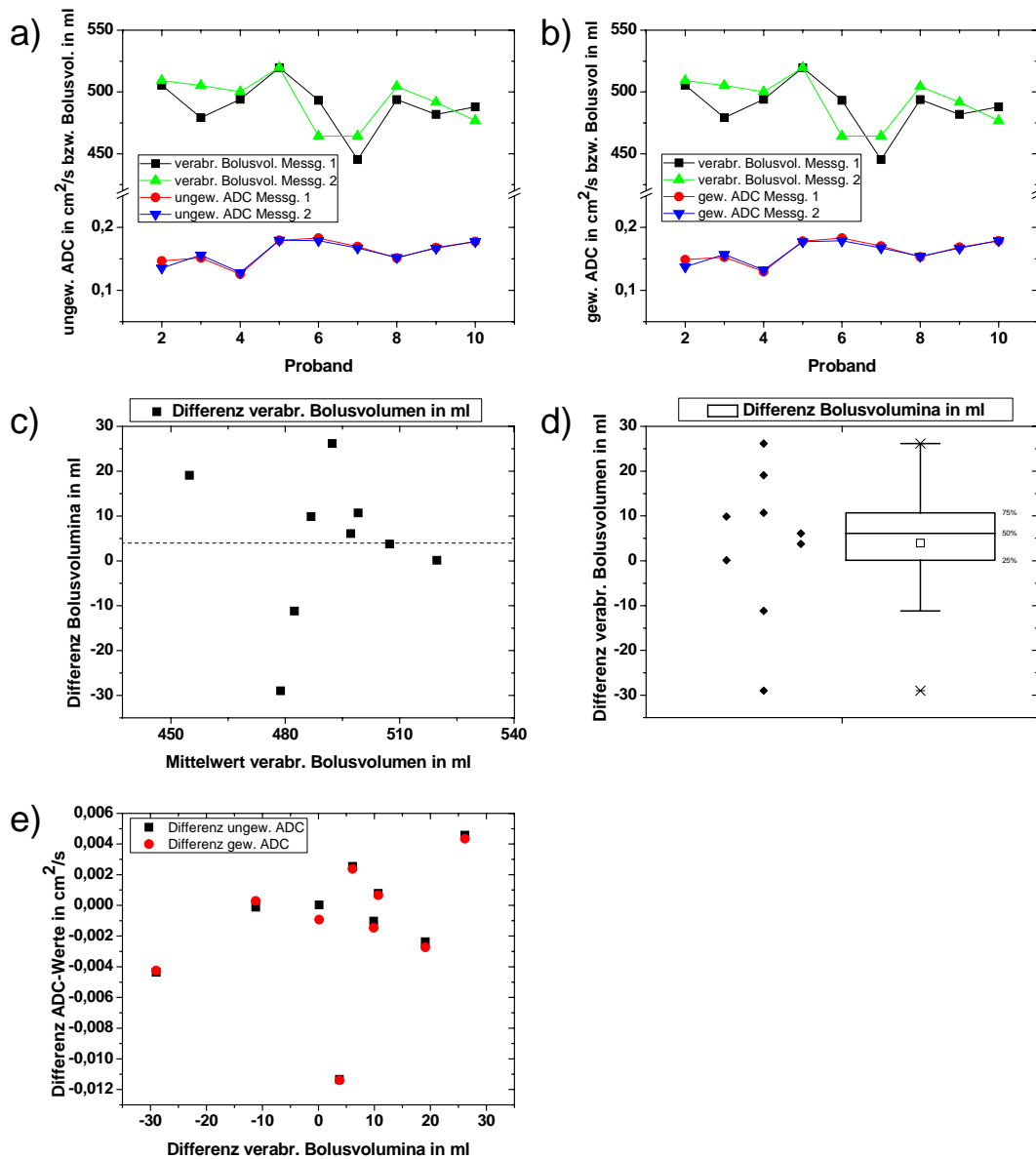


Abbildung A.9: Einfluss des Bolusvolumens auf den ADC

Dargestellt sind in a) die ungewichteten und b) die gewichteten Mittelungen der ADC-Werte zusammen mit den jeweils verabreichten Gasmischungsbolusvolumina in einem Diagramm für jeweils zwei Einzelmessungen am Probanden. In c) habe ich ein Bland-Altman-Diagramm für die verabreichten Bolusvolumina erstellt, d) zeigt die zugehörige Verteilung im Boxplot. Um auch hier eine Korrelation vom verabreichten Bolusvolumen auszuschließen, wurde in e) die Differenz der ADC-Werte gegen die Differenz der verabreichten Bolusvolumina aufgetragen.

### A.3.7 Dynamische Bildgebung

Die Tabellen 9.6 sowie 9.7 aus Kap. 9.7.2 zeigen die berechneten „rise-time“-Werte der beiden verschiedenen Definitionen: „rise-time“-Werte  $t_F$  für die einzelnen Messungen der Probanden: Dabei ergibt sich die „rise-time“  $t_F$  aus der Dauer des Signalanstiegs der angepassten Fermi-Funktion von 10 % - 90 % des Maximalwertes. Für die „rise-time“  $t_{25 - 75 \%}$  wird die jeweilige zeitliche Dauer ermittelt, in der die gemittelte Signalintensität aus den 6 ROIs innerhalb der Lunge von 25 % des Maximalwertes auf 75 % ansteigt. Eine graphische Übersicht der Werteverteilung von den verschiedenen „rise-time“ Zeiten  $t_F$ ,  $t_{25 - 75 \%}$  sowie der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  ist in Abb. A.10 und A.11 dargestellt.

Die Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  wurde dabei ebenfalls für alle dynamischen MR-Aufnahmen berechnet. Die Verteilung der Differenzzeiten zeigt dabei analoges Verhalten wie die Verteilung der „rise-time“-Werte. Aus diesem Grund ist die Tabelle A.8 sowie die graphische Darstellung der Daten, Abb. A.10 und A.11, jeweils a) und b), hier im Anhang eingefügt. So sind auch hier bei Verwendung des Tedlarbags die berechneten Werte deutlich größer, und diese weisen größere Schwankungen auf als bei Verwendung des Applikators.

Proband	Differenzzeit $t_{\text{Diff}}$ in s			
	Applikator		Tedlarbag	
	Messg. 1	Messg. 2	Messg. 1	Messg. 2
1	0,238	0,188	0,554	0,532
2	0,285	0,237	0,603	0,704
3	0,455	0,190	0,566	0,399
4	0,267	0,230	0,873	0,667
5	0,265	0,253	0,419	0,435
6	0,286	0,321	0,488	0,514
7	0,266	0,328	0,641	0,459
8	0,225	0,196	0,751	0,558
9	0,170	0,164	0,401	0,445
10	0,193	0,165	0,598	0,969

Tabelle A.8: Berechnung der  $t_{\text{Diff}}$ -Werte

*Dargestellt sind die berechneten Differenzzeiten  $t_{\text{Diff}}$  separat für die einzelnen Messungen der Probanden.*

Die Werte der „rise-time“ der verschiedenen Definitionen ( $t_F$ ,  $t_{25 - 75 \%}$ ) sowie der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$  sind im Diagramm, Abb. A.10 und A.11 graphisch dargestellt. Die Willkürlichkeit der Kurvenüberschneidung zeigt auch hier, dass sich benachbarte Messungen nicht beeinflussen, was auch der Erwartung entspricht. Für den Applikator werden häufig in der 2. Messung kürzere Zeiten bestimmt, dies kann gegebenenfalls auf einen psychologischen Trainingseffekt des Probanden zurückzuführen sein. Die Unterschiede zwischen den beiden Messungen sind nicht signifikant, wie im Folgenden noch gezeigt wird. Dagegen sind die bestimmten „rise-time“-Werte für den Applikator kürzer als für die Verabreichung mittels Tedlarbag, was durch den größeren Schlauchdurchmesser des Applikators verursacht wird.



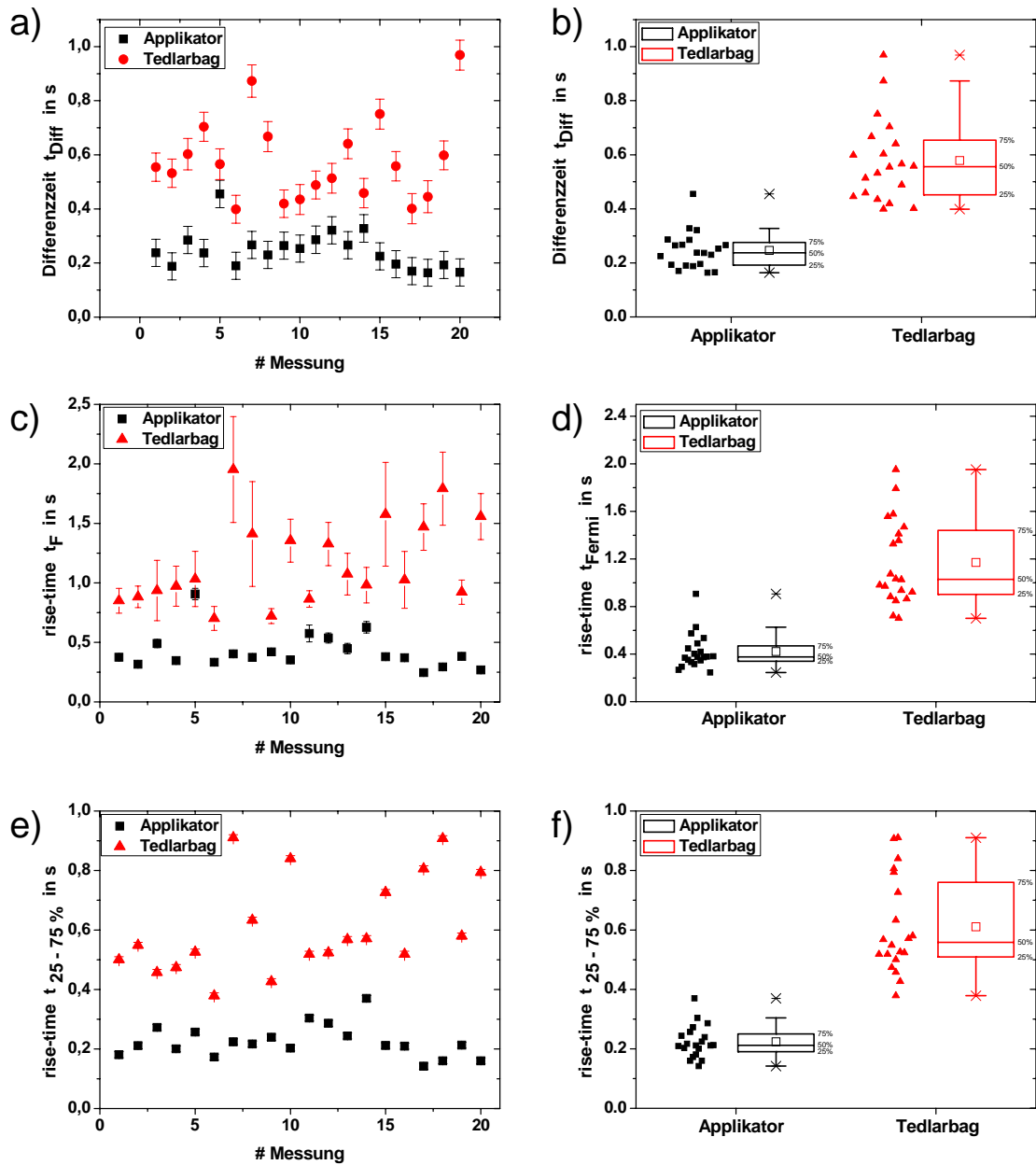


Abbildung A.10: Verteilung „rise-time“-Werte

Dargestellt ist die Verteilung für die 20 Einzelmessungen: in a) und b) die Verteilung Differenzzeit  $t_{Diff}$ , in c) und d) die Verteilung der „rise-time“  $t_F$  sowie in e) und f) die Verteilung der „rise-time“  $t_{25-75\%}$ . Dabei wurde stets zwischen 1. und 2. Messung unterschieden und die Werte separat für jeden Probanden aufgetragen.

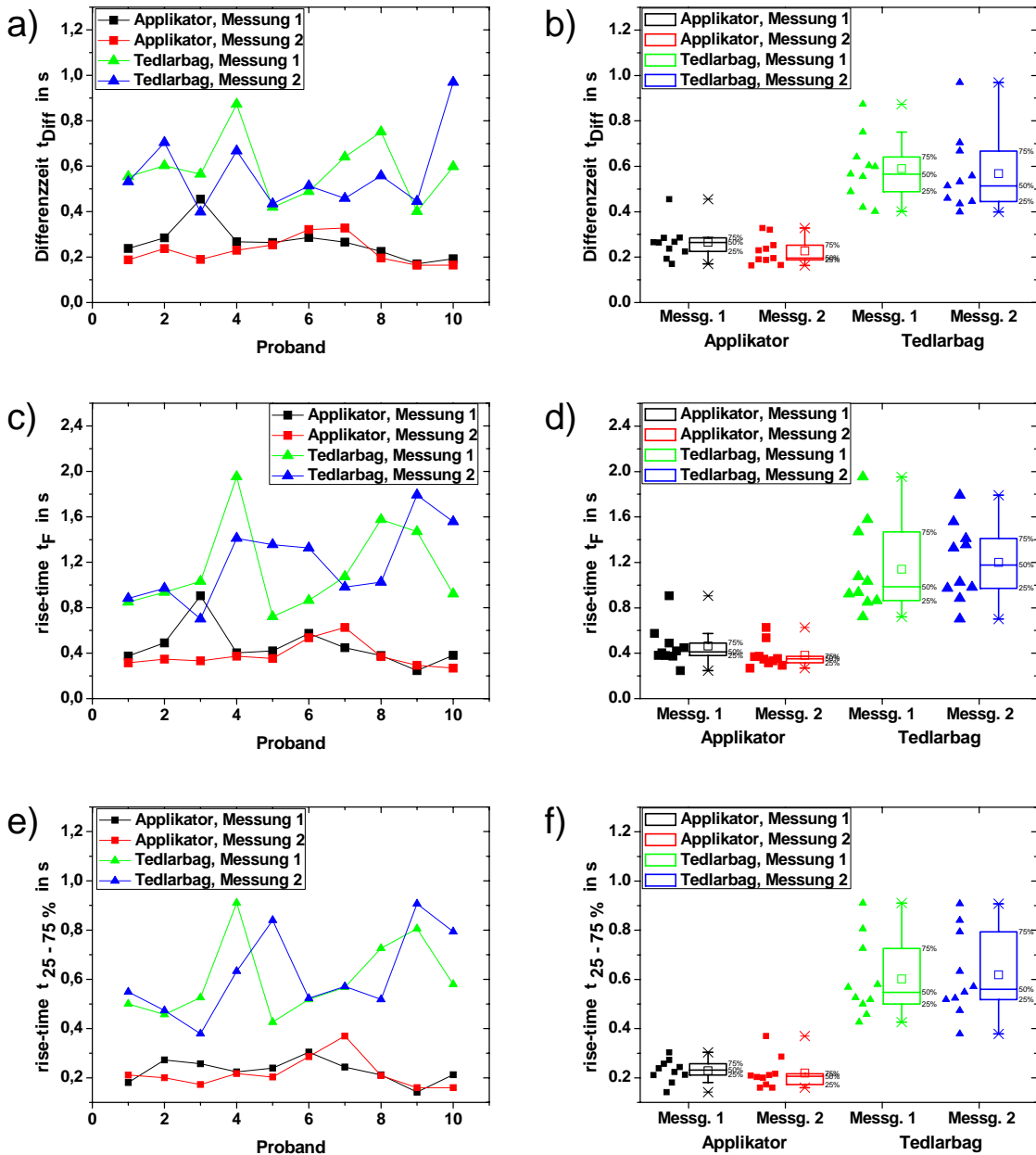


Abbildung A.11: Verteilung „rise-time“-Werte und Differenzzeiten bei Unterscheidung zwischen Messung 1 und 2

Dargestellt ist in a) und b) die Verteilung Differenzzeit  $t_{Diff}$ , in c) und d) die Verteilung der „rise-time“  $t_F$  sowie in e) und f) die Verteilung der „rise-time“  $t_{25-75\%}$ . Dabei wurde stets zwischen 1. und 2. Messung unterschieden und die Werte separat für jeden Probanden aufgetragen.

### A.3.8 Reproduzierbarkeit der „rise-time“-Werten

Auch für den MR-Parameter „rise-time“ wurde die Variabilität der Datensätze berechnet und graphisch aufgetragen, siehe Abb. A.12. Betrachtet man die Variabilität der Daten, so zeigt sich bei der Applikatorverabreichung insgesamt eine erheblich kleinere Variabilität als mit der Tedlarbag-Methode. Bei Proband #3 waren die Inhalationen bei der Applikatorverabreichung stark verschieden, denn dort fand die erste Inhalation nicht forciert statt, wie im Prüfplan vorgesehen. Dies bewirkte eine verlängerte Inhalation mit resultierender erhöhter „rise-time“. Beim Betrachten der Differenzen führt dies zu einem großen, jedoch erklärbaren Ausreißerwert.

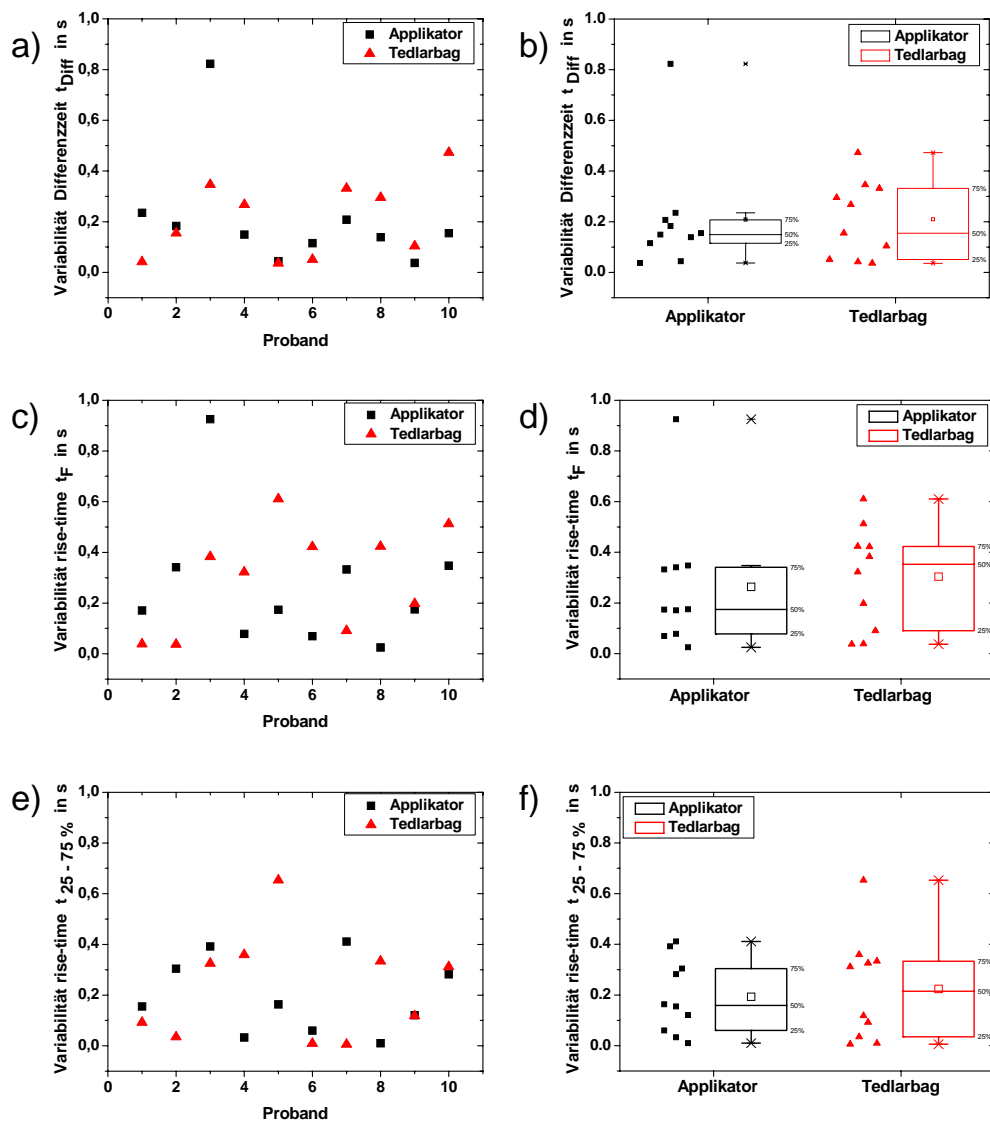


Abbildung A.12: Variabilität der „rise-time“-Werte

Dargestellt ist in a) und b) die Variabilität der Differenzzeit  $t_{Diff}$  in c) und d) die Variabilität der „rise-time“  $t_F$  sowie in e) und f) die Variabilität der „rise-time“  $t_{25-75\%}$ .

Mit der Verabreichung durch den Applikator konnte wiederum eine bessere mediane Variabilität erreicht werden. Es zeigt sich auch, dass mit der neuen Definition der „rise-time“ (25 - 75 % des Maximalsignals) eine verbesserte Reproduzierbarkeit des MR-Parameters möglich ist: Die „rise-time“ nach der angepassten Fermimethode hat beim Applikator eine mediane Variabilität von 17,4 %, beim Tedlarbag aber 35,2 %. Bei der neuen Definition der „rise-time“ konnte die Variabilität reduziert werden und beträgt für den Applikator 15,9 %, für den Tedlarbag nur noch 21,5 %. Betrachtet man sich die Streuung der Daten im Bland-Altman-Diagramm, so fällt auch hier die geringere Streuung des Applikators sowie eine geringere Streuung bei neuer Definition der „rise-time“ auf. Beim Applikator wird ein schwach negativer Differenzenmittelwert erreicht:  $\mu_{\text{Diff}}(\text{Fermi}) = -0,081$  s mit  $\sigma_{\text{Diff}}(\text{Fermi}) = 0,195$  s, bzw.  $\mu_{\text{Diff}}(25 - 75 \%) = -0,01$  s mit  $\sigma_{\text{Diff}}(25 - 75 \%) = -0,06$  s. Die 2. Inspiration wird somit im Mittel etwas schneller, forcierter ausgeführt. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant und im Rahmen der Standardabweichung sehr gut mit Null verträglich. Vergleicht man hier die einzelnen Methoden miteinander, so fällt eine starke Abhängigkeit der Streuungsstärke vom Mittelwert auf. Dies zeigt die „trichterförmige“ Anordnung der Datenpunkte in Abb. A.13 d). Die Daten müssen daher gemäß Abschnitt 9.3.2 zunächst logarithmiert werden. Nach dieser Auftragung findet sich eine gleichmäßige Anordnung der Streuung, was für eine entsprechende Korrelation der Methoden spricht. Diese wurde bereits in Abschnitt 9.7.5 vorgestellt.

In den Tabellen A.9 -A.11 sind die statistischen Mittelwerte, Mediane sowie auch die Variabilität der Werte aufgeführt.

	$t_{\text{Diff}}$ in s		Variabilität		Bland-Altman-Plot			
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.- Vgl. LOG	2-Meth.- Vgl.
Mittelwert $\mu$	0,246	0,579	0,209	0,210	-0,038	-0,021	0,373	2,358
Median	0,237	0,556	0,152	0,211	-0,028	-0,004	0,377	2,382
Minimum	0,164	0,399	0,037	0,036	-0,265	-0,206	0,094	1,242
Maximum	0,455	0,969	0,823	0,473	0,062	0,371	0,768	5,860
Stand.abw. $\sigma$	0,070	0,155	0,225	0,153	0,088	0,179	0,159	1,441
$\mu$ -Stand.fehler $\sigma/\sqrt{(N)}$	0,016	0,035	0,071	0,048	0,028	0,056	0,035	1,085

Tabelle A.9: Statistik der  $t_{\text{Diff}}$ 

Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter der Differenzzeiten  $t_{\text{Diff}}$  sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.

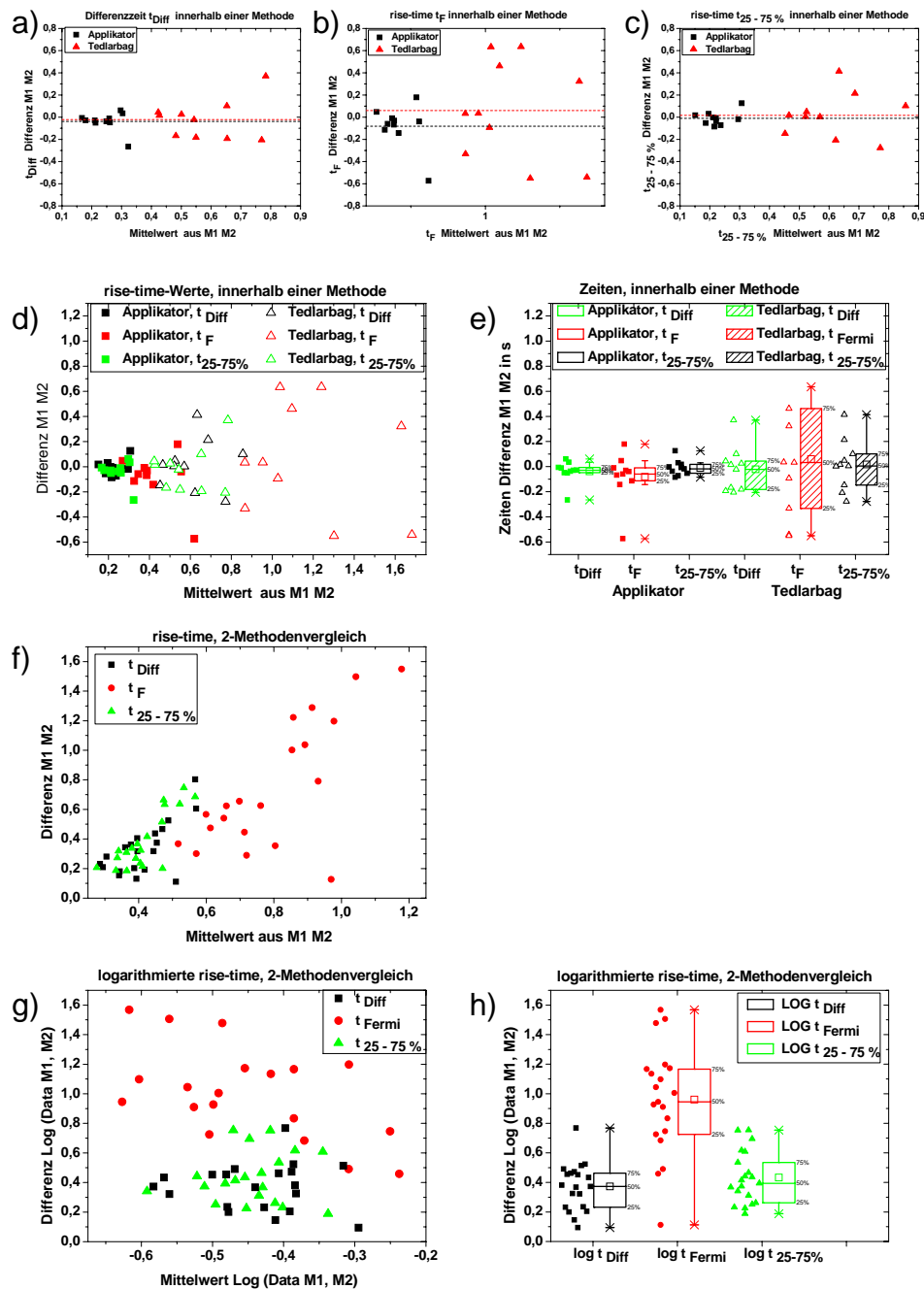


Abbildung A.13: Bland-Altman-Diagramm der „rise-time“-Werte  
 Dargestellt sind die Differenzzeit  $t_{Diff}$  sowie die „rise-time“-Werte der verschiedenen Definitionen ( $t_F$ ,  $t_{25-75\%}$  gemäß eines Bland-Altman-Diagramms, in dem die Differenz zweier Messungen gegen ihren Mittelwert aufgetragen werden. Im Diagramm a) - d) wurde die Wiederholbarkeit der einzelnen Methode berechnet, in e) ist die Verteilung im Boxplot dargestellt. Das Bland-Altman-Diagramm in f) zeigt den Vergleich der beiden Methoden zueinander. Dabei ist eine deutliche Korrelation der Streuung vom Mittelwert zu erkennen, es empfiehlt sich daher die logarithmische Betrachtung der Daten, wie in Abb. g) und h).

	$t_{\text{Fermi}}$ in s		Variabilität		Bland-Altman-Plot			
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.- Vgl. LOG	2-Meth.- Vgl.
Mittelwert $\mu$	0,422	1,170	0,264	0,304	-0,081	0,061	0,960	9,126
Median	0,377	1,029	0,174	0,352	-0,049	0,034	0,975	9,443
Minimum	0,246	0,701	0,025	0,037	-0,573	-0,551	0,113	1,296
Maximum	0,906	1,952	0,925	0,611	0,179	0,635	1,568	37,005
Stand.abw. $\sigma$	0,150	0,360	0,260	0,203	0,195	0,448	0,365	2,316
$\mu$ -Stand.fehler	0,034	0,080	0,082	0,064	0,062	0,142	0,082	1,207
$\sigma/\sqrt{(N)}$								

Tabelle A.10: Statistik der  $t_{\text{Fermi}}$ 

Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter der „rise-time“  $t_{\text{Fermi}}$  sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.

	$t_{25 - 75 \%}$ in s		Variabilität		Bland-Altman-Plot			
	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	Appl.	Tedlar	2-Meth.- Vgl. LOG	2-Meth.- Vgl.
Mittelwert $\mu$	0,224	0,610	0,193	0,224	-0,010	0,017	0,433	2,711
Median	0,212	0,558	0,159	0,215	-0,012	0,011	0,404	2,535
Minimum	0,142	0,379	0,010	0,005	-0,084	-0,277	0,188	1,543
Maximum	0,370	0,910	0,411	0,653	0,126	0,414	0,754	5,672
Stand.abw. $\sigma$	0,055	0,162	0,146	0,208	0,061	0,202	0,176	1,500
$\mu$ -Stand.fehler	0,012	0,036	0,046	0,066	0,019	0,064	0,039	1,095
$\sigma/\sqrt{(N)}$								

Tabelle A.11: Statistik der  $t_{25 - 75 \%}$ 

Dargestellt sind die verschiedenen statistischen Parameter der „rise-time“  $t_{25 - 75 \%}$  sowie der Analysen zur Wiederholbarkeit der Verabreichungsmethoden.

### Vergleich mit Spirometerdaten des Applikators

Proband	Anstiegszeiten in s			
	Spirometerdaten	$t_{\text{Diff}}$	$t_{\text{Fermi}}$	$t_{25 - 75 \%}$
1	0,182	0,238	0,375	0,181
2	0,309	0,285	0,490	0,272
3	0,217	0,237	0,347	0,201
4	0,286	0,455	0,906	0,257
5	0,178	0,190	0,333	0,173
6	0,380	0,267	0,404	0,224
7	0,341	0,230	0,373	0,217
8	0,309	0,265	0,420	0,239
9	0,300	0,253	0,353	0,203
10	0,408	0,286	0,575	0,304
11	0,425	0,321	0,536	0,286
12	0,318	0,266	0,448	0,244
13	0,277	0,328	0,627	0,370
14	0,241	0,225	0,380	0,212
15	0,222	0,196	0,370	0,210
16	0,202	0,170	0,246	0,142
17	0,241	0,164	0,294	0,160
18	0,257	0,193	0,382	0,213
19	0,250	0,165	0,269	0,160

Tabelle A.12: Vergleich der Spirometerdaten mit MR-Daten

Dargestellt sind die berechneten „rise-time“-Werte der Spirometerdaten im Vergleich zu den aus den MR-Aufnahmen ermittelten, d. h. den Varianten der „rise-time“  $t_F$  und  $t_{25 - 75 \%}$  sowie der Differenzzeit  $t_{\text{Diff}}$ .

#### A.3.9 Einfluss des Bolusvolumen auf die „rise-time“

Der Vollständigkeit halber habe ich auch bei der dynamischen Bildgebung den Einfluss des Bolusvolumen auf die „rise-time“ betrachtet. Trägt man die verabreichten Bolusvolumina in einem Diagramm mit den verschiedenen „rise-time“-Werten auf (siehe Abb. A.14 a) - c), so ist hier keinerlei Abhängigkeit festzustellen. In d) wurde das verabreichte Bolusvolumen im Bland-Altman-Diagramm betrachtet. Der Mittelwert der Differenzen betrug hierbei  $\mu_{\text{Diff}} = 0,1$  ml mit  $\sigma_{\text{Diff}} = 16,1$  ml. Eine tendenzielle Volumenvergrößerung, wie bei der morphologischen Bildgebung ist hier nicht zu beobachten. Dies mag an der Reihenfolge im Prüfplan liegen. So ist der Unterschied durch das „Einüben“ des Prozesses vermutlich nur innerhalb der ersten Methode ersichtlich, beim späteren Verlauf spielt dieser „Trainings-Effekt“ beim Probanden keine Rolle mehr. Allenfalls eine leichte Tendenz zu kürzeren „rise-time“-Werten bei der 2. Messung ist beim Applikator zu beobachten, siehe Abb. A.13.

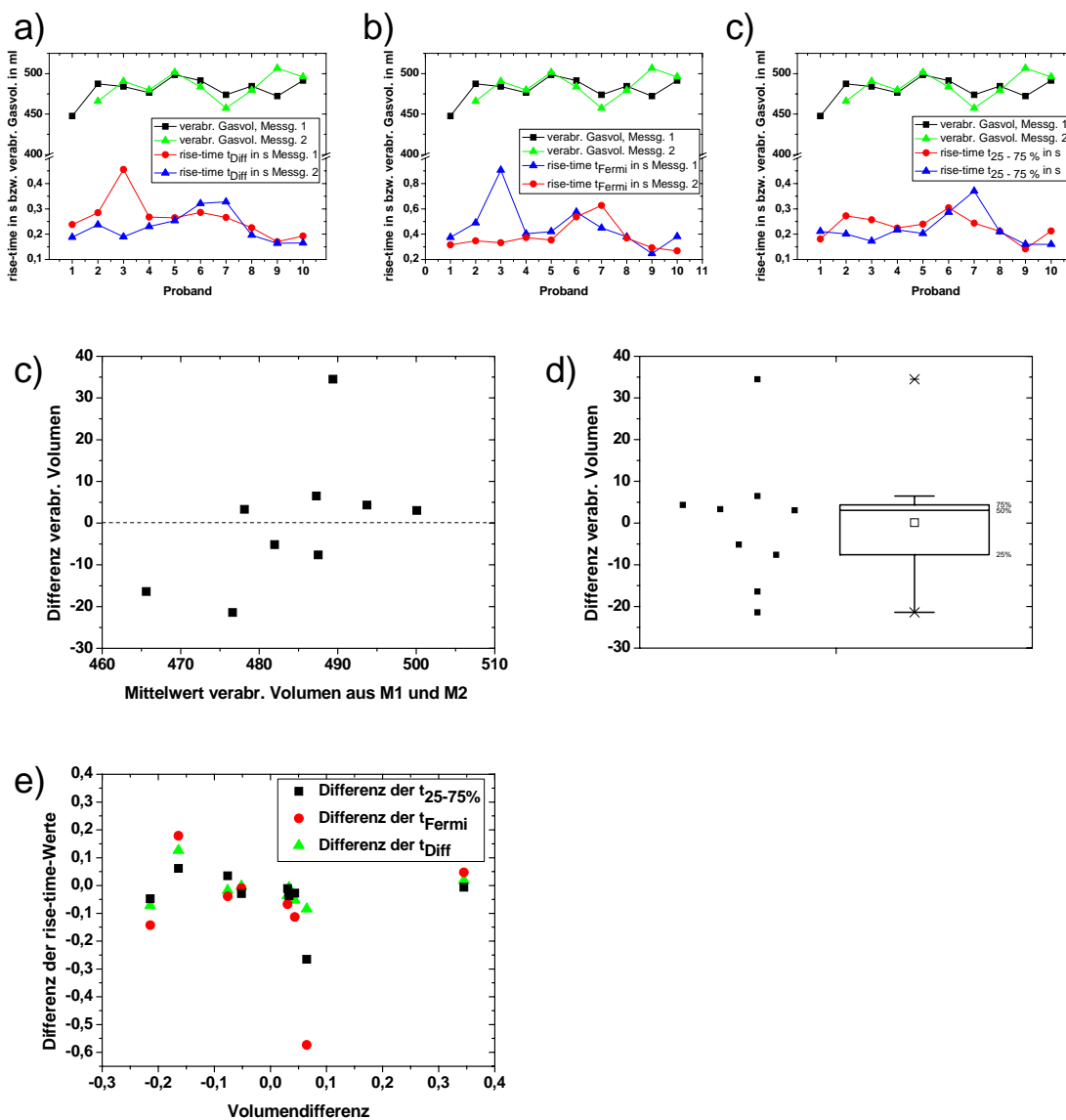


Abbildung A.14: Volumenabhängigkeit der „rise-time“-Werte  
 Dargestellt sind in a) - c) die errechneten „rise-time“-Werte der verschiedenen Definitionen im direkten Vergleich zum verabreichten Volumen. Abb. d) zeigt die Variation der verabreichten Volumen bei Messung 1 und 2 in Bland-Altman-Diagramm, in e) als Boxplot dargestellt. In e) sind die Differenzen der einzelnen „rise-time“-Werte gegen die Differenzen der verabreichten Volumina aufgetragen.



# Literaturverzeichnis

- [Abr63] A. Abragam; The Principles of Nuclear Magnetism; Oxford University Press; London (1963).
- [Agu04] L. Agulles Pedrós; Influence of Diffusion on Contrast and Sensitivity in MRI of Gases; Diplomarbeit am Institut für Physik der Johannes Gutenberg-Universität at Mainz (2004).
- [Amb11] Ambu GmbH, MarkIVever; <http://www.markivever.de/?p=115>; August (2011).
- [Bar74] R. Barbé, M. Leduc, F. Laloe; Résonance magnétique en champ de radiofréquence inhomogène; *Journale de Physique* **35** (1974) 699-725 und 935-951.
- [Bat00] M. Batz; Untersuchungen zur Polarisation von  $^3\text{He}$  an magnetischen Oberflächen; Staatsexamensarbeit an der Universität Mainz (2000).
- [Bat11] Metastabiles Optisches Pumpen von  $^3\text{He}$  in Magnetfeldern bis 30 mT; Dissertation an der Universität Mainz (2011).
- [Bec99] J. Becker et al.: Determination of the neutron electric form factor from the reaction  $^3\vec{\text{He}}(\vec{e}, e'n)$  at medium momentum transfer; *Eur. Phys. J. A* **6** (1999) 329.
- [Bee09a] Beer, M., Stüb, D., Oechsner, M., Hahn, D., Köstler, H., Hebestreit, H., Jakob, P. Oxygen-enhanced functional MR lung imaging *Radiologe* 49 (8): 732-738 (2009).
- [Bee09b] E. J. R. van Beek et al., Hyperpolarised  $^3\text{He}$  MRI versus HRCT in COPD and normal volunteers: PHIL trial; *ERJ* December 1, 2009 vol. 34 no. 6 1311-1321.
- [Ber01] J. Bermuth; Bestimmung des elektrischen Formfaktors des Neutrons  $G_{en}$  in der Reaktion  $^3\vec{\text{He}}(\vec{e}, e'n)$  bei einem Impulsübertrag  $Q^2 = 0.67 (\text{GeV}/c)^2$ ; Dissertation an der Universität Mainz (2001).
- [Bex11] BEXAMED GmbH; Fixationsband; [http://56483.webhosting22.1blu.de/xtc/product\\_info.php?info=p307\\_Fixationsband-aus-Silikon-VE-10.html](http://56483.webhosting22.1blu.de/xtc/product_info.php?info=p307_Fixationsband-aus-Silikon-VE-10.html); August 2011.
- [Bla86] J. M. Bland, D. G. Altman; Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement; *Lancet*; 1986; i: 307-310.

- [Blo46a] F. Bloch; Nuclear Induction, Phys. Rev. **70**, 460 - 474(1946).
- [Blo46b] F. Bloch/ W.W. Hansen/ M. Packard; The Nuclear Induction Experiment, Phys. Rev. **70**, 474 - 485(1946).
- [BMB11] BMBF; <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/2170.php>; August 2011.
- [Boc97] M. Bock; Simultaneous  $T_2^*$  and diffusion measurements with  $^3\text{He}$ ; Magn. Res. Med. **38** (1997) 890 . 895.
- [Bor04] M. Borg; Aufbau eines Polarimeters an der Applikationseinheit zur Verabreichung von hyperpolarisiertem  $^3\vec{\text{He}}$ -Gas; Diplomarbeit an der Universität Mainz (2004).
- [Bra89] L. Brandt, F. Mertzluft, W. Dick; Verhalten des arteriellen und gemischtvenösen Blutgasstatus in der Initialphase der Intubationsapnoe; Anaesthesist **38**, (1989) 167 – 173.
- [Call91] Callaghan, P., Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy, 1991, Oxford University Press.
- [Che99] X. J. Chen et al.; Spatially Resolved Measurements of Hyperpolarized Gas Properties in the Lung In Vivo. Part II: T<sub>2</sub>; Magnetic Resonance in Medicine **42** (1999) 729 - 737.
- [Chi91] S. Chinn; Repeatability and method comparison; Thorax **1991**; **46**: 454-456.
- [Col63] F. D. Colegrove, L. D. Scheerer, G. K. Walters; Polarization of  $^3\text{He}$  gas by optical pumping; Phys. Rev. **132** (1963) 2561 – 2572.
- [Con06] M. S. Conradi, B. T. Saam, D. A. Yablonskiy and J. C. Woods; Hyperpolarized  $^3\text{He}$  and Perfluorocarbon Gas Diffusion MRI of Lungs; Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy **48** (2006) 63 – 83
- [Cou01] E. Coutarde; Pompage optique de l'hélium dans des conditions non-standard; Thèse de doctorat de l'université Paris XI (École Normale Supérieure); France (2001)
- [Dav11] DAV-Notfallmed; Beatmungsmaske Dahlhausen; [http://www.dav-notfallmed.de/shop/catalog/product\\_info.php?manufacturers\\_id=11 &products\\_id=146](http://www.dav-notfallmed.de/shop/catalog/product_info.php?manufacturers_id=11&products_id=146); August 2011.
- [Dem98] W. Demtröder; Experimentalphysik 1, Mechanik und Wärme; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1998).
- [Den97] A. Denninger; Systematische Untersuchungen zur Wandrelaxation in polarisierten  $^3\vec{\text{He}}$ -Hochdruckzellen; Diplomarbeit an der Universität Mainz (1997).
- [Den00] A. Denninger; Methodische Entwicklung der sauerstoff-sensitiven  $^3\text{He}$ -Kernspintomographie; Dissertation an der Universität Mainz (2000)

- [DIM11] DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Benannte Stellen; <http://www.dimdi.de/static/de/mpg/adress/benannte-stellen/>; August 2011
- [Doc11] DocCheck Medical Services GmbH; [campus.doccheck.com/uploads/tx\\_dcmestudscripts/7303\\_atmung.doc](http://campus.doccheck.com/uploads/tx_dcmestudscripts/7303_atmung.doc); August 2011.
- [Dra11a] Draeger; TwinStar®; [http://www.draeger.com/GC/de/campaigns/swine\\_flu/index.jsp](http://www.draeger.com/GC/de/campaigns/swine_flu/index.jsp); August 2011.
- [Dra11b] Draeger; Dräger X-plore® 3500; [http://www.draeger.com/DE/de/products/personal\\_protection/masks/half/com\\_x-plore\\_3500.jsp](http://www.draeger.com/DE/de/products/personal_protection/masks/half/com_x-plore_3500.jsp); August 2011.
- [Dzh11] Diagnosezentrum Hietzing; Lungenröntgen (x-ray gesunde Lunge); <http://www.dzh.at/images/herzlunge.jpg>; August 2011.
- [Ebe96] M. Ebert, T. Großmann, W. Heil, E. W. Otten, R. Surkau, M. Leduc, P. Bachert, M. V. Knopp, L. R. Schad, M. Thelen; Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarized  $^3\text{He}$ ; *The Lancet*, **347** (1996) 1297-1299.
- [Ebe00] M. Ebert; Entwicklung eines leistungsstarken Polarisators und Kompressors für die medizinische  $^3\text{He}$ -MR-Tomographie; Dissertation an der Universität Mainz (2000).
- [Eck90] G. Eckert; Messung von Polarisationsgrad und Relaxationszeiten am Prototyp eines komprimierten  $^3\text{He}$ -Targets und Entwurf eines beschleunigertauglichen Targets; Diplomarbeit an der Universität Mainz (1990).
- [EWG93] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, Anhang IX; Beuth Verlag GmbH (1993).
- [Fic02] S. Fichelle; Hyperpolarised  $^3\text{He}$  Gas Production for Magnetic Resonance Imaging of the Human Air-ways; Dissertation an der University of Nottingham (2002).
- [Fil01] F. Filbir; Echtzeit  $^3\text{He}$ -Kernspin-Polarimetrie mittels Induktionsstoßmessung; Diplomarbeit an der Universität Mainz (2001).
- [Fit67] W. A. Fitzsimmons, G. K. Walters; Very long nuclear-spin relaxation times in gaseous  $^3\text{He}$  by suppression of  $^3\text{He}$ -surface interactions; *Phys. Rev.* **174** (1967) 943 – 946.
- [Fit68] Fitzsimmons WA, Lane AF, Walters GK. Diffusion of  $^3\text{He}(23\text{S}1)$  in Helium Gas;  $23\text{S}1 - 11\text{S}0$  Interaction Potentials at Long Range. *Phys Rev* 174(1968):193-200.
- [Fit69] W. A. Fitzsimmons, L. L. Tankersley, G. K. Walters; Nature of surface-induced nuclear-spin relaxation of gaseous  $^3\text{He}$ ; *Phys. Rev.* **179:1** (1969) 156 – 165.
- [Gam65] R. L. Gamblin, T. R. Carver; Polarization and Relaxation Processes in  $^3\text{He}$  Gas; *Phys. Rev.* **138:4A** (1965) 946 - 960.

- [Gan73] J. G. Ganière; Relaxation nucléaire de  $^3\text{He}$  gazeux par des surfaces; *Helv. Phys. Acta* **46** (1973) 147 – 159.
- [Gas02] K.K. Gast, M. Viallon, B. Eberle, J. Lill, M. Puderbach, A. Hanke, J. Schmiedeskamp, H.-U. Kauczor; MRI in lung transplant recipients using hyperpolarized  $^3\text{He}$ : comparison with CT. *J Magn Reson Imag* **15** (2002) 268-274.
- [Gas03] K.K. Gast, B.Eberle, J. Schmiedeskamp, H.-U. Kauczor; Magnetic resonance imaging using hyperpolarized  $^3\text{He}$ -Gas. *Acad Radiol* **10** (2003) 1119-1131.
- [gbe11] Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 20.06.2011; <http://www.gbe-bund.de/glossar/Todesursachenstatistik.html>; Datenquellen: Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn; Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Statistisches Bundesamt; August 2011.
- [GBS11] GBS Elektronik GmbH; <http://www.gbs-elektronik.de/leistungen/nuklearmesstechnik/detektoren/he-3-detektoren/>; August 2011.
- [Gem10] C. Gemmel et al.; Ultra-sensitive magnetometry based on free precession of nuclear spins; *Eur. Phys. J. D* **57**, 303–320 (2010).
- [Ger82] C. Gerthsen, H. O. Kneser, H. Vogel; *Physik*; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1982).
- [Glu11] F. Glück; The axisymmetric magnetic field calculation program package mag-field2; to be published.
- [Gro96] T. Großmann; Optimierung beschichteter  $^3\text{He}$ Zellen mit Anwendungen in der Kernspintomographie; Diplomarbeit an der Universität Mainz (1996).
- [Gro00] T. Großmann; Realisierung eines  $^3\text{He}$ -Kreislaufs zur  $^3\text{He}$ -Magnet-Resonanztomographie; Dissertation an der Universität Mainz (2000).
- [Gro07] U. Grouven et al., Vergleich von Messmethoden; *Dtsch Med Wochenschr* **2007**; 132:e69-e73 (2007).
- [Gue06] M. Güldner; Weiterentwicklung eines Applikators zur Verabreichung von hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ ; Diplomarbeit an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (2006).
- [Hak80] H. Haken, H. C. Wolf; *Atom- und Quantenphysik*; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1980).
- [Hal10] A. F. Halaweish et al., Hyperpolarized  $^3\text{He}$  ADC Measurements: Left-Right and Dorsal-Ventral Differences as a Function of Lung Volume, [http://eta2.bio.cmu.edu/ISMRM/ISMRM%202010%20Stockholm/files/4605\\_3420.pdf](http://eta2.bio.cmu.edu/ISMRM/ISMRM%202010%20Stockholm/files/4605_3420.pdf), ISMRM (2010).

- [Has00] J. Hasse; Charakterisierung und Optimierung eines  $^3\text{He}$ -Kompressors; Diplomarbeit an der Universität Mainz (2000).
- [Hei95] W. Heil, H. Humblot, E. W. Otten, M. Schäfer, R. Surkau, M. Leduc; Very long nuclear relaxation times of spin polarized  $^3\text{He}$  in metal coated cells; Phys. Lett. A **201** (1995) 337-343
- [Hei98] W. Heil, K. Andersen, D. Hofmann, H. Humblot, J. Kulda, E. Lelièvre-Berna, O. Schärpf, F. Tasset;  $^3\text{He}$  Neutron Spin Filter at ILL; Physica B241-243 (1998) 56.
- [Hei11] A. Heimann-Heinevetter; Maskenbeatmung; <http://www.pflegekurse.de/lektion6/bild/01Beatmen300x240.jpg>; August 2011.
- [Hie06] S. Hiebel; „Methodische und technische Weiterentwicklung der  $^3\text{He}$ -MRT im Hinblick auf erweiterte lungendiagnostische Anwendungsmöglichkeiten“; Dissertation an der Universität Mainz (2000).
- [Hie10] S.Hiebel et al., “Magnetized boxes for housing polarized spins in homogeneous fields“, Journal of Magnetic Resonance, V.204, P.37-49, 2010.
- [Hof00] D. Hofmann; Messung der paritätsverletzenden Neutronenspin-Rotation in  $^{139}\text{La}$  unter Einsatz von  $^3\text{He}$ -Neutronenspin-Filtern; Dissertation an der Universität Mainz (2000).
- [Hof02] H. Hoffmann, J.-P. Krischewski: Original-Prüfungsfragen GK 2. Radiologie, Thieme Verlag, Stuttgart; Auflage: 14. A. (2002).
- [IAT11] Gefahrgutvorschriften (DGR) – 2011 (52. Ausgabe), IATA (2001).
- [Jac06] J.D. Jackson; John David Jackson: Klassische Elektrodynamik; 4. Auflage. De Gruyter, Berlin (2006).
- [Jak11] P. Jakob, Ventilation imaging using oxygen-enhanced MRI, Department of Experimental Physics 5 (Biophysics), University of Würzburg, <http://bio.physik.uni-wuerzburg.de/lungimaging/>, August 2011.
- [Jog75] A. Jogwich; Strömungslehre; Verlag W. Girardet, Essen (1975).
- [Kar80] R. F. Karlicek and I. J. Lowe; A Modified Pulsed Gradient Technique for Measuring Diffusion in the Presence of Large Background Gradients; Journal of Magnetic Resonance 37 (1980) 75 – 91
- [Kau00] H.-U. Kauczor; Von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung: Magnet-Resonanz-Tomographie mit polarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas (2000).
- [Kau02] Kauczor HU, Hanke A, van Beek EJR. Assessment of lung ventilation by MR imaging: current status and future perspectives. Eur Radiol 2002;12:1962-1970.
- [Ket04] W. Ketter; Messung des Realteils der gebundenen  $^3\text{He}$ -Streulänge; Dissertation an der Universität Mainz (2004).

- [Kli73] V. Kliment; Similarity and Dimensional Analysis, Evaluation of Aerosol Deposition in the Lungs of Laboratory Animals and Man; *Folia Morphologica* 21 (1973) 59 – 64
- [Kur11] Hp. Kurt et al.; Die Atemtherapie; [http://www.paracelsus.de/heilv/natur\\_47.html](http://www.paracelsus.de/heilv/natur_47.html); August 2011.
- [Lar09] Larsen R. et al., *Beatmung Grundlagen und Praxis*, 4. Auflage, Springer Medizin Verlag, 2009.
- [Lau97] L.O. Lauer; Arbeiten zur Applikation von polarisiertem  $^3\text{He}$  in der MR-Tomographie; Diplomarbeit an der Universität Mainz (1997).
- [Leh03] F. Lehmann, "Dynamische Helium-3 MR-Tomographie: Quantitative Analyse der Ventilation der Lunge"; Diplomarbeit FH Jena / Klinikum Johannes Gutenberg-Universität Mainz (2003).
- [Lev44] K. Levenberg; A Method for the Solution of Certain Problems in Least Squares; *Quart. Appl. Math.* 2; 164-168; 1944.
- [Loe11] Löwen-Apotheke Bederkesa; Hustenmittel; <http://loewenapothekebederkesa.wordpress.com/category/medizin-und-pharmakologie/atemwege/>; August 2011.
- [Man73] Mansfield, P and Grannell, P.K. : *J. Phys.* C6, L422 (1973).
- [Mar63] D. Marquardt: An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters; *SIAM J. Appl. Math.* 11; 431-441; 1963.
- [Mar00] Markstaller, K., Eberle, B., Schreiber, W.G., Weiler, N., Thelen, M., and Kauczor, H.U., Flip angle considerations in (3)helium-MRI. *NMR Biomed*, 2000. 13(4): p. 190-3.
- [May97] T. Mayer-Kuckuk; *Atomphysik*; B. G. Teubner, Stuttgart (1997).
- [Mey89] M. Meyerhoff; Aufbau und Test von dichten, kernspinpolarisierten  $^3\vec{\text{He}}$ -Targets zur Messung des elektrischen Formfaktors des Neutrons; Diplomarbeit an der Universität Mainz (1989).
- [Mey94] M. Meyerhoff et al.: Measurement of the electric formfactor of the neutron in the exclusive quasielastic scattering of polarized electrons from polarized  $^3\text{He}$ ; *Phys. Lett.* **B 327** (1994) 201.
- [Mon11] Monks - Ärzte im Netz GmbH; <http://www.lungenaerzte-im-netz.de/lin/lincontent/show.php3?id=13&nodeid=19>; August 2011.
- [Mor77] J. J. Moré; The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory; In G. A. Watson (ed.): *Numerical Analysis*; *Lecture Notes Math.* 630, 1978, S. 105-116, Dundee (1977).

- [Mor95] H. Morneburg (Herausgeber); Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik; Publicis MCD Verlag, München (1995).
- [Mor06] A. E. Morbach; Diffusionsgewichtete Helium-3 Magnetresonanztomographie zur Untersuchung der Lunge; Dissertation an der Universität Mainz (2006).
- [MRL06] MBT Mechttersheimer GbR; Neue Maschinenrichtlinie 2006/42/EG; <http://www.maschinenrichtlinie.de/home.html>; August 2011.
- [Mug08] J. P. Mugler et al., Helium-3 Diffusion MR Imaging of the Human Lung over Multiple Time Scales, *Acad Radiol.* 2008 June; 15(6): 693–701.
- [Nac85] P. J. Nacher, M. Leduc; Optical pumping in  $^3\text{He}$  with a laser; *J. Physique* **46** (1985) 2057 - 2073.
- [New93] N. R. Newbury, A. S. Barton, G. D. Cates, W. Happer, H. Middleton; Gaseous  $^3\text{He}$ - $^3\text{He}$  magnetic dipolar spin relaxation; *Phys. Rev. A* **48:6** (1993) 4411 - 4420.
- [Ott98] E. W. Otten; Repetitorium der Physik; Springer-Verlag, Berlin (1998).
- [Ott99] E. W. Otten; Patentantrag; Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung der Magnetisierung elektronen- oder kernspinpolarisierter Medien; Mainz (1999).
- [Ott04] E. W. Otten; Take a Breath of Polarized Noble Gas; *Europhysics News* 35 (2004) No. 1
- [Phi04] PHIL, [www.phil.ens.fr](http://www.phil.ens.fr) (2004)
- [Phe11] Phelinet Final report 2007 - 2011; <http://www.phelinet.eu/database/miscellaneous/phelinet-final-report/download.html>; August 2011.
- [Poh67] R. W. Pohl; Elektrizitätslehre; Springer, Berlin, Heidelberg (1967).
- [Pov93] B. Povh, K. Rith et al.; Teilchen und Kerne - Eine Einführung in die physikalischen Konzepte; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg (1993).
- [Pri97] W. S. Price; Pulsed-Field Gradient Nuclear Magnetic Resonance as a Tool for Studying Translational Diffusion: Part 1. Basic Theory; *Concepts in Magnetic Resonance* 9 (1997) 299 – 336.
- [RaB11] Radiologie am bahnhof, Ganzkörper-MRT, <http://www.radiologiepraxis-cham.de/ganzkoerper-mrt.html>, August 2011.
- [Rob05] R. F. Schmidt et al.; Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie; Springer Medizinverlag Heidelberg; 29. Auflage, (2005).
- [Roh98] D. Rohe; Messung des elektrischen Formfaktors des Neutrons  $G_{en}$  an  $^3\vec{\text{He}}$  mit dem A1-Elektronenspektrometer; Dissertation an der Universität Mainz (1998).

- [RPr11] Radiologie am Prinzregentenplatz; CT-Aufnahme in Niedrigdosis; [http://www.radiologie-am-prinzregentenplatz.de/index.php/vorsorge/beschreibung/lunge\\_niedrigdosis\\_ct/](http://www.radiologie-am-prinzregentenplatz.de/index.php/vorsorge/beschreibung/lunge_niedrigdosis_ct/); August 2011.
- [Rud01] D. Rudersdorf; Untersuchungen zur Steigerung der Effizienz des optischen Pumpens von  $^3\text{He}$ ; Diplomarbeit an der Universität Mainz (2001).
- [Rud10] D. Rudersdorf; Entwicklung und Anwendung eines Beatmungssystems zur Untersuchung der Lungenfeinstruktur mittels He-3-Magnetresonanztomographie; Dissertation an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (2010).
- [RZS11] Radiologie Zentrum Stuttgart, Lungenszintigraphie; <http://www.radiologiezentrum-stuttgart.de/nuklearmedizin.html>, August 2011.
- [Saa95] B. Saam, W. Happer, H. Middleton; Nuclear relaxation of  $^3\text{He}$  in the presence of  $\text{O}_2$ ; Phys. Rev. A **52** (1995) 862 – 865.
- [San11] SAN-SHOP Erste-Hilfe Sanitätsbedarf; AERObag® - PVC Beatmungsmaske; [http://www.san-shop.net/images/product\\_images/original\\_images/9d94e61fe7eeb23f24feb395d5ee404c.jpg](http://www.san-shop.net/images/product_images/original_images/9d94e61fe7eeb23f24feb395d5ee404c.jpg); August 2011.
- [Sch65] L. D. Schearer, G.K. Walters; Nuclear spin-lattice relaxation in the presence of magnetic-field gradients; Phys. rev. **139:5A** (1965) 1398 - 1402.
- [Sch98] J. Schmiedeskamp; Weiterentwicklung des Polarisations- und Kompressionskonzepts für  $^3\text{He}$ ; Diplomarbeit an der Universität Mainz (1998).
- [Sch04] J. Schmiedeskamp; Weiterentwicklung einer Produktionsanlage für hochpolarisiertes  $^3\text{He}$  - Anwendungen in Kernspintomographie und physikalischer Grundlagenforschung; Dissertation an der Universität Mainz (2004).
- [Sch05] J. Schmiedeskamp, A. Deninger, H.-J. Elmers, W. Heil, E. W. Otten, Yu. Sobolev, M. Wolf, W. Kilian, H. Rinneberg, T. Sander-Thömmes, F. Seifert, R. Kremer, A. Simon, J. Zimmer; On  $^3\text{He}$  Nuclear-Spin Relaxation in Glass Vessels by Paramagnetic and Ferromagnetic Sites; submitted to Eur. Phys. J. (2005).
- [Sch06a] J. Schmiedeskamp et al.; Paramagnetic Relaxation of Spin Polarized  $^3\text{He}$  at Bare Glass Surfaces. Part I ; The European Physical Journal D 38 (2006) 427 – 438.
- [Sch06b] J. Schmiedeskamp et al.; Relaxation of Spin Polarized  $^3\text{He}$  by Magnetized Ferromagnetic Contaminants. Part III ; The European Physical Journal D 38 (2006) 445 – 454.
- [Sch11] H. Schulte et al.; Erlebte Medizin - Asthma; <http://medizin.old-schulte.de/asthma.shtml>, August 2011.
- [Sch00] W.G. Schreiber, N. Weiler, H.-U. Kauczor, K. Markstaller, B. Eberle, J. Hast, R. Surkau, T. Großmann, A. Deninger, G. Hanisch, E.W. Otten, M. Thelen; Ultraschnelle MRT der Lungenventilation mittels hochpolarisiertem Helium-3; Fortschr. Röntgenstr. **172** (2000) 129 – 133.



- [SPh00] Gastrointestinaltrakt, Seminar Physiologie - Gastrointestinaltrakt WS 2000/2001; [http://campus.doccheck.com/uploads/tx\\_dcmedstudscripts/2981\\_gastrointestinaltrakt.doc](http://campus.doccheck.com/uploads/tx_dcmedstudscripts/2981_gastrointestinaltrakt.doc); August 2011.
- [Sta06] T1-Maps und O2-verstärkte MRT der erkrankten Lunge : Der Radiologe; 2006/4 1.4.2006 0:00 Autor: Mag. rer. nat. Dr. med. A. Stadler, L. Stiebellehner, P. M. Jakob, J. F. T. Arnold, A. A. Bankier Quelle: Springer Medizin Verlag (2006).
- [The93] G. Thews; Lungenatmung; Physiologie des Menschen, Berlin-Heidelberg-New York; 25. Auflage; Springer Verlag (1993).
- [Tor56] H. C. Torrey; Bloch Equations with Diffusion Terms; Physical Review 104 (1956) 563 – 565.
- [Wik11a] Wikipedia; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; [http://de.wikipedia.org/wiki/Chronisch\\_obstruktive\\_Lungenerkrankung](http://de.wikipedia.org/wiki/Chronisch_obstruktive_Lungenerkrankung); August 2011.
- [Wik11b] Wikipedia; Lunge; <http://de.wikipedia.org/wiki/Lunge>; August 2011.
- [Wik11c] Wikipedia; ISO 14971; [http://de.wikipedia.org/wiki/ISO\\_14971](http://de.wikipedia.org/wiki/ISO_14971); August 2011.
- [Wik11d] Wikipedia; Fluxgate-Magnetometer; <http://de.wikipedia.org/wiki/Fluxgate-Magnetometer>; August 2011.
- [Wik11e] Wikipedia; Helium <http://de.wikipedia.org/wiki/Helium>; August 2011.
- [Wik11f] Wikipedia; Biokompatibilität <http://de.wikipedia.org/wiki/Biokompatibilit%C3%A4t>; August 2011.
- [Wol00] M. Wolf; Systematische Untersuchungen zur oberflächeninduzierten Relaxation von kernspinpolarisiertem  $^3\text{He}$ ; Diplomarbeit an der Universität Mainz (2000).
- [Wol04] M. Wolf; Erzeugung höchster  $^3\text{He}$ -Kernspinpolarisation durch metastabiles optisches Pumpen; Dissertation an der Universität Mainz (2004).
- [Yab02] D. A. Yablonskiy et al.; Quantitative In Vivo Assessment of Lung Microstructure at the Alveolar Level with Hyperpolarized  $^3\text{He}$  Diffusion MRI ; Proceedings of the National Academy of Sciences 99 (2002) 3111 – 3116.