

METHODIK ZUR SCHNELLEN, EFFIZIENTEN UND
KONTINUIERLICHEN APPLIKATION VON
HYPERPOLARISIERTEM XENON-129 IN WÄSSRIGEN
UND BIOKOMPATIBLEN FLÜSSIGKEITEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor
der Naturwissenschaft“

am Fachbereich Physik, Mathematik und Informatik
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Benjamin Niederländer

geb. in München

Mainz, den 20.12.2017

Termin der mündlichen Prüfung: 17.05.2018

„Bis man sich festlegt, bleibt ein Zögern,
die Chance, einen Rückzieher zu machen,
immer Ineffektivität.

Im dem Augenblick, in dem man sich festlegt,
bewegt sich auch das Schicksal.“

W. H. Murray, Bergsteiger

Zusammenfassung

Die moderne, medizinische Diagnostik sucht zunehmend nach spezifischen Kontrastmitteln, die eine direkte Beobachtung des menschlichen Stoffwechsels erlauben. Da solche Untersuchungsstrategien eine molekulare Identifizierung sowie den Nachweis von einigen wenigen Molekülen erfordern, werden sie „molecular imaging“ genannt. Um eine molekulare Identifizierung zu erreichen, müssen die Kontrastmittel spezifische funktionelle Gruppen besitzen und durch klinische MRT in sub-nano-molaren Konzentrationen nachgewiesen werden, deren Signal künstlich verstärkt werden muss. Für letzteres sind Hyperpolarisationstechniken sehr vielversprechend. Eine besonders vielversprechende Idee ist die Verwendung von HP ^{129}Xe innerhalb von funktionalisierten Containermolekülen (z.B. Cryptophanen). Hierbei stammt die Empfindlichkeit vom HP-Xe, während die Selektivität durch die empfindliche chemische Verschiebung von Xenon gerade bedingt durch kleine Änderungen in der elektronischen Struktur des Containers entsteht. Die Funktionalisierung des Containers mit einer oder mehreren Targetstrukturen ermöglicht dann die Untersuchung von metabolischen Prozessen, wie z.B. die Bindung der Funktionsgruppe mit einem oder mehreren Enzymen.

Ein kritischer Punkt für die Umsetzung dieses Konzepts zeigt sich jedoch im Lösen des HP-Gases in Bioflüssigkeiten. Das Hauptziel dieser Arbeit war daher die Entwicklung einer Methode zur schnellen, polarisationserhaltenden und kontinuierlichen Applikation von hyperpolarisierten ^{129}Xe in wässrigen und biokompatiblen Flüssigkeiten. Diese Apparatur besteht aus einer Kompressor-einheit, die das HP ^{129}Xe kontinuierlich und polarisationserhaltend bereitstellt, und der Membraneinheit, die eine molekulare Lösung des HP-Gases in wässrigen Flüssigkeiten über hydrophobe Hohlfasermembranen ermöglicht. Verschiedene Typen von Kompressoren wurden im Bezug auf Funktion und brauchbare Materialien getestet. Besonderer Wert wurde auf die systematische Verbesserung der Transferverluste in der Gas- und Flüssigphase gelegt. Basierend auf diesen Ergebnissen sind mehrere physikalische Modelle zur Beschreibung der Verluste entwickelt worden. Mit diesen Modellen wurden Richtlinien formuliert, die die HP ^{129}Xe -Polarisationsverluste während des Transferprozesses in eine Flüssigkeit minimieren.

Abschließend wurde die erfolgreiche Umsetzung an zwei Experimenten demonstriert. Zunächst wurde HP-Xe als Kontrastmittel für die MR-Bildgebung in niedrigen Magnetfeldern ($<0,2\text{ T}$) mit der entwickelten Applikationsmethode getestet. Dazu ist ein Niederfeld-Tomograph aufgebaut worden. Mehrere ^{129}Xe -MR-Bilder wurden in der Gas- und Flüssigphase aufgenommen und erreichten eine Auflösung von 2 bis 3 mm. Solche Aufnahmen erfordern eine gute Signalstabilität bei hoher Xe-Polarisation über die gesamte Messzeit, was durch die HP ^{129}Xe -Applikationseinheit erreicht wird.

Im finalen Experiment wurde das gelöste HP-Xe in einer wässrigen Cryptophan-A (OCH_2COOH)₆ Lösung untersucht. Hierbei konnten über 30 min hinweg stabile Xe-Signale in der Lösung gemessen werden, einzig limitiert durch die Größe des Gasreservoirs. Dieses hervorragende Ergebnis ermöglichte es, den chemischen Austausch von Xe zwischen den Containern und Wasser mit einem zeitaufwendigen 2D NMR-Experiment zu beobachten. Die gute Signalstabilität über die Messzeit hinweg ließ eine relativ genaue Bestimmung der Verweildauer des Xe im Cryptophan mit $k^{-1} = 42,9 \pm 3,3\text{ ms}$ zu.

Abstract

Modern medical diagnostics is increasingly looking for specific contrast agents which allow for a direct observation of the human metabolism. Since such examination strategies require molecular identification as well as detection of one a few molecules, they are called “molecular imaging”. In order to achieve molecular identification the contrast agents have to possess specific functional groups and to be detected by clinical MRI in sub-nano-molar concentrations their signal has to be artificially enhanced. For the latter hyperpolarization techniques are very promising and one particularly promising idea is the use of HP ^{129}Xe within functionalized container molecules (e.g., cryptophanes). Here, the sensitivity stems from the HP-Xe, while the selectivity is realized by the sensitive chemical shift of xenon to even small changes in the electronic structure of the container. Functionalizing the container with one or more target structures allows then the study of metabolic processes, e.g. the binding of the functional group with one or more enzymes.

A critical issue for the implementation of this concept is, however, the dissolution of the HP-gas in bio-liquids. Therefore, the main goal of this work was to develop a method for fast, efficient, polarization-sustaining and continuous application of hyperpolarized ^{129}Xe in aqueous and biocompatible liquids. This apparatus consists of a compressor unit, which provides HP- ^{129}Xe continuously and polarization preservative, and a membrane unit, which enables a molecular solution of the HP-gas in aqueous liquids via hydrophobic hollow fiber membranes. Different types of compressors were tested in terms of function and useful materials. Special emphasis was put on systematic improvement of transfer losses in the gas and liquid phase. Based on these results, several physical models were developed to describe the losses. With these models, guidelines were formulated, which minimize the HP-Xe polarization losses during the transfer-process into a liquid.

Finally, the successful implementation was demonstrated in two experiments. First HP-Xe was tested as a contrast agent for MR-imaging in low magnetic fields ($<0.2\text{ T}$) using the developed application method. For this purpose, a low-field tomograph was constructed. Several ^{129}Xe -MR-images were recorded in the gas and liquid phase reaching a spatial resolution of 2 to 3 mm. These images require good signal stability with high Xe polarization over the entire measurement time, which was realized by the HP ^{129}Xe -application unit.

In a final experiment, the dissolved HP-Xe was analyzed in an aqueous cryptophane-A (OCH_2COOH)₆ solution. Here, stable Xe signals could be measured over 30 min in the solution, only limited by the size of the gas reservoir. This excellent result enabled the study of chemical exchange of xenon between cryptophane and water environments by a time-consuming 2D NMR-experiment. The good signal stability over the measurement time allowed a relative exact determination of the residence time of the Xe-atom inside the cryptophane resulting in a value of $k^{-1} = 42,9 \pm 3,3\text{ ms}$.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Tabellenverzeichnis | ix |
| Akronyme | xi |
| 1. Einleitung und Motivation | 1 |
| 1.1. Zusammenfassung der Arbeit | 3 |
| 2. Theorie | 5 |
| 2.1. Grundlagen der NMR | 5 |
| 2.1.1. Kernspin im Magnetfeld (Zwei-Niveau-System) | 5 |
| 2.1.2. Das rotierende Koordinatensystem | 8 |
| 2.1.3. Einfluss eines oszillierenden, magnetischen Feldes | 8 |
| 2.1.4. Thermische Polarisation | 11 |
| 2.1.5. Bloch-Gleichungen | 12 |
| 2.1.6. Transversale Spin Relaxation T_2 | 12 |
| 2.1.7. Longitudinale Relaxation T_1 | 13 |
| 2.1.8. NMR-Signal | 14 |
| 2.1.9. Chemische Verschiebung | 15 |
| 2.1.10. Phase Cycling | 16 |
| 2.1.11. 2D-NMR-Spektroskopie: EXSY-Sequenz | 18 |
| 2.2. Magnetresonanztomographie (MRT) | 20 |
| 2.2.1. Ortskodierung | 20 |
| 2.2.2. 2D-Bildgebungsexperiment | 22 |
| 2.2.3. Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Sequenz | 24 |
| 2.3. Hyperpolarisation | 27 |
| 2.4. SEOP - Spinaustausch optisches Pumpen | 27 |
| 2.4.1. Pumpmedium | 27 |
| 2.4.2. Optisches Pumpen | 28 |
| 2.4.3. Rubidium-Xenon Spinaustausch | 30 |
| 2.5. Relaxationsmechanismen | 32 |
| 2.5.1. Spin-Rotationsrelaxation, T_1^{sr} | 32 |
| 2.5.2. Van-der-Waals-Relaxation, T_1^{vdW} | 33 |
| 2.5.3. Wandrelaxation, T_1^{Wand} | 33 |
| 2.5.4. Relaxation durch Feldinhomogenitäten, T_1^{dB} | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 2.5.5. Relaxation durch Sauerstoff, $T_1^{O_2}$ | 35 |
| 2.6. Mobiler Xenon Polarisator | 35 |
| 2.6.1. Komponenten und Funktionsweise | 35 |
| 3. Membrantechnik | 39 |
| 3.1. Membranen und ihre HP Xenon Anwendung | 39 |
| 3.2. Membrankontaktoen | 42 |
| 3.3. Stofftransport durch poröse Hohlfasermembranen | 43 |
| 3.4. Massentransfer experimentell verwendeter Membranmodule | 48 |
| 4. Aufbau und Inbetriebnahme eines Niederfeld-Tomographen | 53 |
| 4.1. Der Magnet | 55 |
| 4.2. Das Spektrometer | 59 |
| 4.3. Die Gradientenspulen | 59 |
| 4.4. Kompensation der Auf- und Entladung der Gradientenspulen | 63 |
| 4.4.1. Motivation | 63 |
| 4.4.2. Mathematisches Model | 63 |
| 4.4.3. Simulation der Kompensation | 66 |
| 4.4.4. Praxistest | 67 |
| 4.5. Charakterisierung des MRTs | 68 |
| 4.5.1. Homogenität des Tomographen | 68 |
| 4.5.2. Erste MR-Bilder mit Auflösungsphantom | 70 |
| 5. Methodik zum Lösen von HP Xenon in Flüssigkeiten | 75 |
| 5.1. HP ^{129}Xe -Kompressoreinheiten | 76 |
| 5.1.1. Das Ventilsystem | 77 |
| 5.1.2. Gasbeutel-Kompressor | 79 |
| 5.1.3. PneuTrieb-Kompressor: Pneumatisch betriebener Kolben- kompressor | 87 |
| 5.1.4. Vergleich der Konzepte | 91 |
| 5.2. Charakterisierung des magnetischen Haltefeldes | 97 |
| 5.2.1. Simulation | 97 |
| 5.2.2. Reale Umsetzung | 98 |
| 5.3. Membraneinheit | 100 |
| 5.4. Polarisationsverluste | 102 |
| 5.4.1. Polarisationsverluste innerhalb des kollabierenden Kompressor- Speichervolumens | 102 |
| 5.4.2. Verlustmodell innerhalb der Transferleitung | 104 |
| 5.4.3. Messung der Verluste innerhalb der Transferleitung | 107 |
| 5.4.4. Magnetisierung des gelösten Gases | 111 |
| 5.5. NMR/MRT-Messungen von gelösten HP Xenon im Niederfeld- Tomograph | 115 |
| 5.5.1. Langzeitmessungen des Xe@H ₂ O-Signals | 116 |
| 5.5.2. ^{129}Xe -Bildgebung mit dem Niederfeld-Tomograph | 119 |

| | |
|---|------------|
| 5.6. Leitfaden zum Lösen von HP-Xe in Flüssigkeiten | 123 |
| 6. Xenon in Container-Molekülen | 125 |
| 6.1. Cryptophan | 126 |
| 6.1.1. Aufbau und Eigenschaften von Cryptophanen | 126 |
| 6.1.2. Effekt der chemischen Verschiebung in Xenon Biosensoren . | 129 |
| 6.2. HYPER-CEST | 130 |
| 6.3. Anwendung der HP ¹²⁹ Xe-Applikationseinheit auf eine wässrige Cryptophan-A Lösung | 133 |
| 6.3.1. Experimenteller Aufbau und Ablauf | 134 |
| 6.3.2. Langzeitmessung von Xe@Cryptophan-Komplexen | 136 |
| 6.3.3. 2D - Austauschexperimente (EXSY) | 140 |
| 7. Zusammenfassung und Ausblick | 149 |
| Appendices | 153 |
| A. Anhang | 155 |
| A.1. MiniModule® - Membrankontaktor | 155 |
| A.2. Bebilderung des Magnetaufbaus bei SEKELS | 157 |
| A.3. Gradientenspulen des Niederfeld-Tomographen | 161 |
| A.3.1. Entwürfe | 161 |
| A.3.2. Kalibrierung des Gradientensystems | 163 |
| A.3.3. Herleitung von Gleichung 4.2 (S.64) | 167 |
| A.4. Untersuchung der Magnetfelddrehung zwischen magnetischen Hal- tefeld und Niederfeld-Tomograph auf Adiabasie | 169 |
| A.5. Analyse der Xe@H ₂ O-Langzeitmessungen | 173 |
| Literaturverzeichnis | 179 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 2.1. Zeeman-Aufspaltung für $I = 1/2$ -Kerne im Grundzustand | 7 |
| 2.2. Präzession des Erwartungswerts des Kernspin-Operators. | 7 |
| 2.3. Phase Cycling | 10 |
| 2.4. Nutation des Kernspins | 10 |
| 2.5. Schematische Darstellung einer NMR-Aufnahme | 15 |
| 2.6. Pulsabfolge der 2D-NMR EXSY-Sequenz | 18 |
| 2.7. Zweidimensionale Signalfläche im Zeitraum | 19 |
| 2.8. Gradienten-Echo-Sequenz | 25 |
| 2.9. Spin-Echo-Sequenz | 26 |
| 2.10. Vereinfachte Skizze des optischen Pumpens von Rb | 29 |
| 2.11. Schematische Darstellung des Rb-Xe-Spinaustauschs | 31 |
| 2.12. Vorderansicht des mobilen Xe-Polarisators | 36 |
| 2.13. Rückansicht des mobilen Xe-Polarisators | 37 |
| 3.1. Foto Hohlfasermembran CELGRAD® | 41 |
| 3.2. Schematische Zeichnung eines Membrankontaktors | 43 |
| 3.3. Schematische Darstellung einer porösen Membran | 44 |
| 3.4. Graph des Massentransfers nach mehreren Durchläufen durch das Mikromembranmodul ($V_i = 1$ ml) und MiniModul ($V_i = 16$ ml) . . . | 50 |
| 4.1. Fotos des Niederfeld-Tomographen | 53 |
| 4.2. Skizze des Querschnitts des Niederfeld-Tomographen | 54 |
| 4.3. 3D Magnetfeldmessung des SEKELS-Magnet | 57 |
| 4.4. Darstellung der Feldschwankung im Magnetzentrum | 58 |
| 4.5. Schematische Darstellung der Gradientenspulen | 60 |
| 4.6. Schematische Darstellung des Feldverlaufs der Gradientenspulen . | 61 |
| 4.7. Nahaufnahme der eingebauten Gradientenspulen | 61 |
| 4.8. Entladekurve des x-Gradientenspulenpaars mit und ohne Kupfer- platten | 62 |
| 4.9. Skizze des Hauptgradientenpulses mit n Kompensationspulsen . . | 64 |
| 4.10. Pulsequenz zur Formgebung des Gradienten mit einer e-Funktion . | 66 |
| 4.11. Simulation der Kompensation der Entladekurve für $n = 1, 2, 3, 4$ Sekundärpulse | 67 |
| 4.12. Messung der geformten und ungeformten Gradienten Wellenform | 68 |
| 4.13. Homogenität des Tomographen in Zylinder mit $h=5$ cm und $r=8$ mm | 69 |
| 4.14. Homogenität des Tomographen in Zylinder mit $h=5$ cm und $r=2$ mm | 70 |

| | |
|--|-----|
| 4.15. Skizze des Auflösungsphantoms zum Nachweis des Auflösungsvermögens | 71 |
| 4.16. MR-Bild des mit Fett gefüllten Auflösungsphantoms aus Abb. 4.15 in der xy-Ebene (x = Leserichtung, y = Phasenrichtung) | 72 |
| 4.17. MR-Bild des mit Fett gefüllten Auflösungsphantoms in der yx-Ebene (y = Leserichtung, x = Phasenrichtung) | 73 |
| 5.1. Nahaufnahme des Ventilsystems | 77 |
| 5.2. Skizze Ventilsystem | 78 |
| 5.3. Schematische Darstellung: Befüllung und kontrollierter Auslass am Gasbeutel-Kompressor | 80 |
| 5.4. Skizze Druckkontrolleinheit | 82 |
| 5.5. Skizze zur Definition der Nomenklatur beim Druckausgleich | 84 |
| 5.6. Skizze der HP ¹²⁹ Xe Gasbeutel-Kompressoreinheit | 86 |
| 5.7. Foto der HP ¹²⁹ Xe-Gasbeutel-Kompressoreinheit | 86 |
| 5.8. Skizze pneumatisch betriebener Glasrohr-Kompressor | 88 |
| 5.9. Aluminium Kolben des PneuTrieb-Kompressors | 89 |
| 5.10. Gas-Langzeitmessungen mit PneuTrieb-Kompressor | 93 |
| 5.11. Gas-Langzeitmessung mit Gasbeutel-Kompressor | 94 |
| 5.12. Vergleich der Relaxationsverhalten der Flussregler bei Volumenänderung | 96 |
| 5.13. FEM 2D-Simulation Spulensystem | 98 |
| 5.14. Foto Spulensystem | 99 |
| 5.16. Foto eines exemplarischen Membran-Flüssigkeitskreislaufs | 100 |
| 5.15. Skizze des Membrankreislaufs | 101 |
| 5.17. Entwicklung der Magnetisierung im Gasbeutel für drei Relaxationszeiten | 103 |
| 5.18. Wahrscheinlichkeitsverteilung der Geschwindigkeiten nach Hagen-Poiseuille | 107 |
| 5.19. Graph des theoretischen Transferverlustes bei unterschiedlichen Flüssen und Leitungsradien | 109 |
| 5.20. Graph der Transferverluste bei unterschiedlichen Flüssen und Leitungsradien | 110 |
| 5.21. Theoretische Xe-Magnetisierung in Wasser nach k Durchläufen durch das Membranmodul | 115 |
| 5.22. Langzeitmessungen des Xe@H ₂ O-Signals für unterschiedliche Flüsse | 117 |
| 5.23. Skizze des verwendeten MR-Phantom | 119 |
| 5.24. MR-Gas-Bild von HP Xenon | 120 |
| 5.25. MR-Bild von HP Xenon gelöst in H ₂ O aufgenommen mit Niederfeld-Tomographen | 121 |
| 5.26. MR-Bild von HP Xenon gelöst in H ₂ O aufgenommen innerhalb einer Minute | 122 |
| 6.1. 3,4 - disubstituierter Benzylalkohol | 127 |

| | |
|--|-----|
| 6.2. Makrocyclus von drei 3,4 - disubstituierten Benzylalkoholen | 128 |
| 6.3. Strukturformel von <i>anti</i> und <i>syn</i> Cryptophan Isomeren | 129 |
| 6.4. Schematischer Ablauf des HYPER-CEST-Verfahrens | 131 |
| 6.5. Aufnahmemethodik des CEST-Verfahrens | 132 |
| 6.6. Skizze des Cryptophan-Experiments im 1,5 T Magneten | 135 |
| 6.7. Langzeitmessung des Xe@Cryptophan-Signals | 137 |
| 6.8. Graph zur T_1 -Abschätzung während der Xe@Cr222-Langzeitmessung | 139 |
| 6.9. EXSY-Sequenzschema | 141 |
| 6.10. Schematische Darstellung des EXSY-Frequenzspektrums | 143 |
| 6.11. EXSY-Spektren zum Austausch zwischen Xe@Cr222 und Xe@H ₂ O . | 146 |
| 6.12. Darstellung der Peakverhältnisse der 2D-EXSY-Messung | 147 |
| | |
| A.1. Foto Mini-Membran-Modul der Firma LIQUI-CEL® | 155 |
| A.2. Technische Zeichnung MiniModule® der Firma LIQUI-CEL® | 156 |
| A.3. Magnetmontage auf Polplatten | 157 |
| A.4. Magnetplatte: Montage der letzten Magnet | 157 |
| A.5. Fertiggestellte Magnetplatte | 158 |
| A.6. Montagavorrichtung für Jochplatten Oberteil | 158 |
| A.7. Montagavorrichtung für Jochplatten Unterteil | 159 |
| A.8. Montagavorrichtung für Jocharm | 159 |
| A.9. Fixierung des unteren Magnetteils mit Hilfe von massiven Hebemitteln | 160 |
| A.10. Endmontage des Magneten | 160 |
| A.11. Entwurf der G_z -Spule mit Abmessungen | 161 |
| A.12. Entwurf der G_x -Spule mit Abmessungen | 162 |
| A.13. Entwurf der G_y -Spule mit Abmessungen | 162 |
| A.14. Skizze Projektionsbildgebung | 164 |
| A.15. Eichgerade des x-Gradienten | 165 |
| A.16. Eichgerade des y-Gradienten | 165 |
| A.17. Eichgerade des z-Gradienten | 166 |
| A.18. Graph des Transfermagnetfeldes vom Spulensystem zum Niederfeld- Tomograph | 170 |
| A.19. Darstellung der Magnetfelddrehung zwischen den zwei Magnet- systemen | 171 |
| A.20. Graph der Larmorfrequenz für ¹²⁹ Xe entlang der Transferleitung . . | 171 |
| A.21. Langzeitmessung des Xe@H ₂ O-Signals bei einem Gasfluss von 10 ml/min | 175 |
| A.22. Langzeitmessung des Xe@H ₂ O-Signals bei einem Gasfluss von 15 ml/min | 176 |
| A.23. Langzeitmessung des Xe@H ₂ O-Signals bei einem Gasfluss von 20 ml/min | 177 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------|---|-----|
| 2.1. | Beispielhafter Phasenzzyklus des 2D-EXSY-Experiments | 17 |
| 2.2. | Zerstörungsraten r für verschiedene Puffergase | 33 |
| 2.3. | Diffusionskoeffizienten für binäre Xe-He-Mischung | 34 |
| 3.1. | Kenngößen der experimentell verwendeten Module | 48 |
| 3.2. | Massentransferkoeffizienten zu verschiedenen Flüssen | 49 |
| 3.3. | Auflistung der Formelzeichen und Werte zur Berechnung des Mas- sentransfers | 51 |
| 5.1. | Fitparameter zu Abb. 5.10 a), b) und Abb. 5.11 | 95 |
| 5.2. | Wand-Relaxationszeit $T_{1,M}$ innerhalb der Membranmodulhülle in der Gasphase | 114 |
| 5.3. | Fitparameter zu den Gasbeutel-Langzeitmessungen | 117 |
| 6.1. | Fitparameter zur T_1 -Abschätzung während der Xe@Cr222-Langzeitmessung | 139 |
| 6.2. | Zweistufiger Phasenzzyklus zur Messung des Austausches zwischen Xe@Cr222 und Xe@H ₂ O | 144 |
| A.1. | Eichgeraden der x -, y -, und z -Gradientenspulen. Diese geben den Zusammenhang zwischen den am Spektrometer eingestellten Gra- dientenwerten G_{Kea} und den realen Gradientenstärken G_i mit $i =$ x, y, z an. | 163 |
| A.2. | Fitparameter zu den Gasbeutel-Langzeitmessungen | 174 |

Akronyme

| | |
|--------------------------|--|
| HP | Hyperpolarisation oder hyperpolarisiert |
| Xe | Xenon |
| He | Helium |
| Rb | Rubidium |
| Cr | Cryptophan |
| Xe@Cr | Xenon in Cryptophan eingekapselt |
| Xe@H₂O | Xenon in Wasser gelöst |
| GE-180 | Aluminosilikatglas von General Electric |
| vdW | van der Waals |
| SEOP | Spin Exchange Optical Pumping |
| MEOP | Metastable Exchange Optical Pumping |
| DNP | Dynamic Nuclear Polarization |
| CSA | chemical shift anisotropy: Anisotropie der chemischen Verschiebung |
| ppm | parts per million |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| MRT | Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomograph |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| FID | Free Induction Decay |
| RF | Radiofrequenz |
| ADC | Analog digital converter |
| PneuTrieb-Komp. | Pneumatisch betriebener Glasrohr-Kolben-Kompressor |

1. Einleitung und Motivation

Die moderne, klinische, radiologische Diagnostik verlangt zunehmend nach Kontrastmitteln, welche spezifisch an spezielle molekulare Targetstrukturen (z.B. ein bestimmtes Tumorantigen) anbinden, um somit spezifische Krankheitsbilder (z.B. Metastasen) schon im Frühstadium erkennen und schonend behandeln oder Therapien minimal invasiv überwachen zu können. Dieses Konzept wird deshalb auch „molecular imaging“ genannt, da die Kontrastmittel zum einen nur auf bestimmte Moleküle reagieren und zum anderen auch schon in solchen (molekularen) geringen Mengen detektierbar sein müssen [1]. Diese Kontrastmittel werden meist in der Bildgebung mit Hilfe magnetischer Resonanz (MRT, Kernspintomographie) eingesetzt.

Die Kernspintomographie ist eine minimal invasive Methode (Verzicht auf ionisierende Strahlung), die besonders durch die Vielseitigkeit des erreichbaren Kontrastes im Weichgewebe besticht. Ihre Nichtinvasivität beruht auf der geringen Energie der zugrundeliegenden Wechselwirkung (Kernspinübergänge), was aber auch gleichbedeutend mit einer geringen Sensitivität ist. In der Routine-MR haben die Bildpunkte typische Abmessungen von 1 mm^3 , was ca. 10^{20} ^1H -Kernspins entspricht, von denen typischerweise aber nur 10^{-5} polarisiert sind (thermische Polarisation) und zum Signal beitragen. D.h. ein gut detektierbares MR-Signal wird von 10^{14} - 10^{15} oder 0,1 - 1 nmol Kernspins erzeugt.

Um jedoch noch geringere Konzentrationen mit MR-Methoden nachzuweisen, ist es möglich die Polarisation künstlich zu erhöhen (sogenannte *Hyperpolarisation*, im Folgenden HP abgekürzt) [2]. Die Methode der Hyperpolarisation steigert das Signal, welches durch eine spezielle Signatur (z.B. spezielles Isotop, chemische Verschiebung, ausgezeichnete Phase) einen direkten Nachweis des Kontrastmittels erlaubt. Bisher existieren drei Methoden, um eine solche Hyperpolarisation zu erreichen. Die erste Methode (DNP = *Dynamic Nuclear Polarization*) nutzt die höhere thermische Polarisation von ungepaarten Elektronen (z. B. in stabilen Radikalen), welche auf Kernspins übertragen werden kann [3]. Auf diese Weise können die Kernspins (^1H , ^{13}C , etc.) nahezu beliebiger Substanzen hyperpolarisiert werden. Dazu gibt es bereits erste biomedizinische Anwendungen [4]. Die zweite Methode (PHIP = *Para-Hydrogen Induced Polarization*) nutzt eine chemische Additionsreaktion von Parawasserstoff an Doppel- oder Dreifachbindungen, um den Singulettzustand des para- H_2 in zwei entgegengesetzt polarisierte Triplettzustände zu überführen, die in geeigneten Molekülen magnetisch unterscheidbar und damit nachweisbar sind [5]. Obwohl auch hierbei sehr hohe Polarisationen mit eindeutig

identifizierbaren Signalphasen erreicht werden, ist die Auswahl der Zielmoleküle stark von den einsetzbaren Katalysatoren abhängig, die vor einem in-vivo Einsatz abgetrennt werden müssen. Schließlich gibt es noch die Möglichkeit, den durch optisches Pumpen angeregten Elektronenspin auf den Kernspin zu übertragen und somit eine Überbevölkerung eines der beiden Kernspinniveaus (in einem Spin-1/2-System) zu erreichen. Dies gelingt jedoch nur effizient bei den beiden Edelgasen ^3He und ^{129}Xe , die bisher hauptsächlich als Kontrastmittel für MRI der Lunge eingesetzt wurden [6, 7]. Es gibt zwei gängige Verfahren zur Produktion von HP ^3He und HP ^{129}Xe : MEOP (*Metastability Exchange Optical Pumping*) [8] und SEOP (*Spin Exchange Optical Pumping*) [9]. Allerdings ist MEOP nur auf ^3He anwendbar, wohingegen mit SEOP beide Edelgase hyperpolarisiert werden können. Damit ist eine Signalübererhöhung von etwa fünf Größenordnungen im Vergleich zur thermischen Polarisation erreichbar.

Auf den ersten Blick erscheint die Methodik der Hyperpolarisation von Edelgasen am ungeeignetsten für „molecular imaging“, denn die Edelgase können nicht ohne weiteres funktionalisiert werden. Jedoch besitzt Xenon eine brauchbare Löslichkeit in vielen Flüssigkeiten (u.a. Blut [10, 11]) und eine extrem sensitive chemische Verschiebung, mit der selbst kleinste chemisch-physikalische Änderungen in der Umgebung des Edelgases nachweisbar sind [12]. D.h. mit einem geeigneten Containermolekül, das von HP Xe besetzt und zusätzlich funktionalisiert werden kann, erhält man einen *Xenon-Biosensor*, der wiederum für „molecular imaging“ eingesetzt werden kann. Dies zeigten Pines et al. [13] eindrucksvoll am Beispiel eines Biotin-markierten, wasserlöslichen Cryptophan-A (eine chemische Käfigstruktur [14]). Das Xenonsignal in den Cryptophanen ist dabei gegenüber dem in dem Lösungsmittel gelösten Xenon deutlich verschoben. Die Verschiebung ist von der Käfiggröße abhängig und kann für den jeweiligen Zweck angepasst werden. Wird das Cryptophan nun noch weiter funktionalisiert (wie im Beispiel mit Biotin), so kann auch die Reaktion dieser Verbindung mit einem Zielmolekül an der Lage des Xenonsignals eindeutig nachgewiesen werden (zusätzliche Verschiebung).

Ein wesentliches Problem stellt dabei die Verabreichung des gasförmigen, hyperpolarisierten Xenons dar. Denn obwohl es sich ausreichend in biologischen Flüssigkeiten löst, ist eine schnelle, effektive und kontinuierliche Überführung aufgrund der Relaxationszeiten von nur einigen Sekunden in der Flüssigkeit bzw. Cryptophanen [15, 14] von entscheidender Wichtigkeit. Vorschläge, das gasförmige Xenon durch Einblubbern oder Schütteln zu lösen, scheitern an der leichten Schaumbildung in allen biologischen Flüssigkeiten. Inhalation des Gases ist zwar durchaus möglich, aber mit zahlreichen zusätzlichen Komplikationen behaftet (unspezifisch und verlangt hohe Körperdosen des anästhetischen Xenons, unvermeidliche Mischung mit O_2 verkürzt T_1 im Gasraum).

Deshalb ist das Hauptziel dieser Arbeit, eine schnelle, effektive und kontinuierliche Applikationsmethode von HP ^{129}Xe in solchen Lösungsmitteln zu entwickeln. Dieses Verfahren ist der schonenden und effizienten Funktion der Lunge nachempfunden. Dabei wird das HP Xenon über Hohlfasermembranen [16] (für den Einsatz

in kommerziellen Herz-Lungen-Maschinen) bläschenfrei kontinuierlich in einer Flüssigkeit gelöst. Um die Bläschenfreiheit zu gewährleisten, ist allerdings eine genaue Kontrolle des Gasdrucks innerhalb des Membranmoduls erforderlich. Deshalb wurden zwei Kompressoreinheiten entwickelt, die eine direkte Kontrolle des Gasflusses und Drucks, bei ausreichend langen Speicherzeiten des HP Gases im Speichervolumen des Kompressors, ermöglichen. Diese Einheiten unterscheiden sich in einigen Punkten, wie z.B. Robustheit, Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis etc. und bieten je nach Einsatzbereich verschiedene Vorteile, die im Detail in dieser Arbeit diskutiert werden.

Darüber hinaus ist für den Entwicklungsprozess der Kompressor- und Membraneinheiten ein Messinstrument benötigt worden, mit welchem die Verbesserungen der Polarisationserhaltung des HP Gases in den entsprechenden Komponenten beobachtet und dokumentiert werden konnten. Dazu wurde ein Niederfeld-Tomograph aufgebaut. Dieser ist von Prof. Dr. Ernst Otten entworfen, von der Firma SEKELS GmbH aus permanent magnetischen Materialien zusammengesetzt und innerhalb dieser Arbeit zu einem voll funktionsfähigen Tomographen weiterentwickelt worden. Mit diesem Magnetsystem wird ein neues Design vorgeschlagen, dass bei guter Zugänglichkeit des Magnetzentrums eine ausreichend hohe Homogenität erreicht.

Ein weiteres wichtiges Ziel des neuen Magnetsystems ist, die Verwendbarkeit von kleinen Magnetfeldern ($<0,2\text{ T}$) in Kombination mit der HP ^{129}Xe -Applikationseinheit für die MR-Bildgebung mit moderater Aufnahmezeit und Ortsauflösung zu demonstrieren. Dieser Ansatz basiert auf der Magnetfeldunabhängigkeit der Hyperpolarisation [17] und strebt dem momentanen Trend zu immer stärkeren Magnetfeldern und größeren Gradienten entgegen. Dieses Konzept würde nicht nur die Betriebskosten eines kommerziellen MRTs senken, sondern reduziert auch das Rauschen in den Aufnahmen, da dieses ebenfalls mit dem Magnetfeld skaliert.

Zum abschließenden Beweis der Anwendbarkeit der entwickelten HP ^{129}Xe -Applikationseinheit für „molecular imaging“ wurde HP Xe mit Hilfe dieser Einheit in einer wässrigen Cryptophan-A-Lösung kontinuierlich gelöst. Dabei konnte über 35 min ein quasi konstantes HP Xe-Signal beobachtet werden. Dies ermöglichte in anschließenden Experimenten anhand von zweidimensionaler Austauschspektroskopie die Signalstabilität des Systems zu demonstrieren.

1.1. Zusammenfassung der Arbeit

Kapitel 2: Theorie. Im ersten Kapitel dieser Doktorarbeit werden die relevanten physikalischen Grundlagen gegeben.

Alle in dieser Arbeit durchgeführten Experimente basieren auf der Messmethode der Kernspinresonanz-Spektroskopie. Deshalb gibt der erste Teil dieses Kapitels eine Einführung in dieses Thema.

Der zweite Abschnitt legt den Fokus auf die Magnetresonanztomographie. Diese Methode ermöglicht die räumliche Auflösung eines Spin-Ensembles. Sie wurde genutzt, um die Zusammenführung des innerhalb dieser Arbeit aufgebauten Niederfeld-Tomographen mit hyperpolarisierten Xenons an ersten ^{129}Xe -MR-Bildern zu demonstrieren.

Der letzte Teil dieses Kapitels beschreibt den theoretischen Hintergrund, der für die Produktion von HP ^{129}Xe -Proben erforderlich ist. Er teilt sich in drei Abschnitte: 1) Die Erzeugung von HP Xe via SEOP. 2) Beschreibung der Relaxationseffekte, die die Hyperpolarisation mit der Zeit in die thermische Polarisation zurückführen. 3) Kurze Beschreibung des verwendeten mobilen ^{129}Xe -Polarisators.

Kapitel 3: Membrantechnik. Hier wird die Funktionsweise der verwendeten Membranmodule, die zum Lösen von HP Xenon in wässrigen Lösungen eingesetzt werden, erläutert. Außerdem wird ein Model hergeleitet, mit dem die Konzentration von Xenon in der Lösung theoretisch angegeben werden kann. Im letzten Abschnitt werden die in dieser Arbeit eingesetzten Membranmodule mit Hilfe des Models charakterisiert.

Kapitel 4: Aufbau und Inbetriebnahme eines Niederfeld-Tomographen. Dieses Kapitel behandelt den Aufbau, Inbetriebnahme und Charakterisierung des Niederfeld-Tomographen. Des Weiteren wurde eine neue Methode entwickelt, die die Formung der Schaltflanken eines Gradientenpulses ohne zusätzliche Elektronik ermöglicht. Abschließend wurde das System an einem Auflösungsphantom getestet (^1H -Bildgebung).

Kapitel 5: Methodik zum Lösen von HP Xenon in Flüssigkeiten. An dieser Stelle wird die HP ^{129}Xe -Applikationseinheit, bestehend aus Kompressoreinheit, magnetischem Haltefeld und Membraneinheit, vorgestellt. Dazu werden die einzelnen Teile charakterisiert und zwei Kompressoreinheiten miteinander verglichen. Anschließend werden die Polarisationsverluste des HP Xe, die in den Einheiten und beim Gastransfer vom Speichervolumen des Kompressor zum Messvolumen im Messmagneten auftreten, beschrieben. Im letzten Abschnitt wird die Funktionsfähigkeit der HP Xe-Applikationseinheit mit Hilfe von Langzeitmessungen des in Wasser gelösten HP Xe-Signals demonstriert.

Kapitel 6: Xenon in Container-Molekülen. In diesem Kapitel wird die Anwendbarkeit der HP Xe-Applikationseinheit für „molecular imaging“ am Beispiel von wasserlöslichem Cryptophan-A vorgestellt. Zum besseren Verständnis der Thematik wird zunächst das Container-Molekül Cryptophan näher beschrieben und wie es mit Hilfe von HP Xenon in geringsten Konzentrationen nachgewiesen werden kann. Abschließend werden die stabilen Langzeitmessungen des Xe@Cryptophan-Komplexes diskutiert, die mit Hilfe der Applikationseinheit in einer wässrigen Cryptophan-A-Lösung gemessen werden konnten.

Kapitel 7: Zusammenfassung und Ausblick.

2. Theorie

2.1. Grundlagen der NMR

Kernspinresonanz (NMR, *nuclear magnetic resonance*) stellt einen (kern)physikalischen Effekt dar, bei dem Atomkerne mit einem Spin $I \neq 0$ in einem konstanten äußeren Magnetfeld elektromagnetische Wechselfelder absorbieren und emittieren. Die Kernspinresonanz bildet die Grundlage der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie). Diese Methode wird innerhalb dieser Arbeit als Standardmessverfahren eingesetzt. Sie wird zum Testen des Niederfeld-Tomographen sowie der ^{129}Xe -Applikationseinheit genutzt. Dafür werden ausschließlich die NMR aktiven Kerne von ^1H und ^{129}Xe (Kernspin $I = 1/2$) beobachtet, weshalb sich die weitere Diskussion auf Spin-1/2-Systeme beschränkt.

Dieser Abschnitt wird nur einen groben Überblick über das Thema geben. Für weiterführende Informationen wird [18] empfohlen.

2.1.1. Kernspin im Magnetfeld (Zwei-Niveau-System)

Ein Kernspin ungleich null resultiert immer in einem magnetischen Moment

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \cdot \mathbf{I} \quad (2.1)$$

mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ ,

$$\gamma = \frac{e}{2m_p}g = \frac{\mu_N}{\hbar}g \quad (2.2)$$

Hierbei ist e die Elektronenladung, m_p das Protonengewicht, \hbar die reduzierte Planckkonstante, μ_N das Kernmagneton und g ist der g-Faktor des betrachteten Nukleons oder Kerns. In dieser Arbeit werden nur ^{129}Xe - und ^1H -Atome untersucht, welche ein gyromagnetisches Verhältnis von $\gamma_{^{129}\text{Xe}} = -7,4521 \cdot 10^7 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ und $\gamma_{^1\text{H}} = 26,7522 \cdot 10^7 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ [19] aufweisen. Wird nun ein äußeres Magnetfeld $\mathbf{B} = B_0 \hat{e}_z$ angelegt, nimmt der Hamiltonoperator folgende Form an:

$$H = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B} = -\gamma B_0 I_z = \omega_0 I_z \quad (2.3)$$

I_z ist die z-Komponente der Kernspin-Observablen und $\omega_0 = -\gamma B_0$ die *Larmor-Frequenz* des Kernspins im Magnetfeld. Sie repräsentiert die Resonanzfrequenz

des korrespondierenden Übergangs zwischen einzelnen Energieniveaus. Wendet man den Operator I_z auf den Zustand $|m\rangle$ an, erhält man folgende Eigenwertgleichung:

$$I_z |m\rangle = \hbar m_I |m\rangle \quad (2.4)$$

Dabei ist $m_I = (-I, -I + 1, \dots, 0, \dots, I + 1, I)$ mit $2I + 1$ Zuständen. Im Fall von Spin-1/2-Teilchen spaltet der Grundzustand in zwei Energieniveaus auf (siehe Abb. 2.1). Die Zeeman-Eigenzustände können wie folgt definiert werden:

$$\begin{aligned} |\alpha\rangle &= |I = \frac{1}{2}, m = +\frac{1}{2}\rangle = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \\ |\beta\rangle &= |I = \frac{1}{2}, m = -\frac{1}{2}\rangle = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2.5)$$

mit den Energieeigenwerten des Hamiltonoperators:

$$\begin{aligned} H |\alpha\rangle &= +\frac{1}{2}\hbar\omega_0 |\alpha\rangle \\ H |\beta\rangle &= -\frac{1}{2}\hbar\omega_0 |\beta\rangle \end{aligned} \quad (2.6)$$

D.h. die Entartung in der Quantenzahl m wird durch die Kopplung des Kernspins an das äußere Magnetfeld aufgehoben. Es kommt zur Energieaufspaltung, auch bekannt als Zeeman-Effekt. Die Energiedifferenz zwischen zwei einzelnen Energieniveaus beträgt somit $\Delta E = \hbar\omega_0$.

Ein Spin-1/2-Teilchen kann auch als Superposition der Eigenzustände $|\alpha\rangle$ und $|\beta\rangle$ vorkommen:

$$|\psi\rangle = c_\alpha |\alpha\rangle + c_\beta |\beta\rangle, \text{ mit } |c_\alpha|^2 + |c_\beta|^2 = 1 \quad (2.7)$$

Allgemein ist der Spinzustand $|\psi\rangle$ zeitabhängig – die Spinpräzession. Diese Spinbewegung wird durch die zeitabhängige Schrödingergleichung beschrieben:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} |\psi(t)\rangle = H |\psi(t)\rangle \quad (2.8)$$

Als Lösung erhält man die zeitliche Entwicklung des Spinzustands:

$$|\psi(t)\rangle = e^{-i\omega_0 I_z t/\hbar} |\psi(0)\rangle = R_z(\omega_0 t) |\psi\rangle \quad (2.9)$$

Diese Gleichung besagt, dass in Abwesenheit eines oszillierenden Magnetfeldes der Kernspin eine Drehung um die z-Achse mit dem Winkel $\omega_0 t$ ausführt (siehe Abb. 2.2). Zu berücksichtigen ist, dass die Eigenzustände $|\alpha\rangle$ und $|\beta\rangle$ stationär sind, d.h. ein Spin im Eigenzustand $|\alpha\rangle$ oder $|\beta\rangle$ „bewegt sich nicht“. Dieses Ergebnis gilt allgemein. Wenn der Spin in einem Eigenzustand des Hamiltonoperators ist, bleibt er in diesem Eigenzustand und akkumuliert nur einen Phasenfaktor, solange der Hamiltonoperator konstant bleibt (weiterführende Informationen in [18], S.238ff).

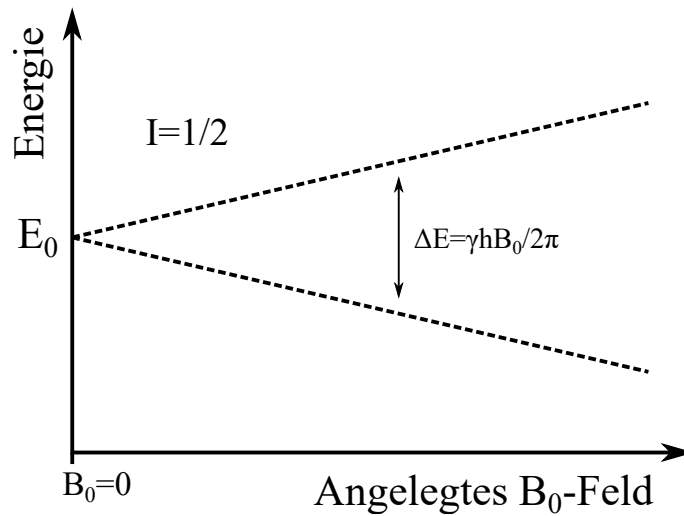


Abbildung 2.1.: Zeeman Aufspaltung des Grundzustands für ein Ensemble von Atomen mit $I = 1/2$ in einem äußeren Magnetfeld. Die Energiedifferenz steigt linear mit der Stärke des Magnetfeldes. Im Fall von ^{129}Xe mit $\gamma_{^{129}\text{Xe}} < 0$ sind die Energieniveaus gegeben durch $E_0 + |\mu_z|B_0$ für $m_I = 1/2$ und $E_0 - |\mu_z|B_0$ für $m_I = -1/2$. Im Fall von ^1H ist es umgekehrt ($\gamma_{^1\text{H}} > 0$).

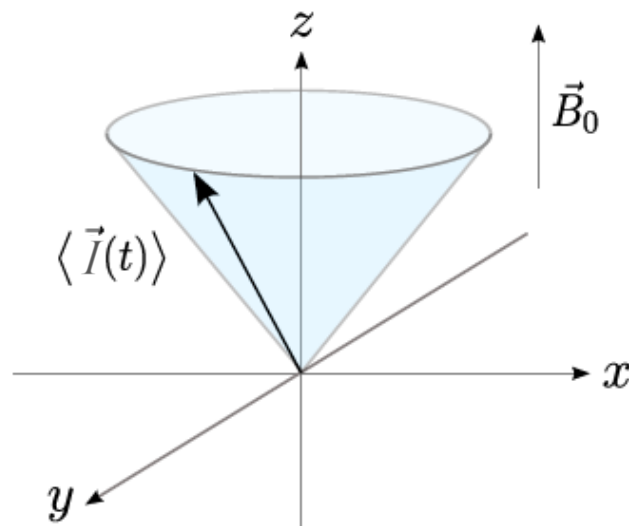


Abbildung 2.2.: Präzession des Erwartungswerts des Kernspin-Operators.

2.1.2. Das rotierende Koordinatensystem

Möchte man den Einfluss eines oszillierenden Magnetfeldes auf den Kernspin im homogenen Magnetfeld untersuchen, ist es nützlich in ein rotierendes Koordinatensystem zu wechseln. Dies vereinfacht viele Operationen und Betrachtungen am Spinsystem, wie sich zeigen wird.

Dazu transformiert man einen beliebigen Zustand durch Anwendung einer inversen Drehung R_z^\dagger in ein Koordinatensystem $(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$, das um die z-Achse mit einem Winkel $\theta_r(t)$ rotiert:

$$|\tilde{\psi}(t)\rangle = R_z^\dagger(\theta_r) |\psi(t)\rangle, \text{ mit } R_z(\theta_r) := e^{-i\theta_r I_z/\hbar}, \theta_r(t) = \omega_r t + \phi_r \quad (2.10)$$

Wendet man die Transformation auf die Schrödingergleichung an, erhält man für den Hamiltonoperator im rotierenden Bezugssystem \tilde{H} :

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} |\tilde{\psi}(t)\rangle = (R_z^\dagger(\theta_r) H R_z(\theta_r) - \omega_r I_z) |\tilde{\psi}(t)\rangle = \tilde{H} |\tilde{\psi}(t)\rangle \quad (2.11)$$

2.1.3. Einfluss eines oszillierenden, magnetischen Feldes

Um die Kernresonanz beobachtbar zu machen, ist es notwendig den Kernspin im homogenen Magnetfeld mit einer elektromagnetischen Welle anzuregen. Dazu strahlt man ein zum homogenen Magnetfeld senkrechtes oszillierendes Magnetfeld ein. In dieser Arbeit werden ausschließlich Zylinderspulen zur Anregung verwendet. Diese erzeugen ein linear polarisiertes oszillierendes Magnetfeld, welches entlang der x-Achse eingestrahlt wird:

$$\mathbf{B}_1(t) = B_1 \cos(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_x, \text{ mit } \theta_1(t) = \omega_1 t + \phi_1 \quad (2.12)$$

Hierbei ist B_1 die Amplitude, ω_1 die Frequenz und ϕ_1 ein beliebiger Phasenfaktor des Wechselfeldes. Dieses Feld kann ebenso als Superposition eines links zirkular polarisierten \mathbf{B}_1^l und rechts zirkular polarisierten Wechselfeldes \mathbf{B}_1^r ausgedrückt werden:

$$\mathbf{B}_1(t) = \underbrace{\frac{B_1}{2} (\cos(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_x + \sin(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_y)}_{=\mathbf{B}_1^l} + \underbrace{\frac{B_1}{2} (\cos(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_x - \sin(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_y)}_{=\mathbf{B}_1^r} \quad (2.13)$$

Es wird sich zeigen, dass nur der links rotierende Anteil zur Anregung beiträgt. Damit erhält man ein Gesamtfeld von:

$$\mathbf{B}(t) = B_0 \hat{\mathbf{e}}_z + \frac{B_1}{2} (\cos(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_x + \sin(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_y) + \frac{B_1}{2} (\cos(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_x - \sin(\theta_1) \hat{\mathbf{e}}_y) \quad (2.14)$$

Mit Hilfe der Identität ([18] S.139ff)

$$e^{-i\theta A} B e^{i\theta A} = B \cos \theta + C \sin \theta, \text{ mit } [A, B] = iC \text{ (zyklisch)} \quad (2.15)$$

kann man den Hamiltonoperator im rotierenden Koordinatensystem (Gl. 2.11) wie folgt schreiben:

$$\tilde{H} = (\omega_0 - \omega_r)I_z + \frac{\omega_N}{2}R_z^\dagger(\theta_r - \theta_1)I_xR_z(\theta_r - \theta_1) + \frac{\omega_N}{2}R_z^\dagger(\theta_r + \theta_1)I_xR_z(\theta_r + \theta_1) \quad (2.16)$$

mit $\omega_N = -\gamma B_1$, der sogenannten Nutationsfrequenz. Setzt man nun $\omega_r = \omega_1$, dann rotiert das Bezugssystem mit der Erregerfrequenz und der Hamiltonoperator wird zeitunabhängig. Außerdem zeigt sich nun auch, dass die schnell rotierenden Terme ($\omega_r + \omega_1 = 2 \cdot \omega_1$) des rechts zikular polarisierten Wechselfeldes vernachlässigt werden können (*rotating wave approximation*). Damit trägt nur das links zirkulare Wechselfeld zur Anregung des Kernspins bei. Man erhält:

$$\begin{aligned} \tilde{H} &= (\omega_0 - \omega_1)I_z + \frac{\omega_N}{2}R_z^\dagger(\phi_r - \phi_1)I_xR_z(\phi_r - \phi_1) \\ &= (\omega_0 - \omega_1)I_z + \frac{\omega_N}{2}(I_x \cos(\phi_1 - \phi_r) + I_y \sin(\phi_1 - \phi_r)) \end{aligned} \quad (2.17)$$

Man betrachte nun ein oszillierendes Magnetfeld, das resonant ($\omega_0 = \omega_1$) zur Zeit t_0 eingeschaltet und zum Zeitpunkt t_1 wieder ausgeschaltet wird (Die Transformationsphase wird ebenfalls null gesetzt: $\phi_r = 0$, und der Puls soll perfekt rechteckig sein).

$$\tilde{H} = \frac{\omega_N}{2}(I_x \cos(\phi_1) + I_y \sin(\phi_1)) \quad (2.18)$$

Dieser Anregungspuls, auch RF-Puls (*Radiofrequenz-Puls*) genannt, führt zu einer Rotation eines beliebigen Anfangszustands vor dem Puls $|\tilde{\psi}(t_0)\rangle$

$$|\tilde{\psi}(t_1)\rangle = e^{-i\omega_N(\cos(\phi_1)I_x + \sin(\phi_1)I_y)\Delta t/(2\hbar)} |\tilde{\psi}(t_0)\rangle, \text{ mit } \Delta t = t_1 - t_0 \quad (2.19)$$

um die Rotationsachse \mathbf{r} :

$$\mathbf{r} = \cos \phi_1 \hat{\mathbf{e}}_x + \sin \phi_1 \hat{\mathbf{e}}_y \quad (2.20)$$

Damit wird der Kernspinzustand mit dem *Flipwinkel* $\alpha_F = \frac{\omega_N}{2} \Delta t$ um die r -Achse gedreht. Ein RF-Pulse mit einem Flipwinkel $\alpha_F = \pi/2$ wird $\pi/2$ -Puls genannt und dreht den Zustand $|\alpha\rangle$ in die xy -Ebene. Der Phasenfaktor ϕ_1 des RF-Pulses entscheidet dabei, um welche Achse des rotierenden Koordinatensystems der Spin gedreht werden soll. So erzeugt $\phi_1 = 0$ eine Drehung um die \tilde{x} -Achse, sodass der Kernspin danach in \tilde{y} -Richtung zeigt, weshalb diese Anregung auch x -Puls genannt wird. Analog dazu erhält man mit $\phi_1 = \pi/2$ eine Drehung um die \tilde{y} -Achse (y -Puls), mit $\phi_1 = \pi$ eine Drehung um die $-\tilde{x}$ -Achse ($-x$ -Puls) und mit $\phi_1 = 3\pi/2$ eine Drehung um die $-\tilde{y}$ -Achse ($-y$ -Puls). Dies ist exemplarisch für den x - und y -Puls in Abbildung 2.3 dargestellt. Diese unterschiedlichen Anregungspulse können im sogenannten *Phase Cycling* dazu genutzt werden, um unerwünschte Signale im NMR-Spektrum zu unterdrücken oder um das System in bestimmte Spinzustände zu überführen (siehe Kap. 2.1.10). Ein RF-Puls mit Flipwinkel $\alpha_F = \pi$ wird π -Puls genannt und überführt den Zeeman-Eigenzustand $|\alpha\rangle$ in den Zeeman-Eigenzustand $|\beta\rangle$. Im Vektorschaubild zeigt der Spinvektor nach dem π -Puls entlang der $-z$ -Achse.

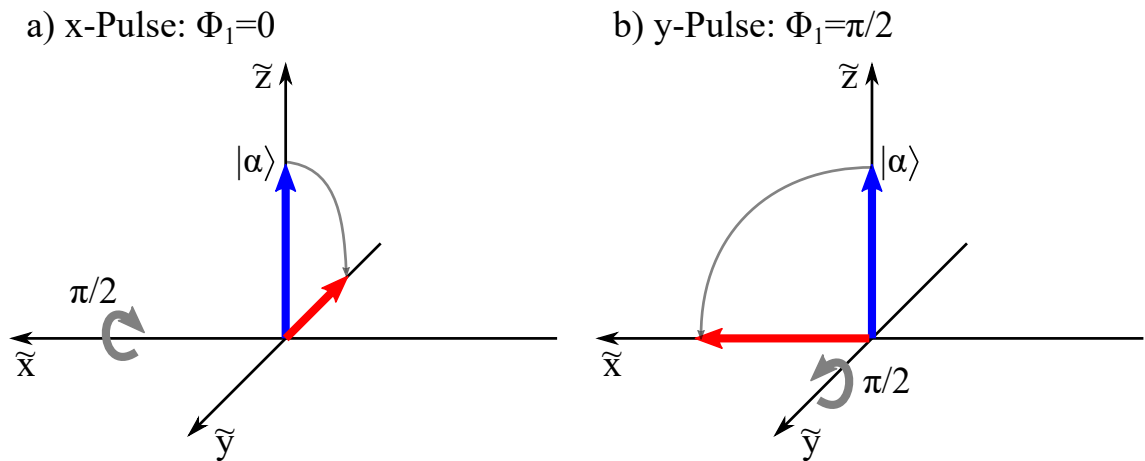


Abbildung 2.3.: Die Abbildung zeigt den Kernspinzustand nach einem $\pi/2$ -Pulse ($\alpha_F = \pi/2$) in der schematischen Vektordarstellung im rotierenden Koordinatensystem. Der blaue Pfeil stellt den Anfangszustand und der rote Pfeil den angeregten Zustand dar. In a) ist der Zustand nach einem sogenannten x-Puls ($\phi_1 = 0$, Drehung um \tilde{x} -Achse) und in b) nach einem y-Puls ($\phi_1 = \pi/2$, Drehung um \tilde{y} -Achse) gezeigt.



Abbildung 2.4.: Nutation des Kernspins: Die Spur, die von der Spitze des Spinpolarisationsvektors bei Anwendung eines RF-Pulses im Laborsystem hinterlassen wird. Diese Abbildung verwendet unrealistische Parameter, um die Natur der Bewegung klarer darzustellen. In der Realität dreht der Spinzustand mehrere tausend mal um die z-Achse während der Drehung um die x-Achse. [18]

Die Trajektorie des Spinzustands entspricht im Labor-Koordinatensystem einer Spirale auf einer Kugeloberfläche, die nach einem Flipwinkel $\alpha_F = 2\pi$ wieder in sich selbst übergeht (siehe Abb. 2.4). Betrachtet man den Fall eines nicht resonanten RF-Pulses ($\omega_0 \neq \omega_1$), so erhält der Hamiltonoperator \tilde{H} in Gleichung 2.17 eine nicht zu vernachlässigende z -Komponente des Kernspin-Operators. Die Drehung des Spinzustands entspricht dann einer Rotation um eine Drehachse mit noch zusätzlicher z -Komponenten.

2.1.4. Thermische Polarisation

Betrachtet man nun ein Ensemble von Spins im homogenen Magnetfeld, so können diese wie oben beschrieben zwei Orientierungen annehmen (anschaulich: parallel oder antiparallel zum äußeren Feld). Die Besetzung der jeweiligen Zustände kann mit Hilfe der Boltzmann-Statistik angegeben werden:

$$\begin{aligned} N_- &= N_0 \cdot \exp\left(-\frac{E_0 - |\mu_z|B_0}{k_B T}\right) \\ N_+ &= N_0 \cdot \exp\left(-\frac{E_0 + |\mu_z|B_0}{k_B T}\right) \end{aligned} \quad (2.21)$$

N_- ist die Besetzungszahl des energetisch niedrigeren Zustands und N_+ die Besetzungszahl des energetisch höheren Zustands¹. N_0 steht für die Anzahl an Spins im Ensemble, k_B für die Boltzmann-Konstante und T für die Temperatur des Systems. Mit Hilfe der Besetzungszahlen kann die thermische Polarisation P_{th} wie folgt angegeben werden:

$$P_{th}(I = 1/2) = \frac{N_- - N_+}{N_- + N_+} = \frac{1 - \exp\left(\frac{-|\gamma|\hbar B_0}{k_B T}\right)}{1 + \exp\left(\frac{-|\gamma|\hbar B_0}{k_B T}\right)} = \tanh\left(\frac{|\gamma|\hbar B_0}{2k_B T}\right) \quad (2.22)$$

Im thermischen Gleichgewicht werden die beiden Niveaus nach der Boltzmann-Statistik zugunsten des energetisch niedrigeren Zustands geringfügig ungleich besetzt. So erhält man im Fall von ^{129}Xe bei $B_0 = 1 \text{ T}$ und $T = 300 \text{ K}$ eine thermische Polarisation von ca. 1 ppm und im Fall von ^1H etwa 3 ppm (ppm: *parts per million*, ein Millionstel). Diese geringe Polarisation kann durch Hyperpolarisationsverfahren bis zu fünf Größenordnungen gesteigert werden (siehe Kap. 2.3).

Die aus der Boltzmann-Statistik folgende Ungleichbesetzung der Zeeman-Niveaus resultiert in einer makroskopischen Magnetisierung M , die über die Summe der magnetischen Momente einer Spin-Probe im Volumen V berechnet wird:

$$M = \frac{1}{V} \sum \langle \mu \rangle \quad (2.23)$$

¹Im Fall von ^{129}Xe mit $\gamma_{^{129}\text{Xe}} < 0$ sind die Energieniveaus gegeben durch $E_0 + |\mu\mathbf{B}|$ für $m_I = 1/2$ und $E_0 - |\mu\mathbf{B}|$ für $m_I = -1/2$. Im Fall von ^1H ist es umgekehrt.

2.1.5. Bloch-Gleichungen

Die zeitliche Entwicklung der makroskopischen Magnetisierung $\mathbf{M} = (M_x, M_y, M_z)$ kann über einen Satz von Gleichungen beschrieben werden. Diese Gleichungen wurden als erstes von Felix Bloch 1946 eingeführt [20], weshalb sie Bloch-Gleichungen genannt werden. Die Bewegungsgleichungen der Magnetisierung ohne Verlustterme ergeben sich aus dem Drehmoment auf das magnetische Moment als

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \cdot \mathbf{M} \times \mathbf{B}_{ext} \quad (2.24)$$

Um die Energieabgabe des Systems an die Umgebung zu berücksichtigen, führte Bloch phänomenologisch zwei Relaxationsraten $1/T_1$ und $1/T_2$ ein, wobei T_1 die longitudinale und T_2 die transversale Relaxationszeit darstellt (siehe weiter unten). Damit kehrt die Magnetisierung \mathbf{M} über einen exponentiellen Zerfall zur thermischen Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 zurück.

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \cdot \mathbf{M} \times \mathbf{B}_{ext} - \hat{\mathbf{e}}_x \frac{M_x}{T_2} - \hat{\mathbf{e}}_y \frac{M_y}{T_2} - \hat{\mathbf{e}}_z \frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.25)$$

Im Fall eines homogenen äußeren Magnetfeldes $\mathbf{B}_{ext} = B_0 \hat{\mathbf{e}}_z$ erhält man für die drei Bloch-Gleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \omega_0 M_y - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= -\omega_0 M_x - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \frac{M_0 - M_z}{T_1} \end{aligned} \quad (2.26)$$

2.1.6. Transversale Spin Relaxation T_2

Die ersten zwei Gleichungen in Gl. 2.26 können unter Berücksichtigung der Zylindersymmetrie des Problems leicht gelöst werden. Die Lösungen zu $M_x(t)$ und $M_y(t)$ können mit Hilfe der komplexen Darstellung zu einer allgemein Lösung kombiniert werden:

$$M_{\perp}(t) = M_x(t) + iM_y(t) = M_{\perp}(0) \cdot e^{-t/T_2} \cdot e^{-i(\omega_0 t + \phi_s)} \quad (2.27)$$

ϕ_s ist die Anfangsphase zwischen M_x und M_y . T_2 stellt die sogenannte *transversale Relaxationszeit* dar. Dieser Relaxationsmechanismus beschreibt den Zerfall von Kohärenzen. Dieser Kohärenzzerfall resultiert aus dem Energieaustausch des Spinsystems mit sich selbst. Bei dieser Spin-Spin-Kopplung bleibt die Gesamtenergie des Spinsystems erhalten, weshalb man auch von Spin-Spin-Relaxation spricht. Reinen T_2 Zerfall kann man nur mit speziellen Pulssequenzen messen, wie z.B.

der CPMG-Sequenz [21]. In realen Experimenten zerfallen die Kohärenzen schneller als T_2 . Dieser schnellere Zerfall ist z.B. auf Magnetfeldinhomogenitäten des statischen B_0 -Feldes zurückzuführen. Diese Inhomogenitäten führen so zu einer schnelleren Dephasierung der transversalen Spins zueinander. Die somit verkürzte Relaxationszeit wird als T_2^* definiert. Sie kann für Flüssigkeiten und Festkörper wie folgt angegeben werden:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_2} + \gamma\Delta B \quad (2.28)$$

ΔB beschreibt dabei die Magnetfeldinhomogenität über der NMR-Probe und T_1 die longitudinale Relaxationszeit, die im nächsten Abschnitt diskutiert wird. Für die Bedingungen dieser Arbeit ist die Dephasierung bedingt durch Feldinhomogenitäten dominant, weshalb $T_2^* \approx T_2'$.

Diese Dephasierungseffekte sind für Spins, die während des Experiments ihren Ort beibehalten, reversibel, weshalb in ruhenden Flüssigkeit und Festkörpern durch einen zusätzlichen π -Puls eine Refokussierung der Spins erzeugt werden kann: Das sogenannte Spin-Echo, entdeckt von Erwin Hahn 1950 [22].

In Gasen, wie z.B. Xenon und Helium, ist die Bedingung der Ortsbindung aufgrund der schnellen Diffusion nicht erfüllt. In diesem Fall kann die charakteristische Zeitkonstante T_2^* mit der Formel von Cates et al. [23] angenähert werden:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_2^{dB}} = \frac{1}{T_1} + \frac{8R^4\gamma^2|\nabla B_z|^2}{175D} \quad (2.29)$$

Hierbei ist T_1 die longitudinale Relaxationszeit des Gases (siehe Kap. 2.5), R die charakteristische Länge² der Zelle, welche das Gas beinhaltet, $|\nabla B_z|$ der z-Gradient des Magnetfeldes, wobei das mittlere Magnetfeld entlang der z-Achse zeigt, und D der Diffusionskoeffizient des Gases (siehe Gl. 2.61). Diese Gleichung ist gültig, wenn die Präzessionszeit der Spins im Vergleich zur Diffusionszeit kurz ist: $\omega_0 R^2/D \gg 1$. Diese Bedingung wird für alle innerhalb dieser Arbeit eingesetzten ^{129}Xe -Proben erfüllt (ω_0 : zwischen $13,57 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ ($B_0 = 0,2\text{T}$) und $111,75 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$ ($B_0 = 1,5\text{T}$), R : zwischen $0,1 \text{ cm}$ und $0,8 \text{ cm}$, D : zwischen $0,058 \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ und $0,35 \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ bei 1 bar).

2.1.7. Longitudinale Relaxation T_1

Wie oben soll zunächst die zeitliche Entwicklung der longitudinalen Magnetisierung $M_z(t)$ mit Hilfe der z-Komponenten aus Gl. 2.26 angegeben werden:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.30)$$

wobei M_0 die thermische Polarisation des Spin-Ensembles darstellt. Diese kann für hyperpolarisiertes ^{129}Xe gleich null gesetzt werden, da die Polarisation eines hyperpolarisierten Spin-Ensembles bis zu fünf Größenordnungen über der

²Im Fall einer sphärischen Zelle ist R der Radius.

thermischen Polarisation liegt (siehe Kap. 2.3). Die Zerfallszeit T_1 repräsentiert den Energieaustausch des Spin-Ensembles mit der Umgebung und hängt von den Spin-Populationen ab (während T_2 mit der Kohärenz des Spin-Ensembles zusammenhängt). Dabei gibt das Spin-Ensemble Energie an die Umgebung ab und relaxiert immer in sein thermodynamische Gleichgewicht zurück. Diese Zerfallszeit wird deshalb auch „Spin-Gitter“ oder longitudinale Relaxationszeit genannt. Für hyperpolarisierte (HP) Gase wie HP ^{129}Xe , stellt T_1 die „Lebenszeit“ des HP Zustandes dar und repräsentiert damit die Speicherzeit des HP Gases in einem Speichervolumen. Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Relaxationsmechanismen bezüglich T_1 von HP ^{129}Xe wird in Kap. 2.5 gegeben.

2.1.8. NMR-Signal

Wird nun ein resonanter RF-Puls ($\omega_1 \approx \omega_0$) auf ein Spin-Ensemble im homogenen Magnetfeld für ein bestimmtes Zeitintervall Δt angewendet, so wird die Gleichgewichtsmagnetisierung um den Flipwinkel $\alpha_F = \gamma B_1 \Delta t / 2$ ausgelenkt (vgl. Kap. 2.1.3). Nach der Anregung präzedieren die M_x - und M_y -Komponente der Magnetisierung mit der Larmor-Frequenz um die z-Achse des Laborsystems.

Im semiklassischen Bild erzeugt die präzedierende Magnetisierung einen zeitlich variierenden magnetischen Fluss in einer Empfangsspule eines Schwingkreises. Die zeitliche Änderung des magnetischen Flusses induziert nach dem Faradaysches Gesetz eine Spannung in der Empfangsspule. Dieses aufgenommene Signal kann schließlich mit einem Spektrometer verstärkt und weiter verarbeitet werden und wird mit folgender Formel beschrieben:

$$S(t) = S_0 |\sin \alpha_F| \cdot e^{-t/T_2^*} e^{-i(\Delta\omega t + \phi_s)} \quad (2.31)$$

wobei $S_0 |\sin \alpha_F|$ die Amplitude des Signals ist. Sie erreicht für $\alpha_F = 90^\circ$ ihr Maximum. T_2^* ist, wie oben schon diskutiert wurde, die charakteristische transversale Kohärenzzeit und ϕ_s der Phasenfaktor des Signals. Wie Gl. 2.31 zeigt, ist das Signal $S(t)$ eine komplexe Größe, die üblicherweise im rotierenden Koordinatensystem aufgenommen wird ($\Delta\omega = \omega_0 - \omega_1$). Dieser exponentielle Signalzerfall wird im NMR-Jargon *freier Induktionszerfall* genannt (in der Literatur eher bekannt als *Free Induction Decay*, FID). In Abbildung 2.5 ist die auf die xy -Ebene projizierte Präzession der Magnetisierung dargestellt, die eine Spannung in der Empfangsspule induziert. Dieses Spannungssignal weist das Verhalten einer gedämpften Schwingung auf.

Transformiert man dieses NMR-Signal mit Hilfe einer Fourier-Transformation in den Frequenzraum, erhält man ein Lorentz-Profil dessen Maximum bei der Larmor-Frequenz liegt bzw. bei der Differenzfrequenz $\Delta\omega = \omega_0 - \omega_1$. Die Halbwertbreite des Peaks ist dabei gegeben durch $(2/T_2^*)$ (detailliertere Information in [18] S.96ff).

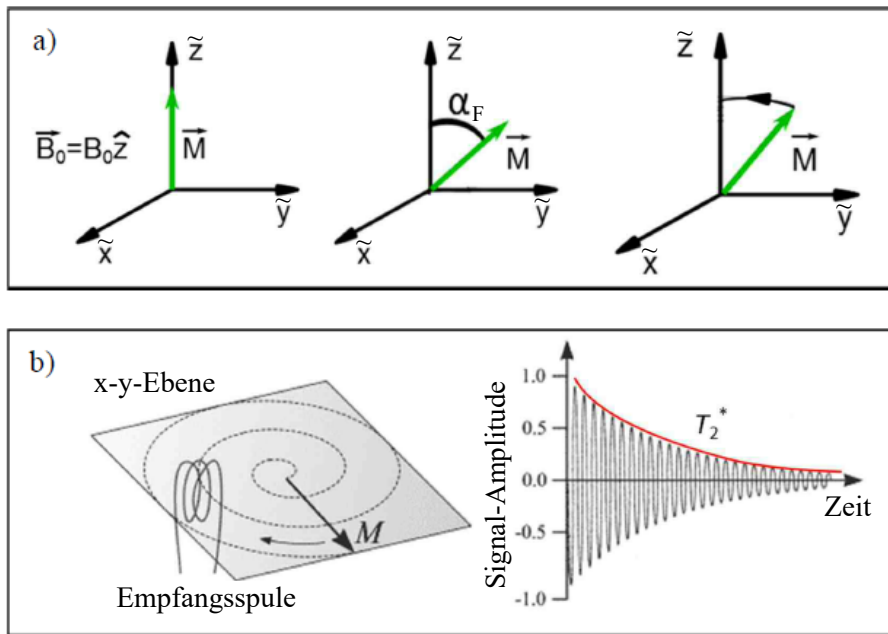


Abbildung 2.5.: Schematisches Vorgehen zur Aufnahme eines NMR-Signals: a) Zu Beginn ist die Magnetisierung entlang des magnetischen Haltefeldes ausgerichtet. Durch einen RF-Puls (oszillierendes B_1 -Feld), der entlang der x -Achse eingestrahlt wird (nicht eingezeichnet), wird die Magnetisierung um einen bestimmten Winkel α_F in die $\tilde{y}\tilde{z}$ -Ebene des rotierenden Bezugssystems gedreht. Anschließend kehrt der Magnetisierungsvektor bedingt durch die Relaxationszeiten T_1 und T_2 wieder in das thermische Gleichgewicht zurück. b) Das NMR-Signal wird mittels einer Empfangsspule aufgenommen, die auf die Resonanzfrequenz abgestimmt ist. Das gemessene Signal entspricht einer gedämpften Schwingung, die mit der Zeitkonstanten T_2^* abnimmt. Es stellt eine komplexe Größe dar, die im rotierenden Koordinatensystem detektiert wird. Zur besseren Ansicht ist nur der Imaginärteil des NMR-Signals dargestellt für $\phi_s = 0$. [24]

2.1.9. Chemische Verschiebung

In der NMR-Spektroskopie stellt die chemische Verschiebung die Resonanzfrequenz eines Kerns in einem Molekül relativ zu einem Standard in einem homogenen Magnetfeld dar.

Grundsätzlich gilt, dass jedes Kernsignal durch die Elektronen um den Kern beeinflusst wird. Befinden sich die Elektronen um einen Kern in einem homogenen Magnetfeld, dann bewegen sie sich um die Magnetfeldachse und erzeugen ein sekundäres induziertes Magnetfeld. Dieses Feld wirkt dem angelegten Feld der Lenz'schen Regel nach entgegen. Daher werden Atome mit höheren induzierten Feldern (d.h. höhere Elektronendichte) relativ zu solchen mit niedrigerer Elektronendichte als abgeschirmt bezeichnet. D.h. je höher die Elektronendichte um den

Kern, desto größer die Abschirmung und die Verschiebung zu niedrigerem Feld. Zusätzlich kann die Elektronendichte durch das chemische Milieu um das Atom herum beeinflusst werden (Polareffekt). Damit werden die Resonanzfrequenzen von gleichen Kernen aufgrund von verschiedenen chemischen Umgebungen und Elektronendichten unterschiedlich stark verschoben. Dieser Effekt wird chemische Verschiebung δ genannt und wird wie folgt definiert:

$$\delta = \frac{\omega_{Probe} - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \cdot 10^6 \quad (2.32)$$

wobei ω_{Probe} die absolute Resonanzfrequenz der Probe und ω_{ref} die absolute Resonanzfrequenz eines Standardreferenzstoffes ist, gemessen im selben Feld. Die chemische Verschiebung wird standardmäßig in *parts per million* (ppm) angegeben.

Innerhalb dieser Arbeit wird ausschließlich die chemische Verschiebung von ^{129}Xe in verschiedenen Stoffen beobachtet. Allerdings geht das Edelgas unter normalen Bedingungen keine chemischen Bindungen ein³. Dennoch ist die große Elektronenwolke von ^{129}Xe von der chemischen Umgebung leicht polarisierbar. Dies führt, je nach Umgebung, zu einer unterschiedlich starken Abschirmung des äußeren Magnetfeldes. So zeigt ^{129}Xe z.B. gelöst in Wasser eine chemische Verschiebung von ca. 200 ppm relativ zum Gaspeak oder zwischen 50-70 ppm (relativ zum Gassignal) als Gast in einem Container-Molekül. Dieser große physikochemische Effekt macht ^{129}Xe zu einem exzellenten NMR-Sensor. Als Standardreferenz ω_{ref} für ^{129}Xe wird die Resonanzfrequenz von reinem Xe-Gas bei einem Druck von 0 bar verwendet (bestimmt durch Extrapolation) [25].

2.1.10. Phase Cycling

Phase Cycling (Phasenzyklen) ist ein Verfahren, um Signale im NMR-Spektrum zu unterdrücken und/oder bestimmte Kohärenzpfade eines Spin-Ensembles durch systematisches Variieren der Phase ϕ von RF-Pulsen in einer Pulsabfolge und der Empfängerspule auszuwählen. Wie in Kap. 2.1.3 hergeleitet, kann mit der Phase ϕ des RF-Pulses entschieden werden, um welche Achse des rotierenden Koordinatensystems die Kernspins gedreht werden sollen. Zur Erinnerung: man unterscheidet in der NMR bezüglich der Pulsphase vier RF-Pulse: x-Puls ($\phi = 0$, Drehung um \tilde{x} -Achse), y-Puls ($\phi = \pi/2$, Drehung um \tilde{y} -Achse), -x-Puls ($\phi = \pi$, Drehung um $-\tilde{x}$ -Achse) und -y-Pulse ($\phi = 3\pi/2$, Drehung um $-\tilde{y}$ -Achse) (siehe Gl. 2.19 und 2.20).

Die meisten NMR-Experimente setzen sich aus mehr als einem RF-Puls zusammen, wie am Beispiel der Pulssequenz in Abbildung 2.6 zu sehen ist. Diese Sequenz

³Unter extremen Bedingungen können Edelgashalogenide, -oxide und -fluorioxide entstehen, wie z.B. XeF_2 oder XeO_2F_2 . ^{129}Xe weist in solchen Molekülen sogar chemische Verschiebungen bis zu 2000 ppm relativ zum Gassignal auf.

Tabelle 2.1.: Beispielhafter achtstufiger Phasenzyklus für ein 2D-Austauschexperiment (EXSY-Sequenz, Abb. 2.6).

| Phasenzyklus | ϕ_1 | ϕ_2 | ϕ_3 | ϕ_{rec} |
|--------------|----------|----------|----------|--------------|
| 0 | 0 | π | 0 | 0 |
| 1 | π | π | 0 | π |
| 2 | 0 | π | $\pi/2$ | $\pi/2$ |
| 3 | π | π | $\pi/2$ | $3\pi/2$ |
| 4 | 0 | π | π | π |
| 5 | π | π | π | 0 |
| 6 | 0 | π | $3\pi/2$ | $3\pi/2$ |
| 7 | π | π | $3\pi/2$ | $\pi/2$ |

besteht aus drei RF-Pulsen mit unterschiedlichen Verzögerungszeiten zwischen den Pulsen. Die genaue Verwendung dieser Sequenz wird im nächsten Abschnitt beschrieben. An dieser Stelle soll auf die Notation genauer eingegangen werden. Jeder Puls ist mit dem Symbol $(\alpha_F)_\phi$ gekennzeichnet (z.B. $(\pi/2)_\phi$). Wie in Kap. 2.1.3 beschrieben, stellt α_F den Flipwinkel des RF-Pulses dar und ist eine spezielle Notation für die Zeitdauer des RF-Pulses⁴.

Wie oben diskutiert, wird mit dem Wert ϕ in der Notation $(\alpha_F)_\phi$ die Phase eines RF-Pulses definiert. In der Pulssequenz (Abb. 2.6) weisen die Pulsphasen symbolische Werte auf ϕ_1 , ϕ_2 und ϕ_3 . Zusätzlich ist die Signalaufnahme mit der Empfangsphase ϕ_{rec} gekennzeichnet⁵. Die Verwendung von symbolischen Phasen, anstelle von expliziten Phasen, zeigt normalerweise den Gebrauch eines Phasenzyklus an. Dies bedeutet, dass die Phasen der Pulse, wenn das Experiment wiederholt wird, nicht konstant sind, sondern eine Reihe von Werten durchlaufen, die oft in einer Tabelle zusammengefasst sind. Tabelle 2.1 zeigt ein Beispiel für einen achtstufigen Phasenzyklus der Pulssequenz aus Abb. 2.6.

Diese Phasentabelle kann wie folgt verstanden werden. Die Parameter t_1, τ_{mix} und t_2 der Pulssequenz werden für beispielsweise acht Wiederholungen der Sequenz konstant gehalten, während die Phasen der Pulse, wie in der Tabelle aufgelistet, bei jeder Wiederholung geändert werden. Durch geschickte Kombination der acht Datensätze können zum einen NMR-Signale ausgewählt werden, die bestimmte interessante Eigenschaften haben, während andere NMR-Signalarten ausgelöscht werden. Oder zum anderen können Störsignale unterdrückt werden, die durch Imperfektionen in der Spektrometerhardware erzeugt werden (z.B. nicht-exakte RF-Pulse, etc.).

⁴Es ist zu beachten, dass die Zeitachse der Pulssequenz unrealistisch ist: Das Zeitintervall zwischen den Pulsen ist gewöhnlicherweise mehrere Größenordnungen länger als die Pulsdauer.

⁵Die Phase des NMR-Signals kann z.B. im Analog-Digital-Konverter geändert werden. Dazu wird über ein Bauteil namens Post-Digitalisierungsphasenschieber an das digitalisierte komplexe NMR-Signal ein komplexer Phasenfaktor multipliziert bevor es zum Computer weitergeleitet wird.

Die genaue mathematische Beschreibung des *Phase Cycling* ist sehr komplex und ist unter [18] S.629ff zu finden.

2.1.11. 2D-NMR-Spektroskopie: EXSY-Sequenz

Im letzten Kapitel dieser Arbeit wird der chemische Austausch zwischen in Cryptophan eingekapselten ^{129}Xe und in Wasser gelöstem ^{129}Xe untersucht (siehe Kap. 6.3.3). Um einen solchen Austausch zu messen, wird die zweidimensionale NMR-Spektroskopie eingesetzt. In diesem Abschnitt soll in dieses Thema eingeführt werden.

Zunächst soll darauf hingewiesen werden, dass zweidimensionale Messungen in der NMR immer zwei Frequenz-Dimensionen besitzen. Die dritte Dimension ist die Intensität, die in 1D NMR-Messungen normalerweise die zweite Dimension darstellt.

Jedes 2D NMR-Experiment besteht aus einer Folge von Radiofrequenzpulsen (RF-Pulsen) mit unterschiedlichen Verzögerungsperioden dazwischen. Dabei unterscheiden sich die 2D NMR-Sequenzen durch das Timing, die Frequenzen und Intensitäten dieser Pulse zueinander. Fast alle zweidimensionalen Experimente

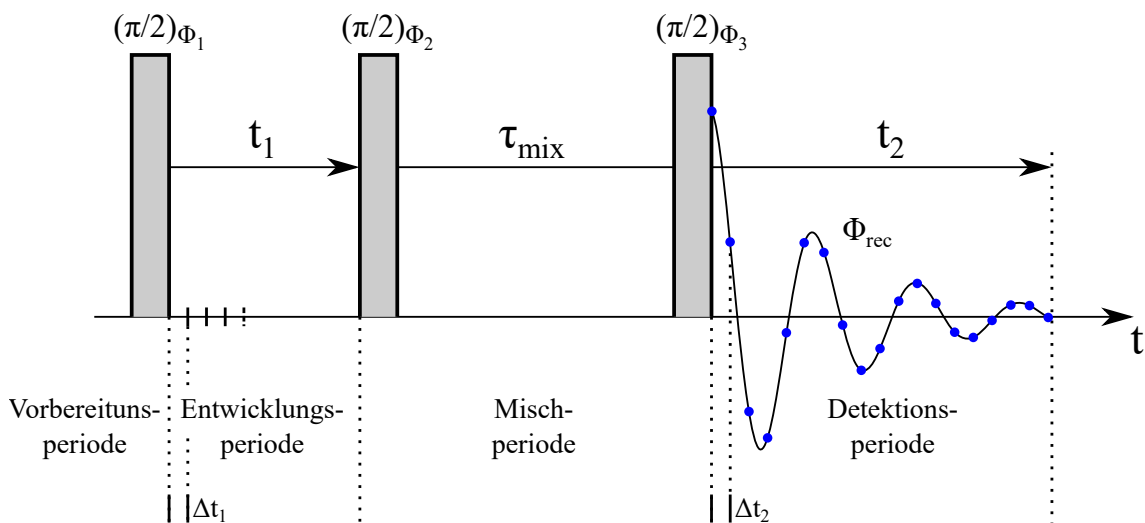


Abbildung 2.6.: Pulsabfolge einer 2D-NMR-Sequenz am Beispiel der EXSY-Sequenz (EXchange SpectroscopY). Die Pulssequenz kann in vier Stufen eingeteilt werden: Vorbereitungs-, Entwicklungs-, Misch- und Detektionsperiode. Sie besteht aus drei $\pi/2$ -Pulse mit unterschiedlichen Phasen ϕ_i . Die unterschiedlichen Phasen deuten daraufhin, dass ein Phasenzyklus zur Messung der gesamten 2D Datenmatrix eingesetzt wird (siehe z.B. Tab. 2.1). t_1 und t_2 stellen die zwei Zeitdimensionen dar. τ_{mix} ist die Mischzeit, in der die Kernspins austauschen können.

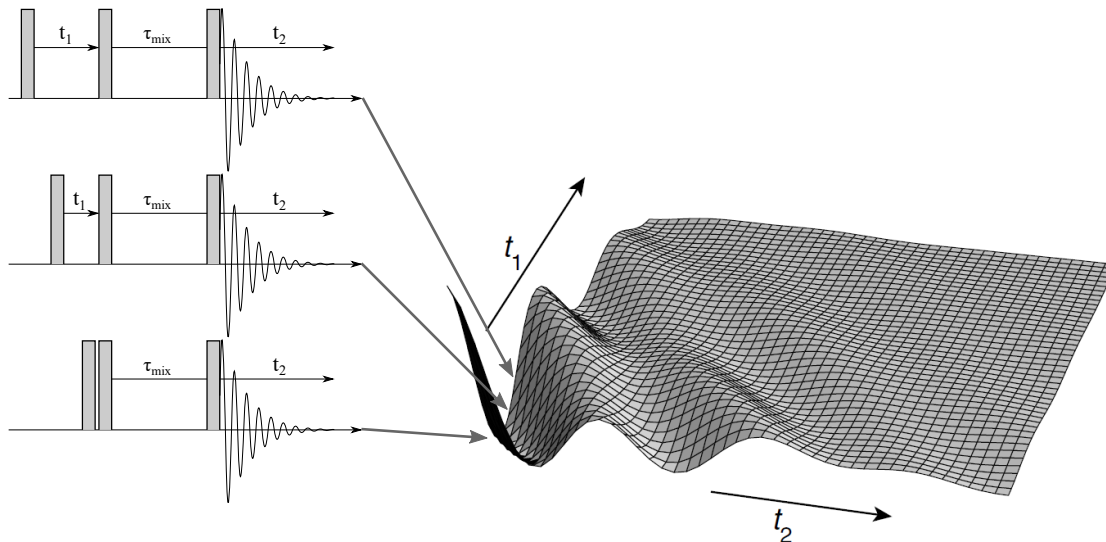


Abbildung 2.7.: Aufnahmeprinzip einer zweidimensionalen Signalfläche im Zeitraum durch eine 2D EXSY-Sequenz. [18]

haben vier Stufen: die Vorbereitungsperiode, in der eine Magnetisierungskohärenz durch einen Satz von RF-Pulsen erzeugt wird; die Entwicklungsperiode, eine bestimmte Zeitdauer, während der keine RF-Pulse eingestrahlt werden und die Kernspins frei präzessieren (rotieren) können; die Mischperiode, in der die Kohärenz durch eine andere Reihe von RF-Pulsen in einen Zustand manipuliert wird, der ein beobachtbares Signal ergibt; und die Detektionsperiode, in der das freie Induktionszerfallssignal (NMR-Signal) der Probe als Funktion der Zeit beobachtet wird. Dieses Signal entspricht dem Signal eines eindimensionalen NMR-Experiments. In Abbildung 2.6 ist mit der EXSY-Sequenz (*EXchange Spectroscopy*, Austauschspektroskopie) ein Beispiel für ein solches 2D-NMR-Experiment gegeben. Diese Sequenz wird eingesetzt, um den chemischen Austausch von zwei oder mehr Spinspezies nachzuweisen. Sie wird in Kapitel 6.3.3 genauer erläutert.

Wie man das zweidimensionale Spektrum erhält, soll nun anschaulich erklärt werden. Die zweite Zeitdimension t_2 gewinnt man, wie in Abbildung 2.6 ersichtlich, durch Detektion des NMR-Signals nach der Evolutions- und Mischperiode, genauso wie in einem 1D Experiment. Die Signalintensitäten werden dabei in Zeitinkrementen Δt_2 abgetastet (diskretisiert). Hingegen muss für die erste Zeitdimension t_1 eine ganze Reihe von Spektren der gewählten Pulssequenz erstellt werden, wobei von einem Spektrum zum nächsten die Zeitdimension t_1 um ein fixes Inkrement Δt_1 erhöht wird. Damit erhält man eine zweidimensionale Datenmatrix (siehe Abb. 2.7), die nach der *States Methode* (siehe Kap. 6.3.3) in ein absorptives Frequenzspektrum mit zwei Frequenzachsen überführt werden kann. Die Intensitäten der Peaks im Spektrum können unter Verwendung einer dritten Dimension dargestellt werden. Üblicherweise wird die Intensität unter Verwendung von Konturlinien oder verschiedenen Farben angezeigt.

2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Der vorherige Abschnitt behandelte, wie ein Spin-Ensemble auf den Einfluss äußerer Magnetfeld reagiert. Insbesondere wurde gezeigt, dass es oft ausreichend ist, den Zustand des Systems mit dem Magnetisierungsvektor M zu beschreiben. An dieser Stelle wird nun auf die Magnetresonanztomographie eingegangen, die auf dem Prinzip der Kernspinresonanz basiert. Diese Technik ermöglicht es, durch zusätzliche Gradientenfelder ortsabhängige Informationen über ein Objekt zu gewinnen. Dieses bildgebende Verfahren wurde schließlich im Hauptteil dazu genutzt, um erste MR-Bilder mit dem Niederfeld-Tomographen zunächst an einem ^1H -Auflösungsphantom (Kap. 4.5.2) und abschließend an verschiedenen hyperpolarisierten ^{129}Xe -Proben (Kap. 5.5.2) zu erzeugen. Dazu wurden zwei MR-Experimente eingesetzt: die Gradienten-Echo-Sequenz und die Spin-Echo-Sequenz.

Gradienten-Echos werden kurz nach der Anregung durch die entsprechenden De- und Rephasierungsgradienten innerhalb der Abklingkurve des FIDs erzeugt. Während beim Spin-Echo-Verfahren eine Refokussierung der Kernspins durch einen zusätzlichen 180° Puls lange nach Abklingen des FIDs erreicht werden kann, solange die Spins demselben lokalen Magnetfeld ausgesetzt sind (siehe Kap. 2.2.3). Damit hängt die Höhe des MR-Signals bei Gradienten-Echo-Sequenzen von der T_2^* - und bei Spin-Echo-Sequenzen von der T_2 -Relaxationszeit ab (siehe Kap. 2.1.6). Einer der Vorteile des Spin-Echo-Verfahrens liegt deshalb in dem hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR). So kann eine hohe Auflösung (starke Gradienten) bei guter Bildqualität (hohes SNR) erreicht werden, weshalb diese Sequenz für die ersten Testmessungen mit dem Niederfeld-Tomograph an einem ^1H -Auflösungsphantom eingesetzt wurde (siehe Kap. 4.5.2). Ziel dieser Messungen war es, die Grenzen des Tomographen auszutesten.

Hingegen hat es sich für die ^{129}Xe -Bildgebung als schwierig heraus gestellt, den 180° -Puls exakt zu bestimmen. Dieser konnte nur durch Extrapolation aus den ^1H -Daten gewonnen werden. Die Imperfektion des 180° -Pulses hat zu Bildartefakten geführt, die durch einen Phasenzyklus in der kurzen, zur Verfügung stehenden, Messzeit nicht kompensiert werden konnten. Deshalb wurde hier die Gradienten-Echo-Sequenz eingesetzt, da diese Technik ohne einen zusätzlichen 180° -Puls auskommt. Dies verkürzt außerdem die Messzeit.

Zunächst soll aber die phänomenologische Erzeugung solcher MR-Bilder diskutiert werden.

2.2.1. Ortskodierung

Wie mit Gleichung 2.3 gezeigt wurde, hängt die Larmorfrequenz ω_0 linear von der Flussdichte des homogenen Magnetfeldes B_0 am Ort der Spins ab. Diese Tatsache machte sich Paul C. Lauterbur 1973 zu nutze, um mit Hilfe eines lokal variierenden

Magnetfelds die Larmorfrequenz ortsabhängig zu machen. Damit kann auf den Ort des NMR-Signals zurück geschlossen werden [26]. In der Praxis wird dies mit einer Überlagerung des statischen, homogenen Magnetfelds B_0 und eines linear ansteigenden Magnetfelds entlang der Richtung \mathbf{r} realisiert:

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{B}_0 + \underline{\underline{G}}(t) \cdot \mathbf{r} \quad (2.33)$$

Hierbei ist $\underline{\underline{G}}$ das Gradientenfeld. Das statische Magnetfeld \mathbf{B}_0 soll weiterhin in z-Richtung zeigen. Ein solches Gradientenfeld kann durch zusätzliche Spulen generiert werden (z.B. Maxwell-Spulenpaar, Sattelspulen), welche nach den Maxwell-Gesetzen allerdings Gradienten-Tensorfelder der zweiten Stufe erzeugen:

$$\underline{\underline{G}} = \nabla \mathbf{B} = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x}{\partial x} & \frac{\partial B_x}{\partial y} & \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} & \frac{\partial B_y}{\partial y} & \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_z}{\partial x} & \frac{\partial B_z}{\partial y} & \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (2.34)$$

Wenn die Einträge dieses Tensors klein im Vergleich zum statischen Feld sind, kann der Tensor zu einem Gradientenvektor \mathbf{G} , der nur die Komponenten parallel zum B_0 -Feld enthält, reduziert werden.

$$\mathbf{G} \approx \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right)^T = (G_x, G_y, G_z)^T \quad (2.35)$$

Damit erhält man für das Magnetfeld:

$$B_z(\mathbf{r}, t) = B_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r} \quad (2.36)$$

\mathbf{G} wird im folgenden als Gradient bezeichnet. Durch den zusätzlichen Gradienten wird die Larmorfrequenz ebenfalls ortsabhängig:

$$\omega_L(\mathbf{r}, t) = -\gamma(B_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r}) \quad (2.37)$$

Nun soll ein Objekt mit einer Spindichte $\rho(\mathbf{r})$ in einem Gradienten, der zum Zeitpunkt $t = 0$ eingeschaltet wurde, betrachtet werden. Zuvor wurde die Magnetisierung mit einem RF-Puls in die Transversalebene gedreht. Es gilt:

$$M_{\perp}(\mathbf{r}, t = 0) \propto \rho(\mathbf{r}) \quad (2.38)$$

Die Relaxation soll in dieser Betrachtung vernachlässigt werden. Nach dem Puls präzediert die Magnetisierung mit der Larmorfrequenz des jeweiligen Ortes und eine Phase $\phi_L(\mathbf{r}, t)$ wird akkumuliert. Damit ist die zeitliche Entwicklung der transversalen Magnetisierung gegeben durch:

$$M_{\perp}(\mathbf{r}, t) = M_{\perp}(\mathbf{r}, 0) \exp(-i\phi_L(\mathbf{r}, t)) \quad (2.39)$$

Für die Phase ϕ_L gilt:

$$\phi_L(\mathbf{r}, t) = \int_0^t \omega_L(\mathbf{r}, t') dt' = \omega_0 t - \gamma \mathbf{r} \int_0^t \mathbf{G}(t') dt' \quad (2.40)$$

An dieser Stelle wird der k -Raumvektor eingeführt:

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(t') dt' \quad (2.41)$$

Das NMR-Signal kann nun durch Integration der Magnetisierung über das gesamte Probenvolumen berechnet werden. Somit ergibt sich für das NMR-Signal im rotierenden Koordinatensystem:

$$\tilde{s}(t) = s(\mathbf{k}(t)) \propto \int_V \rho(\mathbf{r}) \exp(i\mathbf{k}(t) \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.42)$$

\tilde{s} stellt das zeitabhängige Signal und s das im k -Raum detektierte Signal dar. Das Signal $s(\mathbf{k})$ kann als Fourier-Transformierte der Spindichte $\rho(\mathbf{r})$ entlang einer Kurve, die durch $\mathbf{k}(t)$ definiert ist, betrachtet werden. Damit ist der in Gl. 2.41 definierte k -Raum der Fourier-Raum des Ortsraums. Dies bedeutet, man kann die Spindichte durch Rücktransformation erhalten, falls $s(\mathbf{k})$ bekannt ist für alle $\mathbf{k} \in \mathbb{R}^3$:

$$\rho(\mathbf{r}) \propto \int_{\mathbb{R}^3} s(\mathbf{k}) \exp(-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}) d\mathbf{k} \quad (2.43)$$

In der Praxis kann eine komplette Aufnahme des k -Raums nicht realisiert werden. Deshalb beschränkt man sich auf eine genügend „dichte“ Abtastung von $s(\mathbf{k})$, sodass daraus dann eine diskrete Näherung der Spindichte rekonstruiert werden kann. Dazu werden die Gradienten $\mathbf{G}(t)$ so angesteuert, dass der k -Raum auf geschickte Weise „durchlaufen“ wird.

2.2.2. 2D-Bildgebungsexperiment

Wie sich im letzten Abschnitt gezeigt hat, kann der Gradient $\mathbf{G}(t)$ Werte in allen drei Raumkomponenten annehmen. Aus dem resultierenden 3D k -Raum kann dann durch Fourier-Transformation die dreidimensionale Spindichte rekonstruiert werden.

In der Praxis werden häufiger zweidimensionale MR-Schnittbilder benötigt. Die zugehörigen Messsequenzen können dabei in drei unterschiedliche Abschnitte eingeteilt werden: die Schichtauswahl, die Frequenzkodierung und die Phasenkodierung.

Bildgebungssequenzen beginnen üblicherweise mit der Schichtauswahl. Dazu werden die Spins in einer Schicht des Objektes durch selektive Anregung angeregt. Dies gelingt, indem während eines schmalbandigen (frequenzselektiven) RF-Pulses ein Gradient (Schichtgradient G_{Schicht}) z.B. in z -Richtung geschaltet wird. Dieser Gradient bewirkt wieder einen linearen Anstieg der Larmorfrequenz (entlang der z -Achse). Die Form des RF-Pulses wird nun so gewählt (in der Regel als *sinc*-Puls), dass der Puls nur in einem bestimmten Bereich entlang der z -Achse

resonant wirkt. Damit wird effektiv nur eine Schicht mit der Dicke d in der Probe selektiv angeregt,

$$d = \frac{\Delta\omega_s}{\gamma G_{schicht}} \quad (2.44)$$

abhängig von der Frequenzbandbreite $\Delta\omega_s$ des Anregungspulses und der Stärke des Schichtgradienten $G_{schicht}$. Durch Änderung der Gradientenrichtung und Trägerfrequenz des RF-Pulses können auch beliebig verschobene und gedrehte Schichten selektiert werden.

Anschließend wird in diesem zweidimensionalen Unterraum des k -Raums die Schicht abgetastet. Dies erfolgt mit der Frequenz- und Phasenkodierung. Für die *Frequenzkodierung* wird während der Aufnahme des NMR-Signals für einen festgelegten Zeitraum t_{acq} ein weiterer Gradient G_{lese} , auch Lesegradient genannt, angeschaltet. In dieser Betrachtung soll der Lesegradient in x -Richtung ($G_{lese} = G_x$) angelegt werden. Es ergibt sich folgendes NMR-Signal:

$$s(k_x) = \tilde{s}(t_{acq}) \propto \int \rho(x, y) \exp(ik_x x) dx, \text{ mit } k_x = \gamma \int_0^{t_{acq}} G_x dt \quad (2.45)$$

Zur Kodierung der letzten Raumrichtung wird die *Phasenkodierung* eingesetzt. Dazu wird im Gegensatz zur Frequenzkodierung ein weiterer Gradient G_{phase} (Phasengradient) für eine feste Zeit T_{phase} vor der eigentlichen Datenaufnahme senkrecht zum Lesegradient angelegt. Entsprechend soll der Phasengradient entlang der y -Achse geschaltet werden. Damit erhält man folgendes NMR-Signal im 2D k -Raum:

$$s(k_x, k_y) \propto \int \rho(x, y) \exp(ik_x x + ik_y y) dx dy, \text{ mit } k_y = \gamma \int_0^{T_{phase}} G_y dt \quad (2.46)$$

Wie oben beschrieben ist es in der Realität nicht möglich, den gesamten k -Raum kontinuierlich aufzunehmen. Deshalb wird in der Praxis der k -Raum genügend dicht abgetastet. Dies kann entweder über die Variation der Gradientenstärke (G_x, G_y) oder der Gradientenschaltzeit (t_{acq}, T_{phase}) geschehen. Bei einer kartesischen Abtastung wird üblicherweise, um Relaxationseffekte konstant zu halten, in jeder Wiederholung der Messsequenz der Phasengradienten um ein festes Inkrement $\Delta G_y = G_{y,max}/N_y$ (N_y : Punkte in k_y -Richtung) von $-G_{y,max}$ bis $G_{y,max}$ erhöht. Dies entspricht einer zeilenweisen Abtastung. Die k_y -Richtung wird damit in $\Delta k_y = \gamma \Delta G_y T_{phase}$ Schritten von $k_{y,min} = -\gamma G_{y,max} T_{phase}$ bis $k_{y,max} = \gamma G_{y,max} T_{phase}$ durchlaufen. Entlang der k_x -Richtung wird das NMR-Signal aufgenommen, weshalb hier nicht die Gradientenstärke sondern die Zeit variiert wird. Die Schrittweite beträgt $\Delta k_x = \gamma G_x \Delta t$ mit $\Delta t = t_{acq}/N_x$ (N_x : Punkte in k_x -Richtung) der *Abtastrate*. Sie repräsentiert die Zeit zwischen zwei Messpunkten im NMR-Signal und ist identisch mit der Abtastrate Δt_2 aus Kapitel 2.1.11. Jede k -Raumzeile wird von $k_{x,min} = -\gamma G_x t_{acq}/2$ bis $k_{x,max} = \gamma G_x t_{acq}/2$ durchlaufen.

Mit diesem diskreten Datensatz im 2D k -Raum kann nun durch diskrete 2D Fourier-Transformation die zweidimensionale Spindichte der angeregten Schicht rekonstruiert werden.

2.2.3. Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Sequenz

Die Abtastung des k -Raums erfolgt durch eine bestimmte Abfolge von RF-Pulsen und verschiedenen Gradienten. Inzwischen gibt es eine große Anzahl von unterschiedlichsten bildgebenden Pulssequenzen, die alle auf zwei fundamentalen Sequenzen basieren: Dem **Gradienten-Echo (GRE)** und dem **Spin-Echo (SE)**.

Bis jetzt wurde die Relaxation der Spins noch nicht berücksichtigt. In Abschnitt 2.1.8 wurde aber gezeigt, dass die transversale Magnetisierung mit der Zeitkonstanten T_2^* zerfällt. Die durch Feldinhomogenität erzeugte Dephasierung der Spins in der T_2^* -Zeit kann für lokal feste Spins mit Hilfe eines 180° -Pulses refokussiert werden. Es entsteht ein Spin-Echo [22], dessen Maximum mit T_2 zerfällt (siehe Kap. 2.1.6). Sequenzen die auf diesem Prinzip basieren werden Spin-Echo-Sequenzen genannt. Damit hängt die Signalamplitude in einer SE Sequenz vom T_2 -Zerfall ab. Hingegen wird in der Gradienten-Echo-Sequenz das Echo über einen bipolaren Gradienten erzeugt. Das Prinzip dabei ist aktiv die Spins, schneller als der systembedingte T_2^* -Zerfall, zu dephasieren. Dies kann durch einen Gradienten in Leserichtung erfolgen. Anschließend wird der selbe Gradient invertiert und die Spins rephasieren wieder. Es entsteht ein Gradienten-Echo, dessen Maximum mit T_2^* zerfällt.

In Abbildung 2.8 ist die einfachste Gradienten-Echo-Sequenz gezeigt. Sie verwendet ein kartesisches Gradientenschema [27], bei dem nach der selektiven Anregung mit einem RF-Puls jeweils eine Zeile des k -Raums detektiert wird. Um den Anfang der jeweiligen k -Raumzeile zu erreichen, legt man nach jeder Anregung zunächst G_x (grüner Pfeil) und G_y (blauer Pfeil) in entsprechendem Maß an. Direkt anschließend kann die k -Raumzeile, während das NMR-Signal aufgenommen wird, durch Anlegen von G_x durchlaufen werden. Wie in dem Sequenzschema zu sehen ist, wird G_x während der Datenaufnahme invertiert und doppelt so lang zu dem vorherigen Gradienten in Leserichtung eingeschaltet. Dies erzeugt das Gradienten-Echo, welches im Analog-Digital-Konverter (ADC) als NMR-Signal detektiert wird (rote Pfeile). Die verschiedenen Phasenkodiergradienten zur Ansteuerung der einzelnen k -Raumzeilen werden in der Abbildung als Überlagerung des G_y -Gradienten angezeigt. Der Pfeil über den G_y -Gradientenblöcken deutet darauf hin, dass die k -Raumzeilen von unten nach oben aufgezeichnet werden.

Abbildung 2.9 zeigt hingegen eine einfache Spin-Echo-Sequenz. Auch hier wird mit jeder Anregung des Objektes nur eine k -Raumzeile aufgenommen. Zunächst wird mit einem 90° -Puls und einem gleichzeitig geschalteten Schichtgradienten G_z selektiv angeregt. Der Phasenkodier- und Frequenzkodiergradient G_y und G_x werden nun so geschaltet, dass der Anfang der jeweiligen Zeile erreicht wird. Anschließend wird der 180° -Puls zur Refokussierung der durch T_2^* zerfallenen Spins eingestrahlt. Zur Zeit TE nach dem 90° -Puls, kehrt die transversale Magnetisierung zu dem Wert gegeben durch den irreversiblen Zerfall $\exp(-TE/T_2)$ zurück. Während des Echos gewährleistet der geschaltete Lesegradient G_x die Frequenzkodierung und

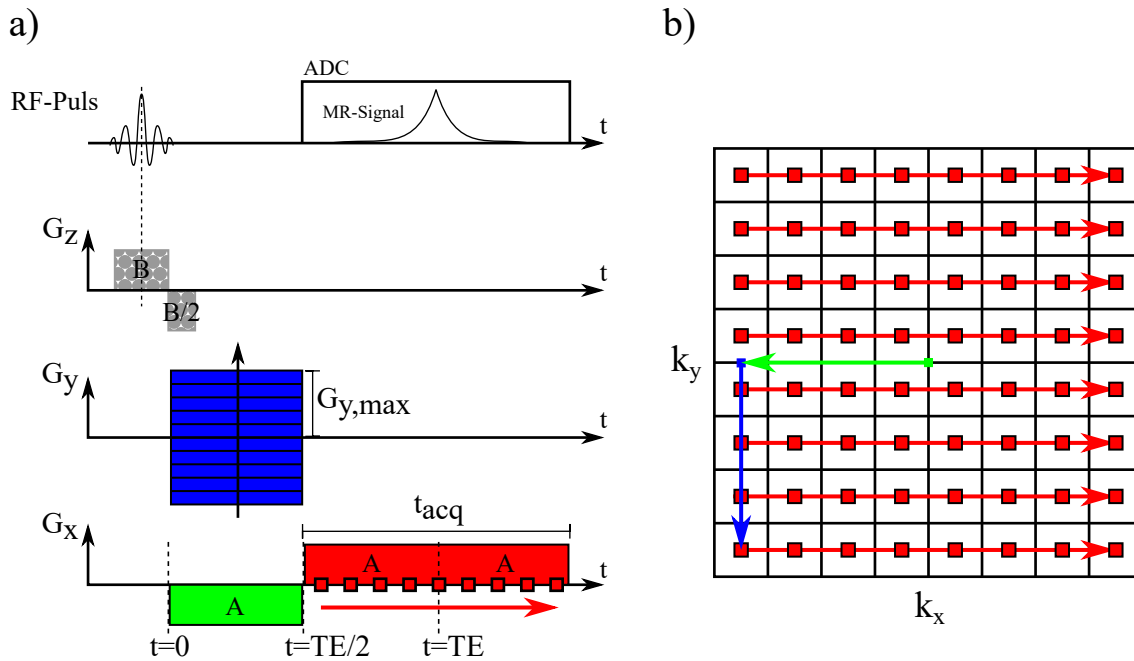


Abbildung 2.8.: a) Gradienten-Echo-Sequenzschema einer kartesischen k -Raum-Abtastung: Nach selektiver Anregung wird ein y - und x -Gradienten für die Zeit $t_{acq}/2$ eingeschaltet. Der x -Gradient wird bei jeder Wiederholung der Sequenz konstant gehalten, während der y -Gradient schrittweise in einem 2D Experiment von $-G_{y,max}$ bis $G_{y,max}$ erhöht wird. Auf diese Weise wird der k -Raum Zeile für Zeile abgetastet. Der x -Gradient wird direkt nach ausschalten mit der gleichen Stärke invertiert und doppelt solange angeschaltet. Damit wird ein Gradienten-Echo in der Mitte des Aufnahmezeitfensters (ADC) erzeugt. b) zeigt die schematische k -Raumabtastrung. Die Pfeile repräsentieren, wie der k -Raum durch die Gradienten abgetastet werden kann. Der grüne Pfeil zeigt den durch den negativen x -Gradienten zurückgelegten „Weg“ entlang der k_x -Koordinate. Der blaue Pfeil symbolisiert den ersten Phasenkodierschritt für $k_y = -\gamma G_{y,max} T_{phase}$. Der rote Pfeil stellt die Datenaufnahme entlang der positiven k_x -Richtung dar.

das Signal wird gleichzeitig im Analog-Digital-Konverter (ADC) detektiert. Durch Wiederholung des Experiments mit variiertem Phasengradient kann der k -Raum zeilenweise abgetastet werden. Dies ist auch hier mit dem schwarzen Pfeil über den G_y -Gradientenblöcken angedeutet.

Die Vorteile der Spin-Echo-Technik liegen zum einen in der guten Bildqualität (hohes Signal-zu-Rauschen, SNR) und zum anderen in der geringen Anfälligkeit auf Magnetfeldinhomogenitäten. Als nachteilig erweist sich die üblicherweise lange Messzeit und die Störanfälligkeit gegenüber Bewegung.

Hingegen kann in Gradienten-Echo-Sequenzen die Bildaufnahmezeit aufgrund des fehlenden 180° -Pulses deutlich reduziert werden. Weshalb dieses Verfahren auch weniger anfällig für Bewegungsartefakte ist. Allerdings ist das SNR bei gleichen

Sequenzparametern im Vergleich zu Spin-Echo-Sequenzen wesentlich schlechter, da das MR-Signal mit T_2^* statt mit T_2 abfällt.

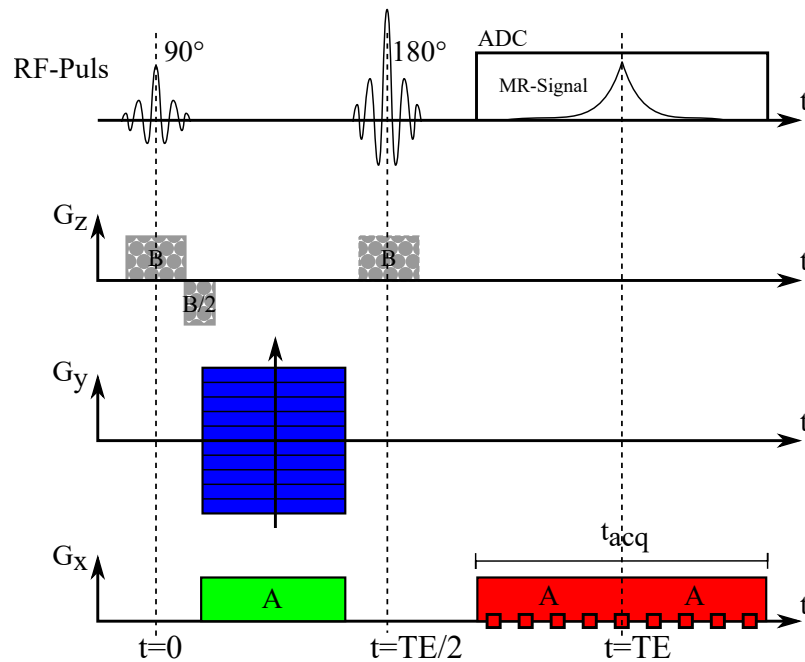


Abbildung 2.9.: Spin-Echo-Sequenz: Nach selektiver Anregung wird ein y - und x -Gradienten für die Zeit $t_{acq}/2$ eingeschaltet. Der Phasenkodiergradient G_y wird in jeder Wiederholung des Experimentes schrittweise erhöht. Der folgende 180° -Puls rephasiert die Spins, sodass die Spins zur Echozeit TE ein Echo wiedergeben. Wird während der Datenaufnahme (ADC) ein x -Gradient eingeschaltet, so wird die x -Koordinate in der Frequenz bzw. in k_x kodiert. Durch Wiederholung des Experiments wird Zeile für Zeile des k -Raums kartesisch abgetastet.

2.3. Hyperpolarisation

Hyperpolarisation bezeichnet die geordnete Überbevölkerung eines Energiezustands in einem quantenmechanischen System weit über dem thermischen Gleichgewicht. Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, spalten die Energiezustände von Spintragenden Teilchen in einem äußeren Magnetfeld auf und werden nach der Boltzmann-Verteilung nahezu gleichmäßig besetzt. Dies resultiert in einer winzigen Magnetisierung. Durch bestimmte Verfahren, wie MEOP, PHIP, DNP, SEOP, etc. kann eine magnetfeldunabhängige Überbevölkerung eines der Zeeman-Niveaus, die sogenannte Hyperpolarisation, erreicht werden. Damit wird eine um Größenordnungen gesteigerte Magnetisierung im Spin-Ensembles im Vergleich zum thermischen Gleichgewicht erreicht.

Innerhalb dieser Arbeit wurde ausschließlich hyperpolarisiertes (HP) ^{129}Xe eingesetzt, weshalb im Folgenden darauf genauer eingegangen wird.

2.4. SEOP - Spinaustausch optisches Pumpen

1960 entdeckten Bouchiat et al. [9], dass hyperpolarisierte (HP) Alkalimetallatome ihre Polarisation auf Edelgase mit einem Kernspin von $I = 1/2$ übertragen. Alkalimetalle besitzen ein einzelnes Elektron in ihrer Valenzschale, das durch optische Pumpen polarisiert werden kann. Durch eine Fermi-Kontaktwechselwirkung kann die Elektronenpolarisation auf die Kerne des Edelgases übertragen werden. Deshalb wird dieses Verfahren *Spin Exchange Optical Pumping* genannt.

In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Prozesse des SEOP-Verfahrens verkürzt anhand von ^{129}Xe beschrieben (für weiterführende Information siehe [24], [7]).

2.4.1. Pumpmedium

In dem für diese Arbeit verwendeten Xe-Polarisator wird Rubidium als Pumpmedium eingesetzt. Das silbrig-weiß glänzende Alkalimetall mit Ordnungszahl 37 und Elektronenkonfiguration $[\text{Kr}]5s^1$ weist einige Vorteile gegenüber den anderen Alkalimetallen auf.

Natürliches Rubidium kommt in zwei stabilen Isotopen vor: ^{85}Rb mit 72,2% und ^{87}Rb mit 27,8%. Durch den niedrigen Schmelzpunkt von 39°C kann in einer optischen Pumpzelle die erforderliche Rb-Dampfdichte für den Pumpprozess bei

moderaten Temperaturen erreicht werden. Eine Näherungsformel zur Berechnung der Rubidium-Dampfdichte ist gegeben durch [28]:

$$[Rb] \approx \frac{10^{10,55-(4132/T(K))}}{1,38 \cdot 10^{-16}T(K)} (\text{cm}^{-3}) \quad (2.47)$$

In einem Temperaturbereich von 80-200°C erreicht man somit eine Rb-Dampfdichte von $10^{12} - 10^{15} \text{ cm}^{-3}$. Ein weiterer Vorteil ist der große Energieunterschied zwischen der D1 (794,7 nm) und der D2-Linie (780,0 nm). Dies erlaubt die Verwendung von breiten Diodenlasern ohne eine ungewollte Anregung in benachbarte Energieniveaus.

Das Valenzelektron des Rb liegt im $5s_{1/2}$ -Zustand, d.h. die Drehimpulsquantenzahl ist $L = 0$ und der Spin beträgt $S = 1/2$. Daraus resultiert ein Drehimpuls von $J = L + S = 1/2$ mit $m_J = \pm 1/2$. Beide Isotope besitzen einen Kernspin mit $I=5/2$ für ^{85}Rb und $I=3/2$ für ^{87}Rb . Der Gesamtdrehimpuls ist definiert als $F = J + I$.

2.4.2. Optisches Pumpen

Eine vereinfachte Darstellung der Rb Atomniveaus, welche den Kernspin und die Hyperfeinstruktur vernachlässigt, ist in Abbildung 2.10 gezeigt. Die Energiedifferenz zwischen benachbarten Hyperfeinstruktur-Niveaus ist um einen Faktor >1000 kleiner als diejenige zwischen benachbarten Feinstruktur-Niveaus. Für den Polarisationsprozess wird eine Xe, N₂, ⁴He-Mischung (Mischverhältnis: 1%, 14%, 85%) bei einem Druck von etwa 2,5 bar eingesetzt. Da die Druckverbreiterung für He 18 GHz/atm und für N₂ 14 GHz/atm beträgt, kann die Hyperfeinstruktur der D1 Absorptionslinie nicht aufgelöst werden [29, 30]. Dies legitimiert die Vernachlässigung der Hyperfeinstruktur⁶.

In einem homogenen Magnetfeld wird aufgrund des Zeeman-Effektes die Entartung der Energieniveaus des Rubidiums mit den Quantenzahlen $m_J = +1/2$ (Spin-up) und $m_J = -1/2$ (Spin-down) aufgehoben (siehe Kap. 2.1). Wird zirkular polarisiertes σ^+ -Licht ($\Delta m = 1$) eingestrahlt, regt man den D1-Übergang mit einer Wellenlänge von $\lambda = 794,7 \text{ nm}$ an. Dabei hebt das absorbierte Photon das Valenzelektron vom $5s_{1/2}$ -Niveau mit $m_j = -1/2$ auf das $5p_{1/2}$ -Niveau mit $m_j = 1/2$. Um eine bessere Absorption des Laserlicht zu gewährleisten, wird Helium zur Druckverbreiterung der D1-Linie verwendet. Die angeregten Rb-Atome zerfallen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit wieder in einen der beiden Grundzustände. Die Wahrscheinlichkeit für den Zerfall vom $5p_{1/2}$ -Zustand mit $m_j = +1/2$ in den $5s_{1/2}$ -Zustand mit $m_j = -1/2$ beträgt $2/3$ und in den $5s_{1/2}$ -Zustand mit $m_j = 1/2$ beträgt $1/3$. D.h. es werden im Mittel drei Photonen benötigt, um ein Atom in den polarisierten Endzustand zu pumpen.

⁶Bei genauerer Betrachtung allerdings führt die Kopplung des Kernspins an den Elektronenspin zu einer Reduzierung der effektiven Rb-Polarisationsrate. Anschaulich bedeutet dies, es werden mehr Photonen benötigt um den finalen polarisierten Zustand zu erreichen [29, 30].

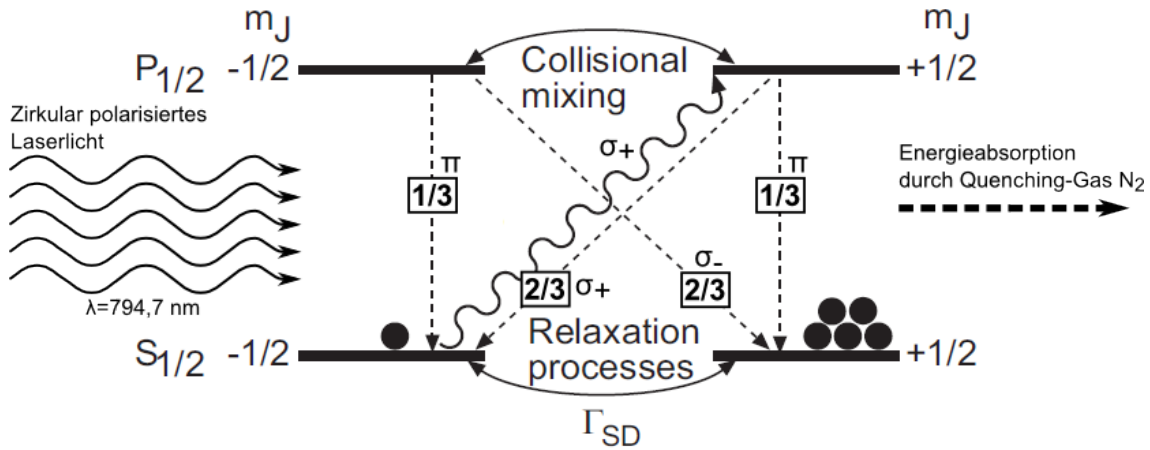


Abbildung 2.10.: Vereinfachte Skizze des optischen Pumpens zur Polarisation des Valenzelektrons der Rb-Atome: Durch σ_+ -Licht wird der Übergang vom Grundzustand ($5s_{1/2}$ -Zustand mit $m_J = -1/2$) in den angeregten $5p_{1/2}$ -Zustand mit $m_J = 1/2$ induziert. Durch Kollisionen der beigemischten Puffergas-Atome mischen die angeregten $5p_{1/2}$ -Zustände. Dadurch erfolgt die Abregung in die beiden $5s_{1/2}$ -Grundzustände nahezu gleich verteilt. Die Fluoreszenz-Unterdrückung und damit die Absorption der bei der Abregung frei werdenden Energie erfolgt durch das Quenching-Gas N_2 . In Abwesenheit des Puffergases würde der angeregte $5p_{1/2}$ -Zustand, wie mit den gestrichelten Linien angedeutet, relaxieren. Γ_{SD} ist die Spinzerstörungsrate, die die Relaxation des polarisierten Zustandes beschreibt.

Beim Zerfall des angeregten Zustandes werden jedoch σ_- - und π -Photonen emittiert, die durch Reabsorption die bereits polarisierten Rb-Atome wieder depolarisieren. Um allerdings eine strahlungsfreie Abregung zu erreichen, wird ein zusätzliches Puffergas, genannt Quenching-Gas (meist Stickstoff), dem Xenon hinzugefügt. Die N_2 -Moleküle absorbieren die Energie der angeregten Rb-Atome in ihren Schwingungs- und Rotationsmoden. Dadurch wird die Lebensdauer der $5p_{1/2}$ -Rb-Zustände von 28 ns auf 1 ns verkürzt. Die Puffergase führen zu einem weiteren Effekt: Dem *collisional mixing*. Die Kollisionen zwischen Puffergas und angeregtem Rb-Dampf führen zu einer Mischung der $5p_{1/2}$ -Niveaus während ihrer Lebensdauer. Dadurch stellt sich schnell eine Gleichbesetzung der beiden angeregten Niveaus im relevanten Druckbereich von 1-2 bar ein [30]. Durch kontinuierliches Einstrahlen des σ_+ -Lichts wird der $5s_{1/2}$ -Zustand mit $m_j = -1/2$ entvölkert und der $5s_{1/2}$ -Zustand mit $m_j = 1/2$ bevölkert. Es stellt sich eine Hyperpolarisation des Rb-Dampfes ein.

Die zeitliche Entwicklung der Population der Atome in den zwei Grundzuständen wird durch die Gleichung

$$\frac{d\rho_{\pm\frac{1}{2}}}{dt} = \pm \left(\gamma_{opt} + \frac{\Gamma_{SD}}{2} \right) \rho_{-\frac{1}{2}} \pm \frac{\Gamma_{SD}}{2} \rho_{+\frac{1}{2}} \quad (2.48)$$

beschrieben. Hierbei ist γ_{opt} die optische Pumprate und Γ_{SD} die Spinzerstörungsrate (engl. *spin distruction rate* (SD)). Mit der Rb-Polarisation

$$P_{Rb} = \rho_{+\frac{1}{2}} - \rho_{-\frac{1}{2}} \text{ mit } \rho_{+\frac{1}{2}} + \rho_{-\frac{1}{2}} = 1 \quad (2.49)$$

kann die DGL vereinfacht werden:

$$\frac{dP_{Rb}}{dt} = \gamma_{opt}(1 - P_{Rb}) - \Gamma_{SD}P_{Rb} \quad (2.50)$$

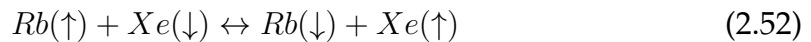
Als Lösung erhält man:

$$P_{Rb}(t) = \frac{\gamma_{opt}}{\gamma_{opt} + \Gamma_{SD}} [1 - e^{-(\gamma_{opt} + \Gamma_{SD})t}] \xrightarrow{t \rightarrow \infty} P_{Rb} = \frac{\gamma_{opt}}{\gamma_{opt} + \Gamma_{SD}} \quad (2.51)$$

Damit beeinflusst letztlich das Verhältnis aus Spinzerstörungsrate Γ_{SD} und der optischen Pumprate γ_{opt} die Rb-Polarisation. Zur Spinzerstörungsrate tragen verschiedene Relaxationsmechanismen bei. So führen der Einfang von Fluoreszenzlicht und die Wandstöße des Rb mit der Polarisationszelle zur Relaxation. Die Wandrelaxation kann allerdings durch geeignete Wahl der Wandbeschichtung minimiert werden, wie Zeng *et al.* 1983 mit einer silikonbeschichteten Zelle gezeigt haben [31]. Wie oben schon erwähnt, kann das Fluoreszenzlicht durch das Quenching-Gas N_2 unterdrückt werden. Den Hauptanteil der Spinzerstörungsrate verursachen Stöße des HP-Rubidiums mit sich selbst, Stickstoff, Helium und Xenon. Dabei sind die Stöße mit Xenon durchaus gewollt, da durch diese Spinaustausch-Stöße die Rb-Polarisation auf den Xenon-Kern übertragen wird.

2.4.3. Rubidium-Xenon Spinaustausch

In einem homogenen Magnetfeld weist ^{129}Xe aufgrund des Zeeman-Effekts ebenfalls eine Aufspaltung des Grundzustandes in zwei Niveaus mit $m_I = \pm 1/2$ auf (siehe Kap. 2.1). Ein unpolarisierter Xenon-Kern ist nach dem Spinaustausch mit einem polarisiertem Rb-Atom polarisiert. Der Spinaustausch zwischen dem Rb-Valenzelektronenspin S und dem Xe-Kernspin I erfolgt im Wesentlichen durch die Hyperfeinwechselwirkung (Fermi-Kontakt-Wechselwirkung: $H_{int} = -A \cdot \mathbf{I} \cdot \mathbf{S}$ mit A der Hyperfeinkopplungskonstanten). Der Prozess kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



Der Spinaustausch kann entweder durch a) rein binäre Stöße oder b) innerhalb schwach gebundener Van-der-Waals-Moleküle geschehen.

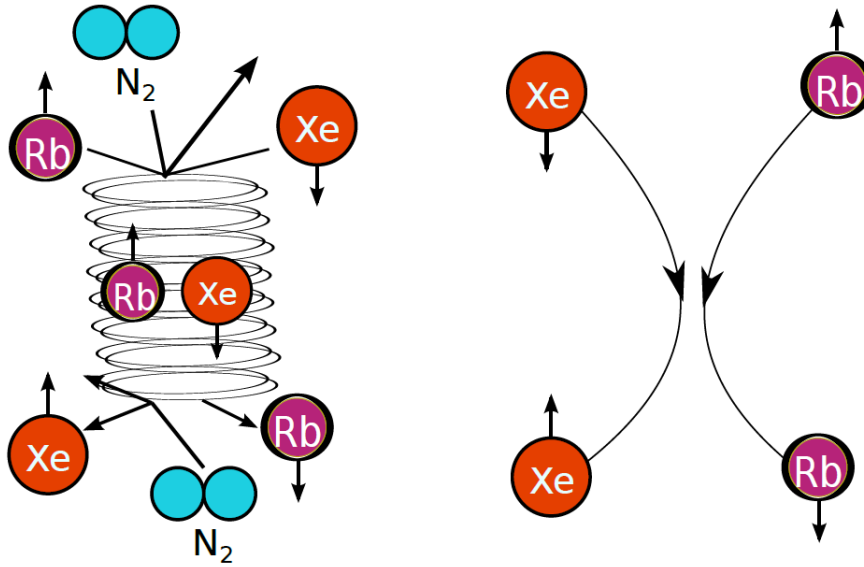


Abbildung 2.11.: Schematische Darstellung des Rb-Xe-Spinaustauschs: Links: Spinaustausch über die Bildung von Van-der-Waals-Molekülen aus Rb und ¹²⁹Xe. Erzeugt und aufgebrochen werden diese Moleküle durch einen dritten Stoßpartner (hier: N₂, Impulserhaltung); Rechts: Spinaustausch über binäre Stöße. Der Drehimpuls wird im direkten Stoß zwischen Rb und ¹²⁹Xe ausgetauscht.

Rb–Xe binäre Stöße

Die Spinaustauschrate von Rb und ¹²⁹Xe für binäre Stöße setzt sich aus dem Spinaustausch-Koeffizienten $\kappa_{SE}^{Rb-Xe} = 2,17 \cdot 10^{-16} \text{ cm}^3\text{s}^{-1}$ [32] und der Rb-Dichte $[Rb]$ (siehe Gl. 2.47) zusammen:

$$\gamma_{SE}^{bin} = \kappa_{SE}^{Rb-Xe} [Rb] \quad (2.53)$$

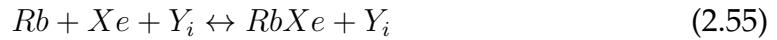
Für die Bedingungen des innerhalb dieser Arbeit verwendeten Polarisators ergibt sich für $\gamma_{SE}^{bin} = 0,0013 \text{ s}^{-1}$ [24]. Die binären Stöße von Rb und ¹²⁹Xe dominieren in Regionen mit einem Xe-Partialdruck von $p_{Xe} \geq 0,5 \text{ bar}$ [33]. Aufgrund der kurzen Wechselwirkungszeit τ ist die Spinübertragung sehr ineffizient. τ ergibt sich, vereinfacht dargestellt, aus dem Wechselwirkungsbereich Δx (Atomdurchmesser) und der relativen Geschwindigkeit v_{rel} der Rb- und Xe-Atomen zueinander:

$$\tau = \frac{\delta x}{v_{rel}} \approx \frac{10^{-10} \text{ m}}{100 \frac{\text{m}}{\text{s}}} \approx 10^{-12} \text{ s} \quad (2.54)$$

Damit müssen sehr viele binäre Stöße erfolgen, um eine Spinübertragung zu erreichen. Im Fall des hier verwendeten Polarisators ist der Xe-Partialdruck im Gasgemisch $< 0,5 \text{ bar}$. Damit wird der Spinaustausch im Wesentlichen von van-der-Waals-Molekülen gewährleistet.

Rb–Xe van-der-Waals-Moleküle

Van-der-Waals-Moleküle entstehen durch drei-Körper-Stöße:



Der dritte Körper kann He, N₂ oder Xe sein und wird zur Energie- und Impulserhaltung benötigt. Die Lebensdauer eines solchen Moleküls ist druckabhängig und beträgt $10^{-7} - 10^{-11}$ s. Aufgrund der schwachen Bindung (Bindungsenergie $E_B \approx 20$ meV [34]) ist die Bildung der Van-der-Waals-Moleküle allerdings nur bei Xe-Partialdrücken von einigen mbar möglich [35]. Dennoch ist der Spinaustausch, aufgrund der langen Lebensdauer der Moleküle, viel effektiver gegenüber den binären Stößen. Für den eingesetzten Xe-Polarisator liegt die Spinaustauschrate bedingt durch van-der-Waals-Moleküle γ_{SE}^{vdW} zwischen 0,0038 und $7 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ für einen Druckbereich von 2 bis 7 bar bei einer Temperatur in der optischen Pumpzelle von 100°C [24].

2.5. Relaxationsmechanismen

Da die Hyperpolarisation eine Überbevölkerung eines der Zeemann-Niveaus darstellt, strebt das hyperpolarisierte Spin-Ensemble mit der Zeitkonstanten T_1 wieder zurück in das thermische Gleichgewicht. Die T_1 -Zeit gibt die Zeitspanne an, in der die anfängliche Polarisation um $(1 - 1/e) \approx 63\%$ abnimmt. Diese Relaxationszeit wird durch verschiedene Relaxationsmechanismen bedingt. Die allgemeine Gleichung für die longitudinale Relaxationsrate ($1/T_1$) von HP Xe setzt sich aus den folgenden Termen zusammen:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_1^{sr}} + \frac{1}{T_1^{vdW}} + \frac{1}{T_1^{O_2}} + \frac{1}{T_1^{dB}} + \frac{1}{T_1^{Wand}} \quad (2.56)$$

2.5.1. Spin-Rotationsrelaxation, T_1^{sr}

T_1^{sr} beschreibt die Spin-Rotationsrelaxation in kurzlebigen Xe-Atom Dimeren, die durch zwei-Körper-Stöße gebildet werden. Die Relaxationszeit wurde von [36] zu folgendem Wert bestimmt:

$$(Xe) \cdot T_1^{sr} = 56 \text{ h} \cdot \text{amg}^7 \quad (2.57)$$

Die Xe Dichten, die innerhalb dieser Arbeit verwendet wurden, belaufen sich auf $(Xe) \approx 0,2 \text{ amg}$. Daraus ergibt sich eine Relaxationszeit von $T_1^{sr} \approx 280 \text{ h}$.

⁷1 amg = $2,6867774 \cdot 10^{25} \text{ m}^{-3} = 44,6150359 \text{ mol/m}^3$

2.5.2. Van-der-Waals-Relaxation, T_1^{vdW}

Dieser Term beschreibt die Relaxation durch Bildung von van-der-Waals-Molekülen [37]:

$$T_1^{vdW} = T_1^{Xe-Xe} \left(1 + r \frac{[P]}{[Xe]} \right) \quad (2.58)$$

T_1^{Xe-Xe} steht dabei für die intrinsische Relaxation bedingt durch Xe-Xe van-der-Waals Moleküle, welche unabhängig von der Xe Konzentration $[Xe]$ ist. Sie wurde von Repetto et al. [38] zu 4,6 h gemessen. Durch Hinzufügen von Puffergasen ($[P]$ Konzentration des Puffergases) wird die Lebensdauer der Xe-Xe Dimere verkürzt, womit sich die van-der-Waals Relaxationszeit verlängert. Wie gut die Xe-Xe vdW Moleküle durch das Puffergas unterdrückt werden, wird durch die Zerstörungsrate r beschrieben. Sie ist in Tabelle 2.2 für verschiedene Moleküle und Atome aufgelistet.

Tabelle 2.2.: Zerstörungsraten r von Xe-Xe Dimeren für verschiedene Puffergase.

| Gas | r | |
|-----------------|-----------|------|
| N ₂ | 0,46±0,05 | [38] |
| He | 0,25±0,08 | [37] |
| Ar | 0,59 | [37] |
| SF ₆ | 0,70±0,09 | [38] |
| CO ₂ | 1,40±0,22 | [38] |

2.5.3. Wandrelaxation, T_1^{Wand}

Die Xe-Wandrelaxation T_1^{Wand} ist von der inneren Oberfläche der Speicherzelle S , dem Zellenvolumen V und der Relaxivität η abhängig.

$$\frac{1}{T_1^{Wand}} = \eta \frac{S}{V} \quad (2.59)$$

Die Relaxivität ist eine Materialkonstante und bezieht sich auf die Wechselwirkung des HP Gases mit para- oder ferromagnetischen Zentren auf bzw. nahe der inneren Oberfläche der Speicherzelle. Man kann diesen Parameter auch über folgende Formel ausdrücken: $\eta = \alpha \cdot \bar{v}/4$, wobei α die Wahrscheinlichkeit für einen Spinflip pro Wandtreffer und \bar{v} die mittlere Geschwindigkeit der Gasatome ist. Für hohe Magnetfelder konnte gezeigt werden [39], dass der dominierende Effekt die Fermi-Kontakt-Wechselwirkung zwischen dem Spin und den Valenzelektronen (Radikale) an der Glasoberfläche der Speicherzelle darstellt.

Die typische Vorgehensweise zur Verlängerung von T_1^{Wand} für Xe ist die Nutzung von Silan/Siloxan basierenden Beschichtungen [40]. Dies resultiert in Wandrelaxationszeiten von ≤ 3 h. Repetto et al. [38] konnten allerdings zeigen, dass in sphärischen unbeschichteten Glasgefäßen aus Aluminosilikatglas (Handelsname: GE180) bei Raumtemperatur und niedrigen Magnetfeldern ($< 0,1$ T) eine Wandrelaxationszeit von ca. 17 h erreicht werden kann.

2.5.4. Relaxation durch Feldinhomogenitäten, T_1^{dB}

Perfekte homogene Magnetfelder sind in der Realität nicht herzustellen. Sie besitzen gewisse Inhomogenitäten, die zur Relaxation der polarisierten Xe-Atome ebenfalls beitragen. Denn diffundiert ein polarisiertes Xe-Atom durch die Gradienten des Magnetfeldes, so sieht das Atom in seinem Ruhesystem durch die Diffusionsbewegung ein zeitlich veränderliches Magnetfeld. Dieses zeitlich veränderliche Feld kann im Fourierraum Frequenzanteile enthalten, die genau der Larmorfrequenz entsprechen. Ist das der Fall, bewirken die Magnetfeldgradienten das Gleiche wie ein resonant eingestrahelter RF-Puls. Dadurch relaxiert ein Teil der Spins. Die hierdurch bewirkte Spinzerfallsrate berechnet sich über den Diffusionskoeffizienten D und über die relativen Feldgradienten in x- und y-Richtung $|\nabla B_x|$ und $|\nabla B_y|$ des in z-Richtung liegenden Hauptmagnetfeldes $|\mathbf{B}| = B_0$ [23]:

$$\frac{1}{T_1^{dB}} = D \frac{|\nabla B_x|^2 + |\nabla B_y|^2}{B_0^2} \quad (2.60)$$

Da in den unten diskutierten Experimenten ausschließlich Gasmischungen von HP Xe mit ^4He verwendet werden, gilt es den Diffusionskoeffizient für die jeweilige Mischung entsprechend anzugeben:

$$\frac{1}{D} = \left(\frac{p_{Xe}}{D_{Xe-Xe}} + \frac{p_{He}}{D_{He-Xe}} \right) \frac{1}{p_0} \left(\frac{T_0}{T} \right)^{3/2} \quad (2.61)$$

p_0 und T_0 ergeben sich aus dem Druck und der Temperatur, die bei der Messung der Diffusionskoeffizienten gemessen wurden. D_{Xe-Xe} ist der Selbstdiffusionskoeffizient von Xenon und D_{He-Xe} der Diffusionskoeffizient von Xe in He. p_{Xe} bzw. p_{He} ist der jeweilige Partialdruck des Gases in der Mischung. Die Werte zur Berechnung von D sind in Tabelle 2.3 aufgelistet.

Tabelle 2.3.: Selbstdiffusionskoeffizient von reinem Xe und Xe gemischt mit He bei $p_0 = 1$ bar [41].

| | Diffusionskoeff. [cm^2/s] | T_0 [K] |
|-------------|---|-----------|
| D_{Xe} | 0,058 | 294 |
| D_{Xe-He} | 0,79 | 294 |

2.5.5. Relaxation durch Sauerstoff, $T_1^{O_2}$

Die Relaxation bedingt durch paramagnetische Gase $1/T_1^{O_2}$ wird hauptsächlich durch Sauerstoff verursacht. Die Rate kann wie folgt angegeben werden [42, 43]:

$$\frac{1}{T_1^{O_2}[\text{s}]} = 0,388 \cdot \frac{p_{O_2}[\text{bar}]}{1,013} \cdot \frac{273[\text{K}]}{T} \quad (2.62)$$

wobei p_{O_2} den partiellen Sauerstoffdruck und T die Temperatur darstellt.

2.6. Mobiler Xenon Polarisator

Zur Hyperpolarisation von ^{129}Xe wurde ein mobiler Xenon Polarisator verwendet, der von Dr. Maricel Repetto während ihrer Doktorarbeit [24] aufgebaut worden ist. In diesem Abschnitt soll kurz der Aufbau, die Funktionsweise und Polarisationsablauf des Apparates geschildert werden.

2.6.1. Komponenten und Funktionsweise

Der Polarisator besteht aus drei Hauptbereichen: Dem Bereich (SEOP), in dem das Spinaustausch optisches Pumpen statt findet, der kryogenen Separationseinheit (CS) und dem Speicherbereich (S). Für den SEOP Prozess werden die Gase Xe, N₂ und He in der Flusskontrollereinheit (1) gemischt und können über einen Druckregler und ein Nadelventil dosiert in die optische Pumpzelle (4), welche vom Diodenlaser (2) (70 W, spektrale Breite: $\delta\lambda_L \approx 0,1 \text{ nm}$) ausgeleuchtet wird, geleitet werden. Die Zuleitung zur Pumpzelle ist mit Rubidium gefüllt. Durch Erhitzen des Ofens (4), der die Pumpzelle sowie die Zuleitung umschließt, verdampft das Rubidium und das einströmende Gasgemisch spült den Rb-Dampf in die optische Pumpzelle entgegen der Beleuchtungsrichtung des Diodenlasers. Dort findet nun der Spinaustausch zwischen dem polarisierten Rb-Atomen und den unpolarisierten Xe-Atomen statt, wobei das magnetische Haltefeld (3) von ca. 30 G die Quantisierungsrichtung vorgibt. Am Ausgang der Pumpzelle kondensiert der Rb-Dampf in einer Kältefalle und das Gasgemisch (HP-Xe+N₂+He) fließt ungehindert weiter zur kryogenen Separation (CS). Dort wird das HP Xenon durch Ausfrieren von den Puffergasen getrennt. Die Ausfriereinheit (7) besteht aus einem 0,3 T Halbachmagneten, einem spiralförmigen Kühlfinger und einem höhenverstellbaren Dewargefäß gefüllt mit flüssigen Stickstoff. Nach ausreichender Anreicherung des HP Xenons im Kühlfinger wird der Gasfluss beendet und das ausgefrorene HP-Xe mit Hilfe eines Wärmebades verdampft. Das gasförmige HP-Xe wird nun durch Druckausgleich über das Ventilsystem (8) in eine geeignete Speicherzelle gefüllt. Das Verdampfen und Befüllen geschieht quasi gleichzeitig,

um eine schnelle Relaxation durch Streufelder oder durch lange Verweildauern in der Transferleitung zu vermeiden.

Mit dieser Apparatur kann eine HP Xe-Produktionsrate von über 400 (mbar·l/h) bei einer Polarisation von etwa 15-20 % erreicht werden.

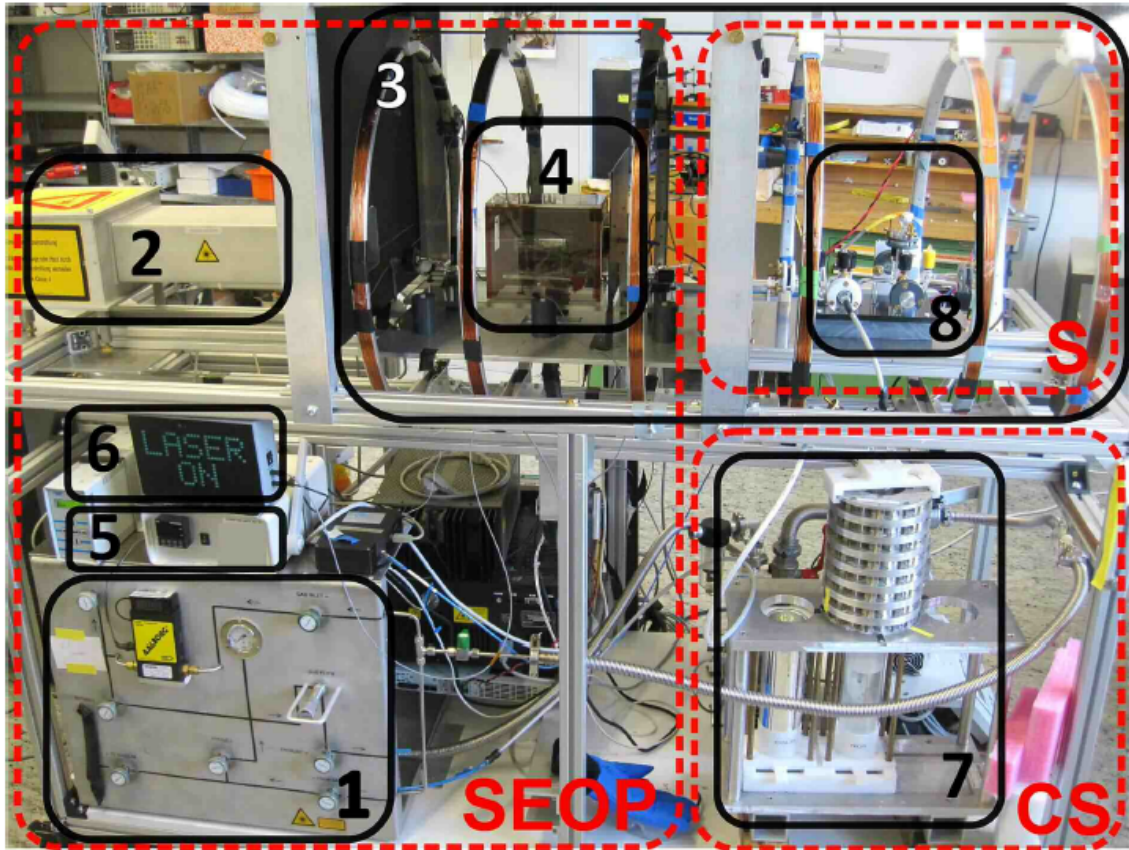


Abbildung 2.12.: Vorderansicht des mobilen Xe-Polarisators: Die Produktion von HP Xenon kann in die drei rot markierten Bereiche eingeteilt werden: SEOP, Kryogene Separation (CS) und Speicherung (S). Die Teile, die zum SEOP Prozess gehören, sind: 1) Flusskontrollpaneel, 2) Diodenlaser, 3) Spulen des magnetischen Haltefeldes (ca. 30 G), 4) optische Pumpzelle mit Ofen drumherum, 5) Temperaturregler und 6) Laserkontrollleuchte. Die kryogene Separation besteht aus der 7) Ausfrier/Verdampfungseinheit. 8) zeigt das Ventilsystem im Speicherbereich zur Abfüllung des HP Xe und Mischung mit Puffergasen. (Quelle: [24])

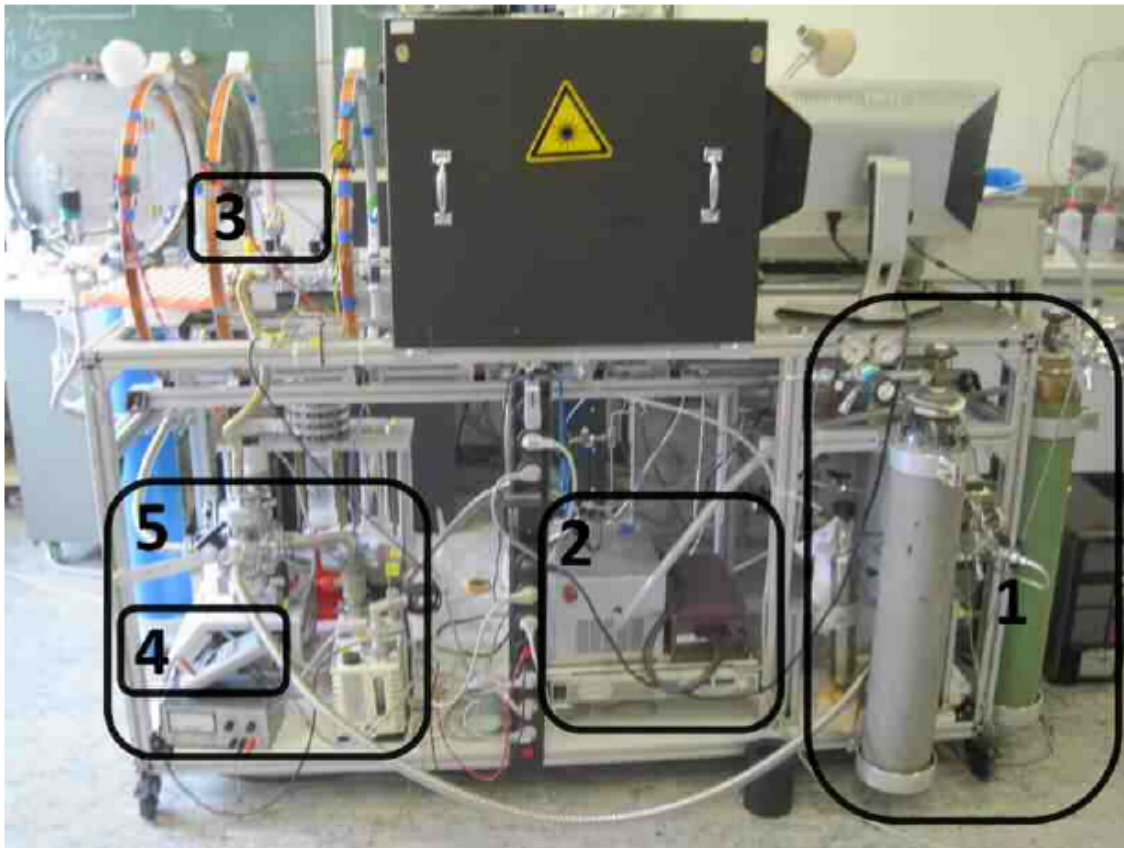


Abbildung 2.13.: Rückansicht des mobilen Xe-Polarisators: Die hervorgehobenen Komponenten sind: 1) Gasflaschen (Xe, N₂, He), 2) Netzteile der Feldspulen und des Lasers, 3) Drucksensor, 4) Auslesegerät des Drucksensors und 5) Vakuumpumpensystem. (Quelle: [24])

3. Membrantechnik

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, stellt das Lösen von hyperpolarisiertem ^{129}Xe in verschiedenen Solventen einen zentralen Punkt dieser Arbeit dar. Die einfachste und effektivste Methode zum Lösen bietet das „Einblubbern“ von Gasen in das Lösungsmittel. Diese Technik kann aber nur für wässrige Flüssigkeiten angewendet werden. Im Fall von biologischen Substanzen, wie z.B. Blut, sorgt das Blubbern von Gasen zur Bildung stabiler Schäume. Dies reduziert zum einen das Auflösungsvermögen in der NMR-Spektroskopie und zum anderen ist der Einsatz einer mit HP Xe angereicherten schäumenden biologischen Flüssigkeit in der Medizin als Kontrastmittel nicht denkbar aufgrund des Risikos einer Thrombose oder Schlaganfalls. Um dies zu umgehen, haben Baumer et al. [16] ein Konzept zum bläschenfreien Lösen von HP Xenon mit Hilfe von Hohlfasermembranen vorgestellt. Diese Membranen bieten den Vorteil einer bereits vorhandenen klinischen Zulassung und machen sie damit zu perfekten Kandidaten, um HP Xenon als Kontrastmittel in die Klinik zu bringen.

In diesem Kapitel sollen kurz die verschiedenen Membrantypen aufgezählt und ihre Einsatzmöglichkeiten beschreiben werden. Weiterführend wird näher auf mikroporöse Hohlfasermembranen eingegangen, die für die Lösungsexperimente mit HP Xenon verwendet wurden. Dabei soll der Stoffaustausch innerhalb des Membranmoduls genau beschrieben und der Aufbau sowie der richtige Einsatz eines solchen Membranmoduls diskutiert werden.

3.1. Membranen und ihre HP Xenon Anwendung

Membranen (lateinisch: *Membrana*, „das Häutchen“) stellen flächige, teildurchlässige Strukturen dar, die zwei Phasen bzw. Stoffe voneinander separieren. Dabei sind sie semipermeabel. Das heißt sie lassen mindestens den Transport eines bestimmten Stoffes zu; hingegen sind sie für andere undurchlässig. Damit gewährleisten Membranen einen selektiven Austausch und bilden daher Grenzfläche und Brücke in einem.

In der Biologie gibt es viele Beispiele für natürliche Membranen, wie z.B. die Darmwand, die Nährstoffe zur Aufnahme durchlässt oder die Haut, die für Sauerstoff permeabel ist. Ebenso bildet jede Zellwand eine semipermeable Membran, die je nach Zellfunktion bestimmte Stoffe zum Stoffwechsel hindurch lässt und andere

blockiert. Ohne diese Eigenschaft wäre Leben, wie wir es kennen, nicht möglich. Aufgrund des Erfolgs der Membranen in der Natur versucht man für Filteranwendungen in der Industrie sowie für medizinische Zwecke diese zu kopieren. Dabei hat sich eine Vielzahl von Membrantypen entwickelt, die sich in ihren Membranwerkstoffen, Strukturen, Anordnungen und Betriebsweisen unterscheiden.

Membranen können aus organischen aber auch anorganischen Werkstoffen bestehen. Vor allem organische Polymermembranen haben, wegen der einfachen Herstellungsverfahren und ihrer Biokompatibilität, eine weite Verbreitung erfahren. Diese Membranen können weiterhin hinsichtlich ihrer Struktur unterteilt werden. So gibt es poröse (schwammartige) und "dichte" Membranen. Diese Arten von Membranen sind meist symmetrisch, d.h. die Stofftransferrichtung kann ohne Einschränkungen gedreht werden. Kombiniert man poröse als Stützstruktur mit dichten Membranen, so entsteht eine asymmetrische Membran, wobei die dünne dichte Trennschicht maßgeblich für das Transferverhalten der Membran verantwortlich ist.

Beide Arten, symmetrische und asymmetrische Membranen, kommen in technischen sowie medizinischen Bereichen zum Einsatz. So werden zum Beispiel bei Herzoperation sogenannte *Blutoxygenatoren* (Membranmodule) in Herz-Lungen-Maschinen eingesetzt, die die normale Lungenfunktion des Patienten ersetzen soll. Diese Art von Membranmodulen dient während der Operation dazu, den Patienten mit Sauerstoff zu versorgen. Dazu müssen die Membranen des Oxygenators biokompatibel sein und die Gas- von der Flüssigphase sauber getrennt halten, aber dennoch einen molekularen Gastransfer, ohne Bläschenbildung, ermöglichen. Dies soll das Auftreten von Thrombosen während der Operation verhindern und dennoch eine künstliche Beatmung des Patienten gewährleisten.

Ähnliche Bedingungen werden ebenfalls an das Lösen von Xenon in Flüssigkeiten gestellt. Um hyperpolarisiertes Xenon als Kontrastmittel in der Medizin oder Grundlagenforschung (z.B. zur Erforschung von funktionalisierten Xenon Biosensoren) zu verwenden, muss ebenfalls eine bläschenfreie Gasapplikation bereit gestellt werden. Für Letzteres ist eine Bläschenfreiheit deshalb notwendig, da zum einen die Bläschen die Biomoleküle zerstören können und zum anderen verringert eine zum Schäumen neigende Flüssigkeit das Auflösungsvermögen in präzisen NMR-Experimenten, da Bläschen Suszeptibilitätseffekte und somit Feldinhomogenitäten über die Probe hinweg hervorrufen. Soll hingegen HP Xenon in der MRT als Kontrastmittel im Blut eingesetzt werden, kann das Gas bläschenfrei über die Lunge aufgenommen werden. Da aber die Aufnahme von HP Xenon über die Lunge in den Blutkreislauf und der Transport zu dem zu untersuchenden Organ bis zu einigen Minuten andauern kann, wird der Großteil an HP Xenon beim Erreichen des Untersuchungsgebietes, aufgrund der kurzen Relaxationszeit von wenigen Sekunden im Blut [15, 11], relaxiert sein. Um dies zu verhindern, soll die Lunge als HP Xenon Aufnahmemedium umgangen bzw. ersetzt werden. Verwendet man zur HP Xenon-Anreicherung in einer Flüssigkeit einen solchen

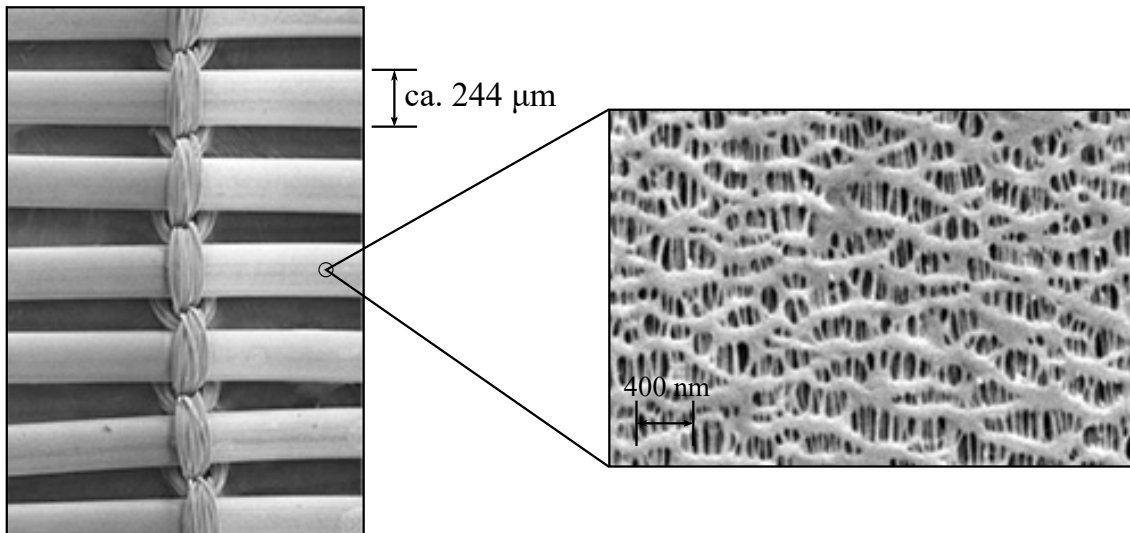


Abbildung 3.1.: Hohlfasermembran CELGRAD® der Firma MEMBRANA GmbH. Links sind die zu einer Matte zusammen geflochtenen Hohlfasermembranen zusehen, rechts eine Mikroskopaufnahme einer solchen Membran. Diese CELGRAD Kapillarmembranen werden durch Extrusion von Polypropylen hergestellt. Dabei entstehen die Poren in der Membranwand durch schrittweises Weichglühen und Dehnen der Faser. Dadurch erhält man ein Produkt das mechanisch sehr stabil ist. Das Verfahren erreicht eine Porosität von nominal 40%. Der innere Durchmesser der Faser beträgt 233-255 µm bei einer Wanddicke von (28 ± 2) µm.

Oxygenator, auch Membrankontaktor genannt, könnte die mit HP-Xe angereicherte Flüssigkeit direkt an dem zu untersuchenden Organ appliziert werden. Dies würde die Transportzeit des HP Xenons zu der Stelle von Interesse von wenigen Minuten (Lungenaufnahme) auf einige Sekunden verkürzen. Des Weiteren würde die Mischung von HP Xe mit paramagnetischem Sauerstoff zur Aufnahme über die Lunge, um ein Ersticken des Patienten zu vermeiden, entfallen. Außerdem hat Xenon eine narkotische Wirkung, d.h. steigt der Xenongehalt im Blut an, wird der Patient zunehmend betäubt. Dies kann wiederum durch punktuelle Applikation vermindert bzw. sogar verhindert werden.

Deshalb wurde die Löslichkeit und Polarisierungserhaltung von HP Xenon in lipophilen Lösungen, Blut bzw. Wasser über solche Membrankontaktoren in Voruntersuchungen [44], [45] von einer Gruppe am MPIP Mainz erfolgreich nachgewiesen. In einer Folgearbeit wurden die Durchsatzraten von HP Xenon an dessen NMR-Signal für verschiedene Membrantypen untersucht [46]. Dabei hat sich gezeigt, dass poröse Membranen den höchsten HP Xenondurchsatz aufweisen.

Diese Art von Membranen sind als Hohlfasermembranen erhältlich. In Abbildung 3.1 wird am Beispiel von CELGRAD®-Membranen der Firma MEMBRANA GmbH eine Mikroskopaufnahme einer porösen Membran gezeigt. Die CELGRAD®-Membranen wurden ausschließlich für die Xenon-Lösungsexperimente verwendet.

Diese Membranen werden durch Extrusion von Polypropylen hergestellt. Dabei werden durch schrittweises Weichglühen und Dehnen des Materials die Poren in den Membranwänden erzeugt. Das poröse Porennetz verteilt sich statistisch über die Membran, da die Polymerkonzentration beim Glühen und Dehnen der Brown'schen Molekularbewegung unterliegt. Bei diesem Verfahren entstehen Hohlfasern mit einem Innendurchmesser von circa 233-255 μm bei einer Wanddicke von $(28\pm 2) \mu\text{m}$. Die Porosität einer solchen Hohlfasermembran beträgt nominal 40 % mit einer effektiven Porengröße von 0,03 μm . Die Hohlfasermembranen werden zur einfacheren Weiterverarbeitung zu Matten zusammen gewoben (siehe Abb. 3.1). Der Vorteil dieser Hohlfasermembranen liegt in ihrem schlauchartigen Aufbau. Dadurch kann die innere von der äußeren Phase in einem Membrankontaktor bei einer hohen Packungsdichte leicht getrennt werden. Daraus folgt eine große Kontaktfläche zwischen der Aufnehmer- und der Abgeberphase, die für einen hohen Stofftransport entscheidend ist.

3.2. Membrankontaktoren

Membrankontaktoren sind Apparate, die es ermöglichen, dass eine Gas- und eine Flüssigphase für einen Massentransfer zwischen den Phasen in direkten Kontakt kommen, ohne dass die Phasen ineinander dispergieren. Diese Einheiten bestehen aus zu Matten gerollten Hohlfasermembranen, die an den Enden eines Polymer-Gehäuses in Harz eingebettet sind. Auf diese Weise wird die Membranaußenseite, auch genannt Gehäuseseite oder Shellseite, von der Lumenseite, d.h. von der Membraninnenseite, räumlich separiert (siehe Abb. 3.2). Im typischen Gebrauch werden solche Module für das Entfernen oder Lösen von Gasen aus bzw. in Flüssigkeiten verwendet. Um einen optimalen Gasaustausch zu erreichen, sollte die Flüssigkeit auf der Lumenseite fließen und das Gas die Membranen auf der Gehäuseseite gegenläufig zur Fließrichtung der Flüssigkeit umströmen. Das heißt die Kontaktoren werden im Gegenstrombetrieb betrieben.

Die makroskopische Separation der Phasen im Modul kann nur bei gleichem Druck von Gas- und Flüssigphase aufrecht erhalten werden. Der Stofftransport läuft dabei auf der mikroskopischen Ebene ab. Erhöht man aber den Druck auf der Gasseite, verdrängt das Gas die Flüssigkeit aus den Membranporen und tritt aus. Es kommt zur Bläschenbildung innerhalb der Flüssigkeit. Dies würde eine Patientenapplikation aufgrund des Thrombose- und Schlaganfallrisikos unmöglich machen. Außerdem schäumen biologische Flüssigkeiten, was bei einfacher NMR-Spektroskopie zu einer Verschlechterung des Auflösungsvermögens führt, wie oben erwähnt.

Die Symmetrie der Hohlfasermembranen bietet den Vorteil, dass der Stofftransport reversibel ist. D.h. Stoffe, die schon am Eingang des Moduls in der Flüssigkeit gelöst sind, diffundieren an der Membrankontaktfläche aus der Flüssigkeit heraus

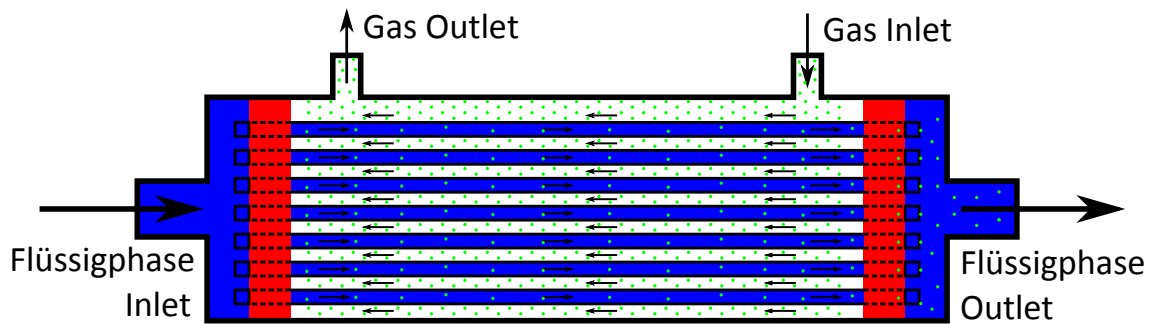


Abbildung 3.2.: Schematische Zeichnung eines Membrankontaktors: Dargestellt ist der Längsschnitt eines Membranmoduls. Die Hohlfasermembranen (blau ausgemalt) sind an den Enden in einem Polymer-Gehäuse in Harz (rot) dicht eingebettet. Auf diese Weise wird die Gasphase von der Flüssigphase strikt getrennt. Die Flüssigkeit (blau) fließt dabei auf der Lumenseite, d.h. durch die Hohlfasermembranen hindurch. Das Gas (grüne Punkte) strömt in entgegengesetzter Richtung zur Flüssigkeit um die Membranen herum. Dieses Volumen nennt man die Gehäuseseite oder auch Shellseite. Bei diesem sogenannten Gegenstrombetrieb wird ein optimaler Gastransfer gewährleistet.

und werden auf der Gehäuseseite vom Gas weggespült. Diese Eigenschaft wird z.B. bei Oxygenatoren ausgenutzt, um den CO_2 -Gehalt im Blut zu reduzieren und gleichzeitig das Blut mit Sauerstoff anzureichern.

Die Einsatzbedingungen und die Funktionsweise des Stofftransports in den Hohlfasern werden bzw. wird im nächsten Abschnitt diskutiert.

3.3. Stofftransport durch poröse Hohlfasermembranen

Poröse Membranen weisen schwammartige Strukturen auf. Die Durchgänge durch die Membran stellt man sich idealisiert als unebene Kapillaren mit einem effektiven Durchmesser d_{Pore} und einer Länge l_{Kap} vor. Diese Membranen werden eingesetzt, wenn ein direkter Stoffaustausch zwischen zwei nicht mischbaren Fluiden durchgeführt werden soll. Dabei werden die zwei Fluide, getrennt durch die poröse Membran, aneinander vorbei geleitet. Diese bilden eine Kontaktfläche an den Porenausgängen. Um die Ausbildung dieser Kontaktfläche zu gewährleisten, muss der Membranwerkstoff so gewählt werden, dass Phase 1 die Membran benetzt und damit die Poren flutet. Während Phase 2 den Membranstoff nicht benetzt, d.h. das Phase 2 und Membran einen Kontaktwinkel von $\Theta > 90^\circ$ ausbilden (siehe Abb. 3.3). Zum Beispiel wird eine hydrophobe Membran aus Polypropylen von nicht-polaren Fluiden und Gasen benetzt, hingegen benetzt Wasser eine solche Membran nicht. Durch einen statischen transmembranen Gegendruck der nicht-benetzenden Phase wird das Austreten der benetzenden Phase verhindert und eine

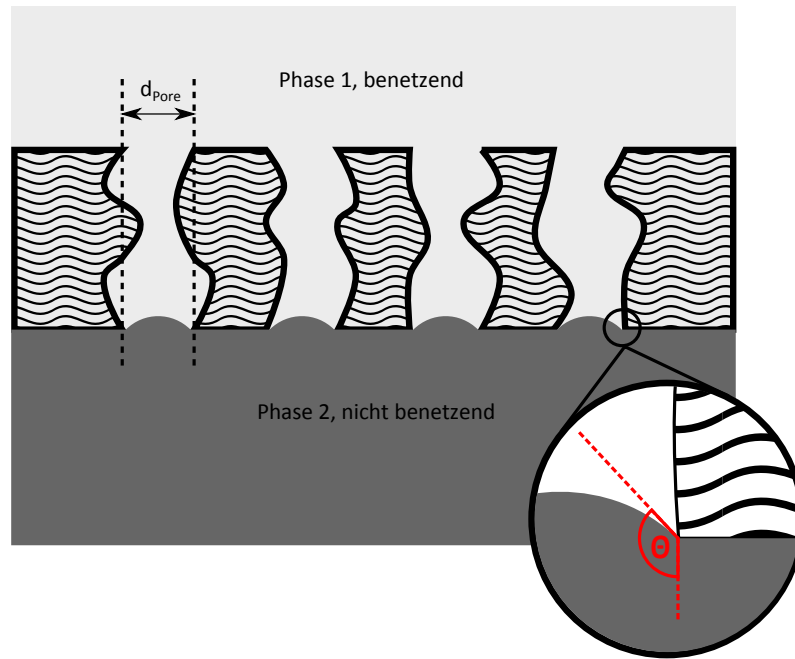


Abbildung 3.3.: Schematische Darstellung einer porösen Membran: Dargestellt ist die idealisierte Membran (Wellenmuster) und die zwei Fluidphasen. Phase 1 (hellgrau) ist benetzend, während Phase 2 (dunkelgrau) nicht benetzend ist. Die Poren werden als unebene Kapillaren mit einem effektiven Porendurchmesser von d_{Pore} angenähert. Aufgrund der nicht-benetzenden Wirkung zwischen Membranwerkstoff und Phase 2 ist der Kontaktwinkel zwischen diesen $\Theta > 90^\circ$, wie im Kreis eingezeichnet.

Trennung der beiden Phasen somit gesichert. Damit stabilisiert die Membran selbst die Phasengrenzfläche. Dabei darf der Gegendruck der Phase 2 einen bestimmten Maximaldruck Δp nicht überschreiten, da sonst die nicht-benetzende Phase durch die Poren hindurch tritt. Dieser sogenannte Durchbruchdruck kann mit dem Kontaktwinkel Θ zwischen nicht-benetzender Phase und Membranwerkstoff, der Oberflächenspannung σ des Gas-Flüssigkeitssystems und dem Porendurchmesser d_{Pore} aus der Young-Laplace Gleichung, modifiziert für hydrophobe Membranen, hergeleitet werden ([47], S. 474):

$$\Delta p = -\frac{4 \cdot \sigma \cdot \cos \Theta}{d_{Pore}} \quad 90^\circ < \Theta < 180^\circ \quad (3.1)$$

Der Kontaktwinkel wächst mit zunehmender Polaritätsdifferenz zwischen dem Membranmaterial und dem nicht-benetzenden Fluid. Damit steigt auch der Durchbruchdruck, da das Benetzen der Membran mehr Energie erfordert. Ebenso steigt der Maximaldruck mit abnehmendem Porendurchmesser d_{Pore} .

Als Beispiel soll hier eine hydrophobe Polypropylenmembran mit einem Porendurchmesser von $d_{Pore} = 0,03 \mu m$ betrachtet werden, die auch für die Lösungsexperimente mit Xenon verwendet wurde. Der Kontaktwinkel zwischen Polypropylen

und Wasser variiert zwischen 103° und 111° [48]. Mit einer Oberflächenspannung von $\sigma = 72,75 \cdot 10^{-3}$ (N/m) für Wasser bei 20°C ergibt sich damit ein Durchbruchdruck von etwa 22 bis 35 bar.

Der Stofftransport durch eine Hohlfasermembran erfolgt über den Massentransfer. Dabei bildet das Konzentrationsgefälle Δc des übergehenden Stoffes zwischen der Abgeber- und Aufnehmerphase die Triebkraft. Der Massentransfer für ein Bündel von Hohlfasermembranen wird in Analogie zum ersten Fick'schen Gesetz wie folgt beschrieben ([49] S.242ff):

$$\frac{1}{A_m} \frac{dn}{dt} = K(c_{l,eq} - c_l) \quad (3.2)$$

Diese Gleichung stellt die flüssigphasen Formulierung des Massentransfers dar. D.h. der Stofftransport ist aus Sicht der Flüssigkeit formuliert. Hierbei definiert A_m die Kontaktfläche zwischen Phase 1 und 2, n die Stoffmenge des gelösten Gases in mol, K den flüssigkeitsseitigen Gesamtmassentransferkoeffizienten, c_l die Konzentration des gelösten Gases und $c_{l,eq}$ die maximale Konzentration des Gases, die im Gleichgewichtszustand in der Flüssigkeit gelöst werden kann. Diese ergibt sich aus der Gaskonzentration in der Gasphase c_g und dem Ostwald-Koeffizienten¹ L_l ; $L_l = c_{l,eq}/c_g$. Gleichung 3.2 stellt eine konkrete Form der allgemeinen Transportgleichung dar. Deshalb definiert der Kehrwert des Massentransferkoeffizient K den Transportwiderstand. Die linke Seite von Gleichung 3.2 kann mit Hilfe der Stoffmengenkonzentration $c_l = n/V_l$ umgeformt werden:

$$\frac{1}{A_m} \frac{dn}{dt} = \frac{V_l}{A_m} \frac{dc_l(z(t))}{dt} = \frac{V_l}{A_m} \frac{dc_l}{dz} \frac{dz}{dt} = \frac{V_l u}{A_m} \frac{dc_l}{dz} = \frac{Q_l \Delta z}{A_m} \frac{dc_l}{dz} = K(Lc_g - c_l) \quad (3.3)$$

Diese Umformung setzt voraus, dass das Membranmodul entlang der z-Achse ausgerichtet ist und die Konzentration c_l sich mit z ändert. V_l bezeichnet das Flüssigkeitsvolumen innerhalb der Hohlfasern und u die mittlere Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit. Diese definiert sich über die Länge der Hohlfasern Δz , den Volumenstrom der Flüssigkeit Q_l und V_l zu $u = \Delta z Q_l / V_l$.

Integriert man nun die Differenzialgleichung nach c_l im Intervall c_{in} (Konzentration am Eingang des Membranmoduls) bis c_{out} (Konzentration am Ausgang) entlang des Moduls, ergibt sich durch Umformen nach c_{out} :

$$c_{out} = L_l c_g - (L_l c_g - c_{in}) \cdot \exp\left(-\frac{A_m K}{Q_l}\right) \quad (3.4)$$

Diese Gleichung gibt nun die Konzentration des Gases in der Flüssigkeit am Ausgang des Membranmoduls nach einem Moduldurchgang an. Da in den später

¹Der Ostwald-Koeffizient beschreibt die Aufnahmefähigkeit von Flüssigkeiten für Gase. Er ist definiert als der Quotient aus dem Volumen V des gelösten Gases und dem Volumen der reinen Flüssigkeit V_l ; $L_l = V/V_l$. Der Ostwald-Koeffizient wird bei Gasdrücken im Bereich des Atmosphärendrucks verwendet.

diskutierten Experimenten ausschließlich geschlossene Membrankreisläufe zur Anreicherung der Flüssigkeit mit HP Xenon eingesetzt wurden, durchströmt die selbe Flüssigkeit mehrfach die Hohlfasermembranen. Das heißt die Anreicherung ist innerhalb dieses Aufbaus ein iterativer Prozess. Somit kann c_{out} durch c_i und c_{in} durch c_{i-1} ersetzt werden. Der Index i steht für den jeweiligen Iterationsschritt beziehungsweise den jeweiligen Umlauf der Flüssigkeit durch den Membrankreislauf.

$$\begin{aligned} c_i &= L_l c_g - (L_l c_g - c_{i-1}) \cdot \exp\left(-\frac{A_M K}{Q_l}\right) \\ &= \vdots \\ &= L_l c_g \left(1 - \exp\left(-i \cdot \frac{A_M K}{Q_l}\right)\right) \text{ mit } c_0 = 0 \end{aligned} \quad (3.5)$$

Die Annahme, dass die Anfangskonzentration $c_0 = 0$ entspricht, ist für den Fall von Xenon berechtigt, da der Volumenanteil in der Luft verschwindend gering ist (<0,1 ppm). Die mittlere Zeit Δt , die die Flüssigkeit vom Ausgang bis zum Eingang des Membranmoduls benötigt, kann aus dem Flüssigkeitsvolumenstrom Q_l und dem Volumen des Membrankreislaufs V_K (Volumen des Membranmoduls ausgenommen) berechnet werden: $\Delta t = V_K / Q_l$.

Das Reziproke des Gesamtmassentransferkoeffizient K kann, wie oben erwähnt, als Transportwiderstand verstanden werden. Dieser setzt sich aus drei einzelnen Transportwiderständen zusammen: Dem Flüssig-Grenzschicht-Widerstand $1/k_l$, dem Membran-Widerstand L_l/k_M und dem Gas-Grenzschicht-Widerstand L_l/k_g . Man erhält die serielle Transportwiderstandsgleichung ([50] S.132, [51], [52]):

$$\frac{1}{K} = \frac{1}{k_l} + \frac{L_l}{k_M} + \frac{L_l}{k_g} \quad (3.6)$$

Diese Formulierung gilt als lumenseitige Definition; d.h. die Gleichung ist auf den Stofftransport in die Flüssigphase hinein innerhalb des Lumens bezogen. Die individuellen Massentransferkoeffizienten sind aus der Literatur bekannt. So kann der Massentransferkoeffizient im Gas k_g aus der Grenzschichttheorie abgeleitet werden ([49] S.282f):

$$k_g = \frac{D_g}{l_g} \quad (3.7)$$

D_g beschreibt den Selbstdiffusionskoeffizienten des Gases und l_g die Schichtdicke der Grenzschicht. Dieser Wert ist selten a priori bekannt. Cussler und Yang konnten aber in ihrer Arbeit [51] zeigen, dass dieser Transportwiderstand für lumenseitigen Fluss der nicht benetzenden Phase vernachlässigt werden kann.

Der Massentransfer durch die poröse Struktur der Membran k_M kann ebenfalls mit Hilfe des Grenzschichtmodells, unter Berücksichtigung eines Formfaktors, der sich

aus Membranparametern zusammensetzt, wie Kreulen et al. [53] gezeigt haben, beschrieben werden:

$$k_M = \frac{D_i \epsilon_M}{l_{Kap} \tau_M} \quad (3.8)$$

Dabei gibt ϵ die Porosität eines Membranwerkstoffes an, d.h. das Verhältnis des Hohlraumvolumens V_H zum Gesamtvolumen V_M des Membranmaterials. Die Tortuosität τ ist ebenfalls eine dimensionslose Konstante und beschreibt die Gewundenheit der Porengänge l_{eff} zur Wanddicke der Membran l_{Kap} .

$$\epsilon = \frac{V_H}{V_M}, \quad \tau = \left(\frac{l_{eff}}{l_{Kap}} \right)^2 \quad (3.9)$$

Diese Werte sind für kommerzielle Membranen meist bekannt.

Für die Diffusion des Gases durch die Membran D_i müssen zwei Diffusionsarten unterschieden werden: Zum einen die binäre Diffusion des Gases D_g , welche die Wechselwirkung der verschiedenen Atome im Gas beschreibt, und zum anderen die Knudsen-Diffusion D_{Kn} , welche betrachtet werden muss, wenn die Wechselwirkung mit der Porenwand dominiert. Dies gilt im Allgemeinen nur für gasgefüllte Poren mit einem Durchmesser kleiner als 100 nm. Für den Fall einer binären Mischung kann D_i wie folgt berechnet werden:

$$\frac{1}{D_i} = \frac{1}{D_g} + \frac{1}{D_{Kn}} \quad (3.10)$$

Die Knudsen-Diffusion ergibt sich zu [53]:

$$D_{Kn} = \frac{4}{3} d_{Pore} \sqrt{\frac{8RT}{\pi M}} \quad (3.11)$$

Dabei ist M die molare Masse des Gases, T die Temperatur, R die Gaskonstante und d_{Pore} der effektive Porendurchmesser. Setzt man nun Gl. 3.10 und 3.11 in Gl. 3.8 ein, erhält man:

$$k_M = \frac{1}{\frac{1}{D_g} + \frac{3}{4d_{Pore}} \sqrt{\frac{\pi M}{8RT}}} \cdot \frac{\epsilon_M}{l_{Kap} \tau_M} \quad (3.12)$$

Der Massentransferkoeffizient an der Gas-Flüssig Grenzfläche k_l bei einem lumen-seitigen Flüssigkeitsstrom kann in Analogie zu der Gleichung von Lévêque aus der Theorie des Wärmetransfers, wie folgt, definiert werden ([54], [51]):

$$\begin{aligned} Sh = \frac{k_l d_i}{D_l} &= 1,62 \cdot Gz^{1/3} \quad \text{mit} \quad Gz = \frac{d_i^2 u}{D_l \Delta z} \\ k_l &= 1,62 \left(\frac{D_l^2 Q_l}{d_i V_l} \right)^{1/3} \quad \text{mit} \quad u = \frac{\Delta z Q_l}{V_l} \end{aligned} \quad (3.13)$$

Sh ist die dimensionslose Sherwood-Zahl. Sie vergleicht die durch Massentransfer effektiv übergehende Stoffmenge mit der durch Diffusion übergehenden Stoffmenge. u und Q_l stellen die mittlere Geschwindigkeit und den Volumenstrom der Flüssigkeit durch die Hohlfasermembranen dar. Das lumenseitige Volumen der Membranen V_l berechnet sich über die Hohlfaseranzahl N , die Hohlfaserlänge Δz und die innere Membranoberfläche $A_H = \pi d_i \cdot \Delta z \cdot N$ zu $V_l = A_H \cdot d_i / 4$. Dabei ist d_i der Innendurchmesser der Hohlfaser. D_l beschreibt die Diffusion des Gases in der Flüssigkeit. Die Gleichheit in Gl. 3.13 ist nur gültig, wenn die Graetz-Zahl Gz größer als 4 ist ($Gz > 4$, [54]). Diese Bedingung wird von den in dieser Arbeit verwendeten Membranmodulen und eingestellten Volumenströmen ausreichend erfüllt.

3.4. Massentransfer experimentell verwendeter Membranmodule

In diesem Abschnitt sollen die zuvor diskutierten Formeln auf zwei unterschiedliche Modultypen angewendet werden, die in den Experimenten Anwendung fanden. Dazu soll der Massentransfer mit Gl. 3.4 an Hand dieser zwei Module als Funktion des lumenseitigen Volumenstroms simuliert werden. Das erste Modul ist das kommerzielle MiniModule[®] 1 x 5.5 von LIQUI-CEL[®] (vgl. Anhang A.1). Das zweite Modul ist ein Eigenbau und stellt eine Miniaturisierung des ersten dar. In Tabelle 3.1 sind alle Kenngrößen der Module aufgelistet. Da beide Module die Hohlfasermembranen CELGRAD[®] X50-240 beinhalten, unterscheiden sie sich ausschließlich in den Volumina.

Im ersten Schritt soll der Massentransferkoeffizient für den Membrandurchtritt k_M berechnet werden. Da dieser nur von Membran-spezifischen Werten (siehe Gl. 3.8) abhängt, ist k_M für beide Modultypen gleich. Wie oben beschrieben, wird in den Experimenten eine Mischung aus ⁴He und Xenon mit einem Mischverhältnis

Tabelle 3.1.: Kenngrößen der in den Experimenten verwendeten Module. Das lumenseitige Volumen V_l ist von der Modulgröße und der Anzahl der Membranen abhängig. Die Größen Porosität ϵ_M , Tortuosität τ_M , Membranwanddicke l_{Kap} und Hohlfaserinnendurchmesser d_i sind dagegen von den verwendeten Membranen abhängig. In beiden Fällen wurden die CELGARD[®] X50-240 Hohlfasermembranen verarbeitet.

| Modul | V_l [ml] | A_H [m ²] | ϵ_M | τ_M | l_{Kap} [μm] | d_i [μm] |
|---------------------------------|------------|-------------------------|--------------|----------|----------------|------------|
| MiniModule [®] 1 x 5.5 | 16 | 0,2 | 0,4 | 1,19 | 28±2 | 244±16 |
| Eigenbau | 1 | 0,0125 | 0,4 | 1,19 | 28±2 | 244±16 |

Tabelle 3.2.: Massentransferkoeffizienten k_l und K der zwei Membranmodule zu verschiedenen Flüssigkeitsvolumenströmen Q_l . Die Werte wurden mit Gl. 3.13 und 3.6 unter Verwendung der Werte aus Tabelle 3.3 berechnet.

| $V_l = 1 \text{ mm}$ | | | $V_l = 16 \text{ mm}$ | | |
|------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| $Q_l \text{ [ml/min]}$ | $k_l \text{ [} 10^{-4} \text{ m/s]}$ | $K \text{ [} 10^{-4} \text{ m/s]}$ | $Q_l \text{ [ml/min]}$ | $k_l \text{ [} 10^{-4} \text{ m/s]}$ | $K \text{ [} 10^{-4} \text{ m/s]}$ |
| 10 | 0,1845 | 0,1844 | 100 | 0,1577 | 0,1577 |
| 20 | 0,2324 | 0,2324 | 150 | 0,1805 | 0,1805 |
| 30 | 0,2660 | 0,2660 | 200 | 0,1987 | 0,1987 |

von circa 9:1 ($x_{Xe} = 0,1$ und $x_{He} = 0,9$) eingesetzt. Deshalb wird der binäre Diffusionskoeffizient D_g für die Gasmischung mit folgender Gleichung beschrieben:

$$\frac{1}{D_g} = \left(\frac{p_{Xe}}{D_{Xe-Xe}} + \frac{p_{He}}{D_{He-Xe}} \right) \frac{1}{p_0} \left(\frac{T_0}{T} \right)^{3/2} = \frac{1}{0,35 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}}, \quad T = 294 \text{ K} \quad (3.14)$$

p_0 und T_0 ergeben sich aus dem Druck und der Temperatur, die bei der Messung der Diffusionskoeffizienten gemessen wurden. D_{Xe-Xe} ist der Selbstdiffusionskoeffizient von Xenon und D_{He-Xe} der Diffusionskoeffizient von Xe in He. p_{Xe} bzw. p_{He} ist der jeweilige Partialdruck des Gases in der Mischung. Die Werte zur Berechnung von D_g sind in Tabelle 2.3 aufgelistet.

Die molare Masse berechnet sich ebenfalls aus den Gasanteilen des Gasgemisches aus HP Xe und ^4He [19].

$$\begin{aligned} M &= x_{Xe}M_{Xe} + x_{He}M_{He} \\ &= 0,1 \times 131,29 \frac{\text{g}}{\text{mol}} + 0,9 \times 4,003 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 16,73 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Zur endgültigen Berechnung von k_M werden die Werte aus Tabelle 3.1 und 3.3 in Gl. 3.12 eingesetzt. Man erhält:

$$k_M = 0,1724 \frac{\text{m}}{\text{s}} \quad \text{mit } D_{Kn} = 0,2440 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}, \text{ bei } T = 294 \text{ K} \quad (3.16)$$

In Tabelle 3.2 sind die Werte der Massentransferkoeffizienten k_l und K zu unterschiedlichen Flüssigkeitsflüssen Q_l für die zwei in dieser Arbeit verwendeten Membranmodule (Tab. 3.1) aufgeführt. Die Werte wurden mit Gleichung 3.13 und 3.6 berechnet. Wie man sieht, ist k_l gleich K . Damit ist der Membranwiderstand $1/k_M$ vernachlässigbar klein und somit kann man annehmen, dass die Gaskonzentration c_g im Membranmodul der Konzentration an der Grenzschicht Gas-flüssig innerhalb der Membran entspricht.

In Abbildung 3.4 ist das Verhältnis aus der Gaskonzentration c_i am Ausgang des Moduls in der Flüssigphase zu der in der Flüssigkeit maximal erreichbaren Konzentration $L_i c_g$ gegen den i-ten Membranmoduldurchlauf für drei Flüsse Q_l für a)

das Mikromembranmodul ($V_l = 1 \text{ ml}$) und b) das Minimembranmodul ($V_l = 16 \text{ ml}$) aufgetragen. Die Punkte wurden mit der iterativen Formel aus Gleichung 3.5 und den Werten aus Tabelle 3.1, 3.2 und 3.3 berechnet. Man erkennt, dass für kleinere Flüsse Q_l die maximale Löslichkeit mit weniger Durchläufen erreicht wird. D.h. ist die Verweildauer innerhalb des Membranmoduls länger, wird mehr Gas in die Flüssigkeit transportiert. Dabei benötigt aber die Flüssigkeit eine längere Zeit $\Delta t = V_K/Q_l$ für eine Umwälzung im Membrankreislauf abhängig vom Kreislaufvolumen V_K .

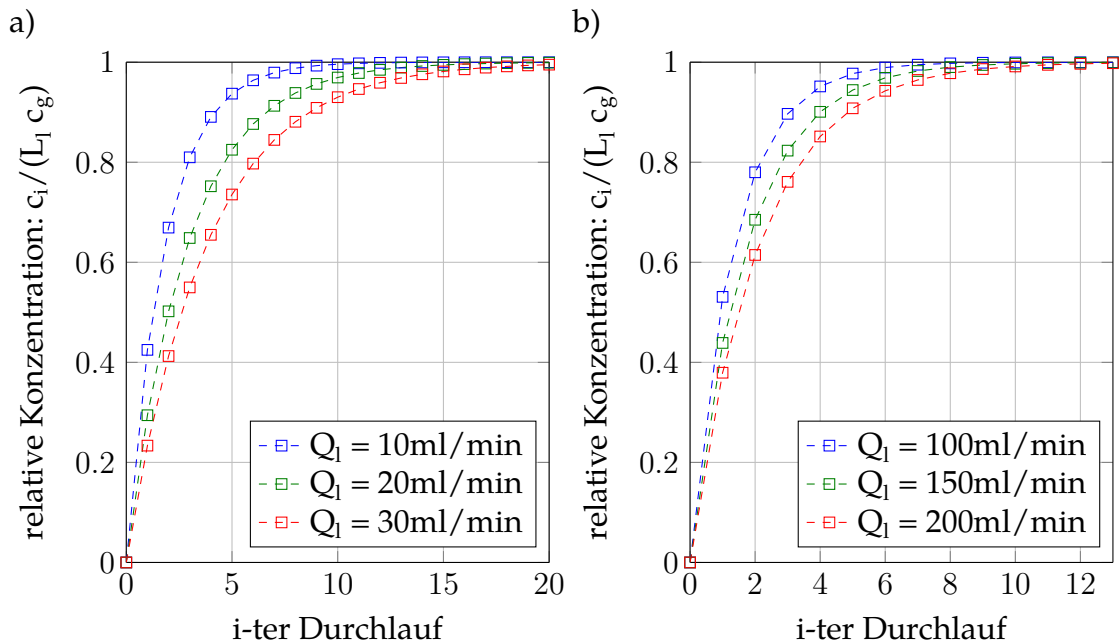


Abbildung 3.4.: Darstellung des Massentransfers nach dem i -ten Durchlauf durch a) das Mikromembranmodul mit $V_l = 1 \text{ ml}$ und b) das MiniModule® 1 x 5.5 von LIQUI-CEL® mit $V_l = 16 \text{ ml}$ für drei Flüsse Q_l . Auf der y -Achse ist das Verhältnis aus der Gaskonzentration c_i am Ausgang des Moduls in der Flüssigphase zu der in der Flüssigkeit maximal erreichbaren Konzentration $L_l \cdot c_g$ aufgetragen. Die x -Achse zeigt den jeweiligen Durchlauf i der Flüssigkeit durch das Modul. Die Werte wurden mit der iterativen Formel aus Gl. 3.5 für jeweils drei Flüssigkeitsströme ($Q_l = 10, 20, 30 \text{ (ml/min)}$ und $Q_l = 100, 150, 200 \text{ (ml/min)}$) berechnet.

Tabelle 3.3.: Auflistung der Formelzeichen und Werte zur Berechnung des Massentransfers

| Symbol | Bedeutung | Wert | Ref. |
|------------|--|--|-----------------|
| A_H | Innere Oberfläche der Membranen | | |
| A_m | Kontaktfläche Gas - Flüssigkeit | $\epsilon_M \times A_H$ | |
| D_{Kn} | Knudsen-Diffusionskoeffizient | 0,2440 cm ² /s | Gl. 3.11 |
| D_g | Binärer Diffusionskoeffizient Xe-He | 0,35 cm ² /s | Gl. 3.14 |
| D_l | Diffusionskoeffizient von Xe in H ₂ O | 1,47·10 ⁻⁵ cm ² /s | [19] |
| d_{Pore} | Effektiver Porendurchmesser | 30 nm | Angabe LiquiCel |
| d_i | Innendurchmesser der Hohlfasern | 244±16 μm | Angabe Membrana |
| Δz | Länge der Hohlfasermembranen | | |
| Gz | Graetz-Zahl | | |
| K | Gesamtmassentransferkoeffizient | | |
| k_i | Massentransferkoeffizient in Flüssigphase | | |
| k_M | Massentransferkoeffizient durch Membran | | |
| L_l | Ostwald Löslichkeit von Xe in Wasser 25°C | 0,1068 | [55] |
| M_{Xe} | Molare Masse von Xenon | 131,29 g/mol | [19] |
| M_{He} | Molare Masse von ⁴ He | 4,003 g/mol | [19] |
| Q_l | Volumenstrom der Flüssigkeit | | |
| R | Gaskonstante | 8,314472 J/(K mol) | [19] |
| Sh | Sherwood-Zahl | | |
| T | Temperatur | 294 K | |
| u | Mittlere Geschwindigkeit der Flüssigkeit | | |
| V_l | Lumenseitiges Modulvolumen | | |

4. Aufbau und Inbetriebnahme eines Niederfeld-Tomographen

In diesem Kapitel wird der Niederfeld-Tomograph beschrieben. Das magnetische Haltefeld dieses Tomographen wurde innerhalb eines Kooperationsprojektes nach den Simulationen von Prof. Dr. Ernst Otten (JGU Mainz, Institut für Physik) von der Firma SEKELS GmbH aus permanent magnetischen Materialien entworfen und aufgebaut. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde dieser Magnetprototyp zu einem voll funktionsfähigen Tomographen erweitert.

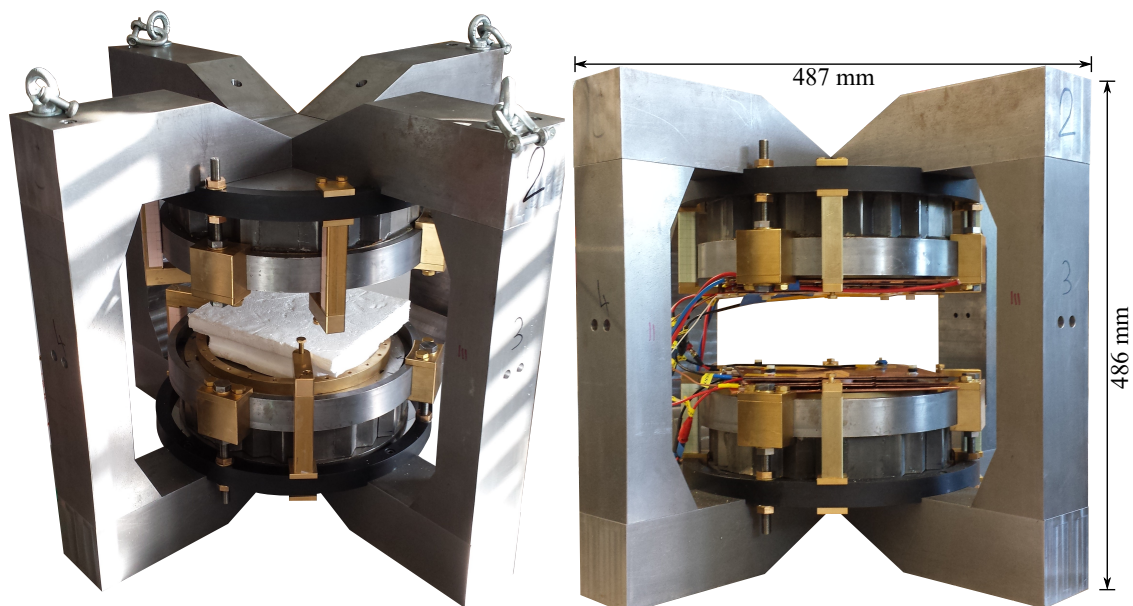


Abbildung 4.1.: Fotos des Niederfeld-Tomographen: Links Magnetsystem, Ansicht von schräg oben. Rechts Magnetsystem mit eingebauten Gradientenspulen, Seitenansicht. Wie im Abschnitt 4.1 beschrieben, sind die Randshims mit drei Messingklemmen über Feingewindeschrauben in einem Kunststoffring an das Rückschlussjoch geschraubt. Damit kann die Höhenposition und die Verkippung der Shims variiert werden. Die Mu-Metallplatten werden mit jeweils einem Messingring und vier Klemmschrauben in Position gehalten. Dreht man an den Klemmschrauben, so kann ebenfalls die vertikale Position und die Verkippung der Mu-Metallplatten justiert werden. Diese Mechanismen gewährleisten ein passives Shimmen des Magneten.

Mit diesem Prototyp wird ein neues Design vorgeschlagen, das bei guter Zugänglichkeit des Magnetzentrums eine ausreichend hohe Homogenität erreicht. Ziel des neuen Konzeptes ist es, die Verwendbarkeit von kleinen Magnetfeldern ($<0,2\text{ T}$) in Kombination mit hyperpolarisierten Substanzen für die Bildgebung in der MR mit moderater Aufnahmezeit und Ortsauflösung zu demonstrieren. Dabei wurde die Feldstärke des Magnetsystems so gewählt, dass dieses Feld die Bildgebung an thermisch polarisierten Wasserphantomen noch ermöglicht. Dies gewährleistet zum einen die vorherige Kontrolle der richtigen Position des Phantoms und zum anderen die Einstellung der MR-Parameter für die jeweilige HP Substanz. Damit können die Kosten reduziert werden, da nur wenig der HP Substanzen für die Justierung verwendet werden muss.

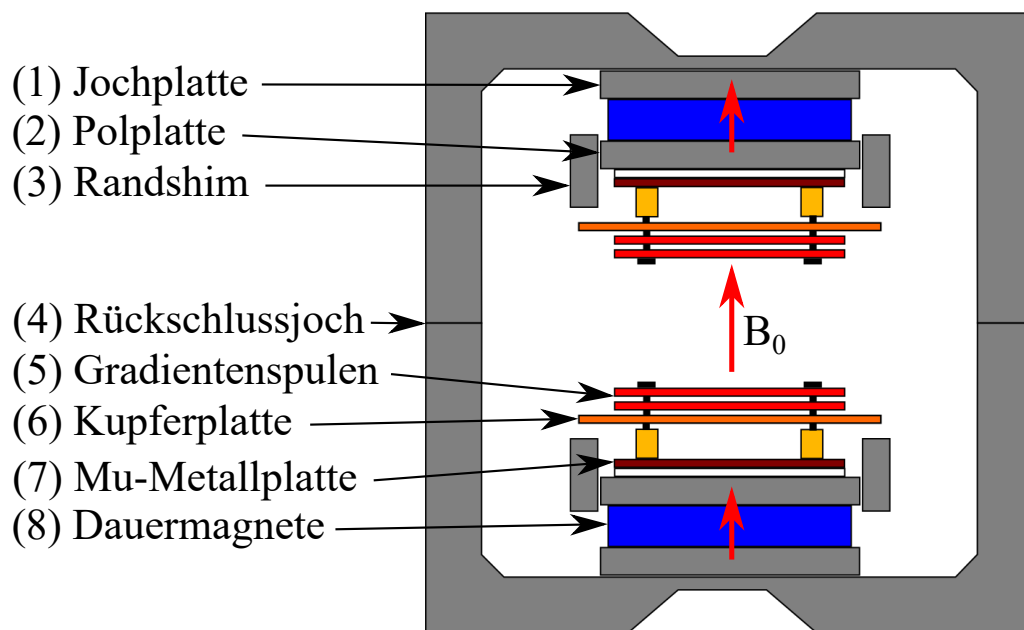


Abbildung 4.2.: Querschnittsskizze des Niederfeld-Tomographen: Die Dauermagneten wurden zwischen zwei Edelstahlplatten (Joch- (1) und Polplatte (2)) geklebt. Sie sind entlang des Querschnitts magnetisiert (rote Pfeile). Das Rückschlussjoch (4) wurde in vier Teile segmentiert, um die Zugänglichkeit zum Magnetzentrum zu garantieren, aber dennoch eine hohe Feldstärke im Inneren zu gewährleisten. Damit wird das Streufeld stark eingegrenzt. Die Randshims (3) sind in ihrer vertikalen Position über Feinwindeschrauben verstellbar. Diese dienen der Homogenisierung des zentralen Feldes. Die Mu-Metallplatten (7) werden über vier Klemmen gegen die Polplatten (2) gedrückt (dazwischen befindet sich ein Abstandshalter) und sind damit ebenfalls in ihrer vertikalen Position variabel. Damit verbessern auch diese die Parallelität der Feldlinien im Zentrum. Die Klemmen sind in einem Messingring (gelb) eingelassen, auf dem eine Kupferplatte (6) und die Gradientenspulen (5) verschraubt sind. Die Kupferplatte dient der Kompensation der Wirbelströme, die durch die Ladeflanken der Gradientenspulen in die leitenden Materialien induziert werden.

4.1. Der Magnet

Zur Reduzierung der Menge an kostenintensiven Selten-Erden-Magneten wurde ein Magnetsystem mit Rückschlussjoch entworfen und aufgebaut. Durch den magnetischen Kurzschluss wird eine ausreichend hohe Feldstärke bei moderater Anzahl an Dauermagneten erreicht.

In Abbildung 4.1 werden zwei Bilder des Magnetsystems gezeigt. Zur besseren Ansicht ist in Abbildung 4.2 eine Querschnittsskizze des Niederfeld-Tomographen dargestellt. Das Magnetfeld wird durch $\text{Sm}_2\text{Co}_{17}$ Dauermagneten (VACOMAX 225 HR, Firma: VACUUMSCHMELZE GmbH & Co. KG) erzeugt. Diese wurden von der Firma SEKELS in Form von kleinen Segmenten (Hexagone, Innenkreisradius: $r_i = 16,8$ mm, Höhe: 46 mm) auf einer Polplatte (1) (Material: VACOFLUX 50, Durchmesser: 282 mm, Dicke: 20 mm) zu einem großflächigen symmetrischen Dauermagneten (8) zusammengeklebt (siehe Anhang A.2). Die Hexagone sind entlang ihrer Längsseite magnetisiert. Zur Homogenisierung und Fixierung wurden die Dauermagnete mit einer Jochplatte (1) (Material: Armco Eisen, Durchmesser: 282 mm, Dicke: 16 mm) eingeschlossen. Dieser Vorgang wurde für einen weiteren Pol wiederholt. Die Pole sind anschließend mit der Jochplattenseite auf das Rückschlussjoch (4) (Armco Eisen) geschraubt worden. Dieses wurde zur einfachen Zugänglichkeit des Magnetzentrums in vier Segmente symmetrisch geteilt (rotationssymmetrisch für ein Vielfaches von $\pi/2$ um die Magnetfeldachse). Der aus der Segmentierung entstehende Quadrupol hat auf das Feld im Magnetzentrum ($80 \times 80 \times 20$ mm), wie sich später zeigen wird, keinen Einfluss.

Die magnetische Energie des Feldes wird aufgrund der hohen magnetischen Permeabilität des Rückschlussjochs in diesem eingeschlossen. Dies führt zu einer Verstärkung des Magnetfeldes im Zentrum und zum anderen zur Reduzierung des Streufeldes, weshalb dieses nach circa einem halben Meter unter die 5-Gauß-Grenze¹ fällt. Des Weiteren werden zur Homogenisierung des Magnetfeldes die Pole von jeweils einem Ring (Randshim (3), Material: VACOFLUX 50) und einer Mu-Metallplatte (7) eingeschlossen. Die Randshims² weisen einen Innendurchmesser von 282 mm und einen Außendurchmesser von 302 mm bei einer Höhe von 38 mm auf. Sie sind jeweils mit drei Messingklemmen über Feingewindeschrauben an einem Kunststoffring am Rückschlussjoch befestigt und können um circa 4 cm in der Höhe verstellt werden. Die Mu-Metallplatten (Durchmesser: 264 mm, Dicke: 2 mm) werden über einen Messingring und Positionselemente mit vier Klemmverschraubungen gegen die Polplatte gedrückt. Zwischen Mu-Metall- und Polplatte befindet sich eine Abstandsscheibe aus Kunststoff von 4 mm Stärke. Durch diese

¹Ab der 5-Gauß-Grenze gilt ein Magnetfeld als unbedenklich für Herzschrittmacher.

²Unter Shimmen versteht man das nachträgliche Homogenisieren der beim Fertigungsprozess entstandenen Störfelder eines Magnetsystems. *Shim* bedeutet im Englischen *Ausgleichsblech* und bezieht sich darauf, dass zum Ausgleichen von Inhomogenitäten kleine Eisenplättchen im Magneten geeignet angebracht werden. Diese Art des Shimmens nennt sich passives Shimmen.

Aufhängung können die Mu-Metallplatten minimal in ihrer Position zueinander verstellt werden. Somit lassen sich die bei der Montage des Magnetsystems entstandenen Inhomogenitäten nachträglich manuell ausgleichen. Im Anhang A.2 befindet sich eine Bilderserie, die die aufwendige und komplexe Montage des Magnetsystems dokumentiert. Mit diesem Magnetsystem wird eine magnetische Flussdichte von etwa 180 mT bei einem Gewicht von circa 235 kg erreicht.

Zur Homogenisierung der bei der Produktion entstandenen Magnetfeldinhomogenitäten wurden die passiven Shims (Randshims, Mu-Metallplatten) sukzessiv verstellt und anschließend mit einer dreiaxigen Verfahrautomatik in Kombination mit einer Hallsonde (LAKESHORE Gaussmeter 425) in einem Volumen von $80 \times 80 \times 40$ mm mit $3 \times 3 \times 3$ Punkten vermessen. Mit diesem dreiaxigen Fahrtisch ist eine automatisierte Rasterung des Magnetfeldes möglich. Dieser Vorgang wurde einige Male wiederholt, bis mit dieser Methode die Homogenität nicht weiter verbessert werden konnte.

Abschließend wurde zur genaueren Charakterisierung des Feldes eine Magnetfeldmessung in einem Quader von $80 \times 80 \times 40$ mm Kantenlänge in 2 mm Schritten durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Zur besseren Übersicht wird nur die xy -, xz -, und yz -Ebene gezeigt. Das vermessene Volumen weist ein mittleres Feld von $1837,8 \pm 0,7$ G auf. Damit ergibt sich eine relative Feldschwankung von $\Delta B_0/B_0 \approx 381$ ppm in einem Volumen von 256 ml. Zu berücksichtigen ist, dass die Messung aufgrund der Punkteanzahl ($41 \times 41 \times 21$) etwa einen Tag gedauert hat. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Feldschwankungen auf Temperaturänderungen während der Messung zurückzuführen sind. Die hier verwendeten $\text{Sm}_2\text{Co}_{17}$ Dauermagneten (VACOMAX 225 HR, VACUUMSCHMELZE GmbH) weisen eine sehr hohe Temperaturstabilität in ihrer Remanenz von etwa $-0,03\%/^\circ\text{C}$ auf. D.h. steigt die Temperatur um 1°C , nimmt die Remanenz um etwa $0,03\%$ ab. Da die Messung in Abbildung 4.3 im Frühsommer durchgeführt wurde, kann man von einer Temperaturänderung während der Messung von maximal 5°C ausgehen. Dies resultiert in einer maximalen Feldänderung von etwa 3 G. In Abbildung 4.3 beträgt die maximale Schwankung 5 G. Damit kann ein Teil dieser Feldschwankung auf die Temperaturänderung während der Messung zurückgeführt werden.

In Abbildung 4.4 sind die gemessenen relativen Magnetfeldschwankungen dB/B_0 in ppm für verschiedene Kugelvolumen mit Durchmesser D aufgetragen. B_0 stellt den Mittelwert und dB die dazugehörige Standardabweichung des Magnetfeldes in dem jeweiligen Kugelvolumen dar. Dabei liegt die Feldschwankung innerhalb eines Kugelvolumens mit $D = 16$ mm unter der Genauigkeit der Hallsonde, weshalb dB null ist. Für die Kugelvolumen von $D = 20$ mm bis $D = 40$ mm steigt dB/B_0 von etwa 48 ppm bis 208 ppm an. Diese Werte geben einen ersten Eindruck von der Feldhomogenität, die mit diesem Magnetsystem erreicht werden kann. Diese Hallsonden-Messung soll allerdings auch nur einen groben Richtwert für die Homogenität und Feldverteilung im Zentrum des Magneten geben. Mit Hilfe

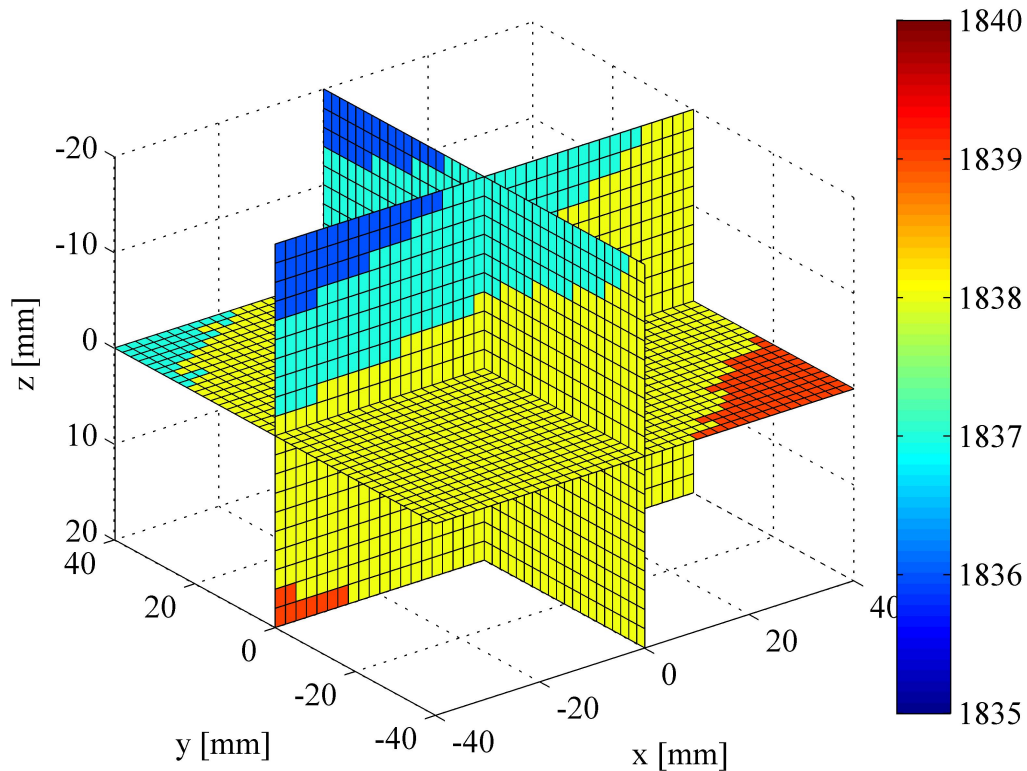


Abbildung 4.3.: 3D Feldmessung der magnetischen Flussdichte im SEKELS-Magneten. Durchgeführt wurde diese Messung mit einem dreiaxigen Fahrtisch in Kombination mit einer Hallsonde (Lakeshore Gaussmeter 425). So wurde das Magnetfeld im Zentrum über einen Bereich von $80 \times 80 \times 40$ mm in 2 mm Schritten gerastert. Zur besseren Darstellung werden nur die Messungen in der xy-,xz- und yz-Ebene gezeigt. Die Skala ist in Gauß und umfasst die gesamte Feldverteilung im Messbereich. Das mittlere Feld beträgt $1837,8 \pm 0,7$ G. Zu berücksichtigen ist, dass die Messung aufgrund der Punktzahl ($41 \times 41 \times 21$) etwa einen Tag gedauert hat. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Feldschwankungen auf Temperaturänderungen während der Messung zurückzuführen sind.

des eingebauten NMRs ist eine individuelle Anpassung der passiven Shims an die jeweilige Probe möglich. Damit variiert das Feld von Probe zu Probe. Welche Homogenität letztendlich in dem Magnetsystem erreicht werden kann, wird in Abschnitt 4.5.1 diskutiert.

Die Resonanzfrequenzen für Wasserstoff (1H) und Xenon (^{129}Xe) ergeben sich für das gemessene Magnetfeld von 1837,8 G zu: $\nu_{^1H} \approx 7,82$ MHz und $\nu_{^{129}Xe} \approx 2,16$ MHz.

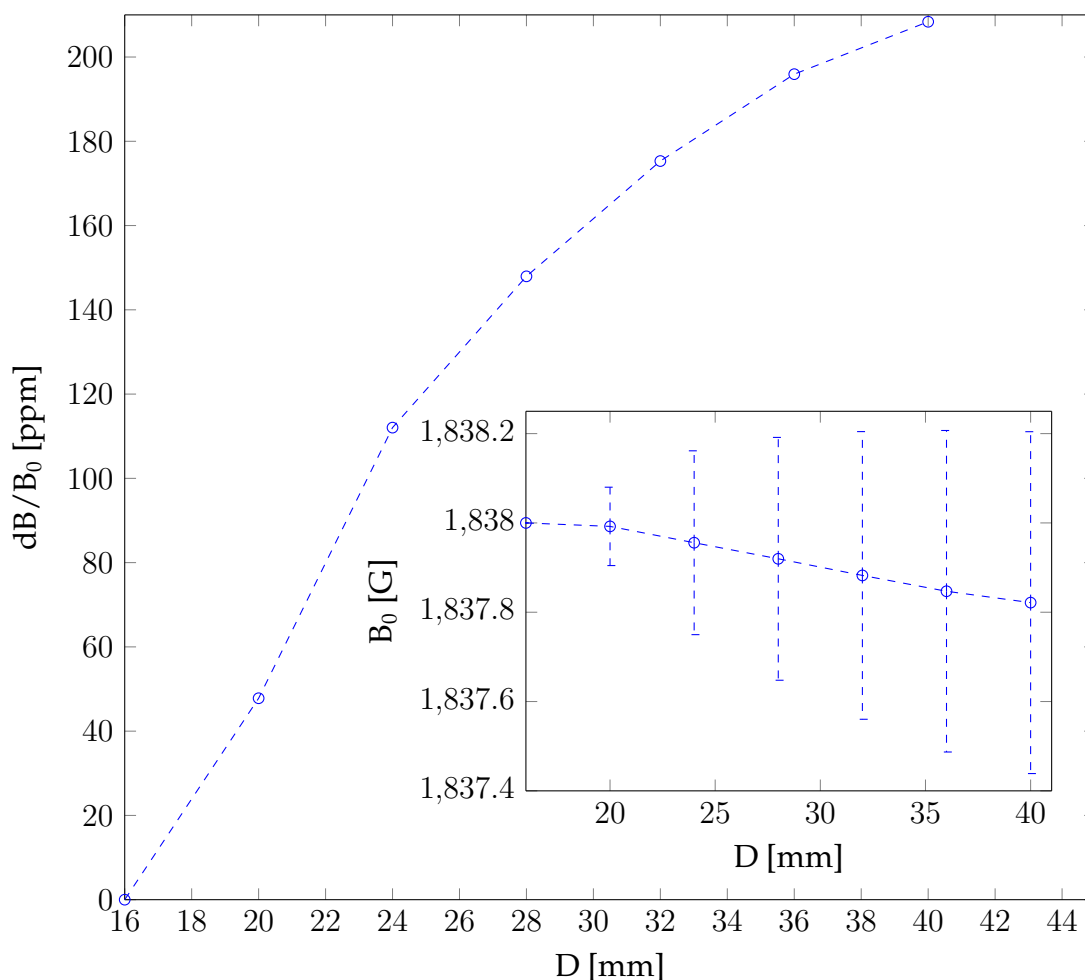


Abbildung 4.4.: Graph zur Magnetfeldschwankung im Zentrum des Magneten: Dazu wurde das mittlere Feld B_0 und die Standardabweichung dB in Kugelvolumen mit Durchmesser D (DSV, diameter spherical volume) berechnet. Der kleine Graph zeigt B_0 gegen D aufgetragen. Der Fehler ergibt sich aus der Standardabweichung. Der große Graph stellt die Feldschwankungen (dB/B_0) in parts per million (ppm) im jeweiligen Kugelvolumen mit Durchmesser D dar. Die Feldschwankung innerhalb des ersten Kugelvolumens mit $D = 16$ mm liegt unter der Messgenauigkeit der Hallsonde.

4.2. Das Spektrometer

Als Spektrometer wird das KEA 2 von MAGRITEK eingesetzt. Dieses kompakte Gerät ($360 \times 230 \times 150$ mm, Gewicht: 5 kg) beinhaltet ein DSP Kontrollmodul, einen digitalen Empfänger und Transmitter, einen Duplexer mit integriertem Vorverstärker, einen Empfangsverstärker und ein Bildgebungsmodul. Das DSP Kontrollmodul ist das Gehirn des Spektrometers. Es kontrolliert, der Pulssequenz folgend, welches Gerät wann mit welchen Parametern angesteuert werden muss. Wird der selbe Probenkopf zum Senden und Empfangen verwendet, schützt der Duplexer den digitalen Empfänger vor dem leistungsstarken Anregungspuls. Das Bildgebungsmodul bietet vier Kanäle zur Steuerung der Gradientenspulen mit einer maximalen Ausgangsspannung von ± 10 V. Zur Verstärkung der vom KEA erzeugten Gradientenpulse werden zwei Linearverstärker LVC608 der Firma AE TECHRON INC. im Einkanalmodus eingesetzt. Der Empfangsverstärker operiert in einem Frequenzbereich von 1 bis 100 MHz und ermöglicht eine Verstärkung von -20 bis +70 dB. Der Vorverstärker des Spektrometers deckt einen Frequenzbereich von 2 bis 10 MHz ab. Der im digitalen Transmitter erzeugte Anregungspuls wird durch einen externen 250 W Verstärker (BT00250-AlphaS, Firma: TOMCO) verstärkt. Das Spektrometer kann über die mitgelieferte Benutzeroberfläche PRO-SPA bedient werden und ermöglicht sogar die individuelle Programmierung von Sequenzen.

4.3. Die Gradientenspulen

Die Gradientenspulen bilden eines der zentralen Komponenten des MRTs. Sie dienen vorwiegend zur magnetischen Kodierung der Ortskoordinaten (vgl. Kap. 2.2.1), können aber auch zum aktiven Shimmen³ des Magnetfeldes eingesetzt werden. Der x- und y-Gradient wurden als Golay-Spulenpaar, auch Sattelspulen genannt, und der z-Gradient als Maxwellspulenpaar entworfen. Damit können die Gradientenspulen platzsparend auf dem Messring direkt über der Mu-Metallplatte angebracht werden (siehe Abb. 4.2). Die Spulen wurden von Dr. Peter Blümner (Institut für Physik, Mainz) mit Hilfe eines Optimierungsalgorithmus an die Magnetgeometrie bestmöglich angepasst und entworfen. Die Entwürfe sind in Anhang A.3 zu finden. Abbildung 4.5 skizziert vier der acht aus den Simulationen erhaltenen Spulen, wobei sich das fehlende Paar durch Spiegelung des abgebildeten Paares ergibt. a) und b) stellen die G_x - bzw. G_y -Spule dar, c) zeigt die G_z -Spule und d) die B_0 -Spule.

³Aktives Shimmen erfolgt unter Einsatz von stromdurchflossenen Spulen. Da die Störfelder, welche die Inhomogenitäten erzeugen, im Magnetzentrum näherungsweise durch Kugelflächenfunktionen beschrieben werden können, werden diese Hilfsspulen so konstruiert, dass auch deren Felder die Form von Kugelflächenfunktionen aufweisen. Damit wird das Hauptfeld von den so erzeugten Korrekturfeldern überlagert. Durch geeignete Ansteuerung jeder einzelnen Spule kann so eine sehr hohen Homogenität erreicht werden.

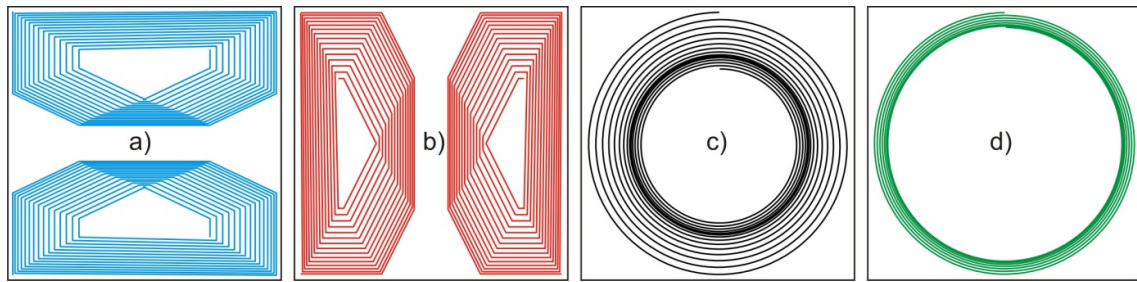


Abbildung 4.5.: Schematische Darstellung der Gradientenspulen: a) G_x -Gradient, Sattelspulen-Design; b) G_y -Gradient, Sattelspulen-Design; c) G_z -Gradient, Maxwell-Spulen-Design; d) B_0 -Korrekturspule zum Ausgleich von Feldschwankungen.

Dieses zusätzliche Feldkorrekturspulenpaar soll zur schnellen Anpassung des Magnetfeldes bei z.B. temperaturbedingten Felddrifts dienen. Mit den Simulationen wurden folgende mittlere Gradientenstärken berechnet: $G_z = 2,61 \text{ mT/m/A}$, $G_x = 2,381 \text{ mT/m/A}$ und $G_y = 1,9188 \text{ mT/m/A}$.

In Abbildung 4.6 ist der Feldlinienverlauf a) der Sattelspule und b) der Maxwellspule schematisch dargestellt. Die Spulen sind in orange angedeutet. Die schwarzen Pfeile symbolisieren die Feldrichtung der jeweiligen Spule und die roten Pfeile den Magnetfeldverlauf der Spulenanordnung. In a) nimmt das Feld entlang der x- bzw. y-Achse zu. Das Feld bleibt dabei in z-Richtung (parallel zum Hauptmagnetfeld) ausgerichtet. In b) steigt das Magnetfeld entlang des Hauptmagnetfeldes an. Damit erzeugt die Spulenanordnung in a) einen Gradienten parallel zur x- bzw. y-Achse und in b) parallel zur z-Achse.

Zur Realisierung der Gradientenspulen wurden diese nach den obigen Entwürfen in 0,5 mm starke Kupferbleche gefräst, die zuvor zur Stabilisierung auf 2 mm dicke Kunststoffplatten geklebt wurden. Um Platz zu sparen, wurde sowohl Vorder- und Rückseite jeder Kunststoffplatte mit einem Kupferblech beklebt. Die Gradientenspulen wurden verkabelt und auf dem Messingring, wie in Abbildung 4.2 skizziert, mit vier Kunststoffschrauben fixiert. Die Spulenabfolge ist von der Mitte nach außen wie folgt: G_x , G_y , G_z , B_0 -Spule. In Abbildung 4.7 ist eine Nahaufnahme der eingebauten Gradientenspulen gezeigt.

Wie oben erwähnt, werden die Gradientenspulen über das Bildgebungsmodul des Spektrometers gesteuert. Dazu gibt das Spektrometer Spannungen zwischen $\pm 10 \text{ V}$, die mit Zahlenwerten zwischen -32768 und +32767 kodiert sind, an die Gradientenverstärker weiter. Deshalb muss die Gradientenstärke zunächst kalibriert werden. Das Vorgehen zur Eichung und die Eichgeraden sind im Anhang A.3.2 zu finden.

Es zeigt sich, dass der y-Gradient bei gleichen Einstellungen etwas schwächer als der x-Gradient ist. Dies wird von der Simulation bestätigt. Mit diesem Gradientensystem konnten Gradientenstärken von bis zu 450 mT/m gemessen werden. Dabei

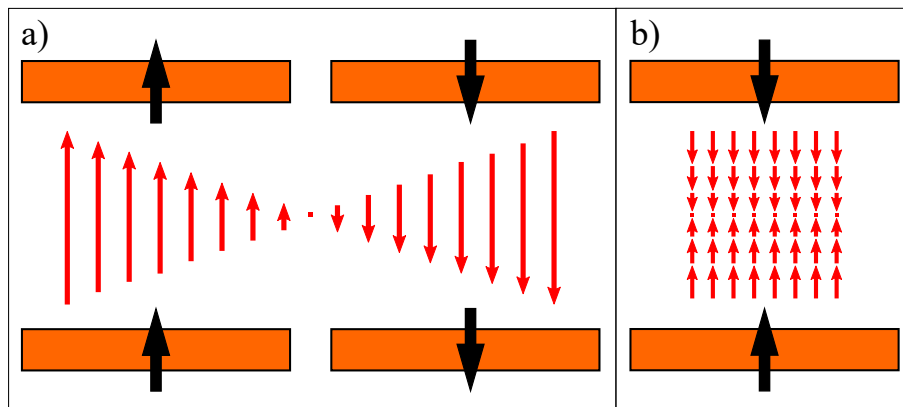


Abbildung 4.6.: Schematische Darstellung des Feldverlaufs innerhalb der Gradientenspulen. Die Spulen sind in orange dargestellt. Der schwarze Pfeil deutet die Feldrichtung einer Spule an. Die roten Pfeile skizzieren den gesamten Feldverlauf, der durch die Kombination der Spulen entsteht. Die Länge der Pfeile zeigt schematisch die Stärke des Feldes. a) Weist das Magnetfeld einer Sattelspule auf. Dieses Design erzeugt einen Gradienten entlang der x - oder y -Achse senkrecht zum Hauptfeld des Magnetsystems. b) zeigt den Feldverlauf einer Maxwell-Spule. Mit dem Spulenpaar entsteht ein Gradienten in z -Richtung parallel zum Hauptmagnetfeld.

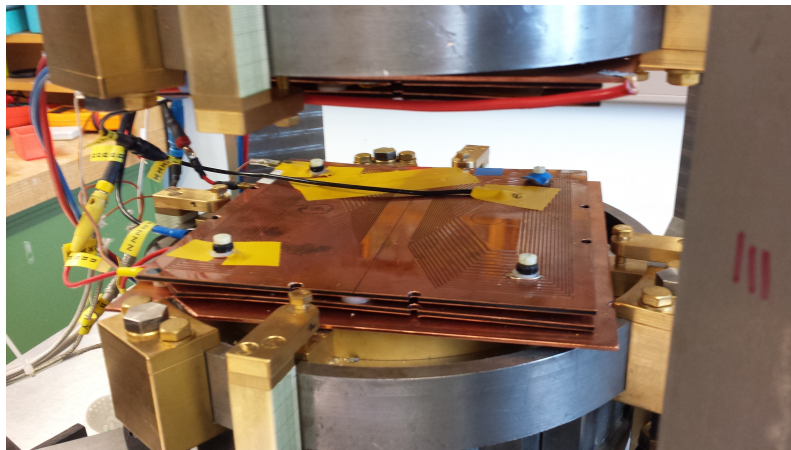


Abbildung 4.7.: Nahaufnahme der eingebauten Gradientenspulen. Die Spulenabfolge von innen nach außen ist: G_x -, G_y -, G_z -, B_0 -Spule. Zur Abschirmung der Wirbelströme, die durch die Schaltflanken der Gradienten im umliegenden leitenden Material entstehen, wurde zwischen Gradientensystem und Mu-Metallplatte eine Kupferplatte von 2 mm Dicke positioniert.

wird dieser Wert von der Belastungsgrenze der Verstärker limitiert, da diese für höhere Werte überlastet werden. Die Flankensteilheit, d.h. die Zeitdauer für die Auf- und Entladung der Gradientenspulen, beträgt etwa 1 ms. Diese Schaltflanken werden durch Wirbelströme erzeugt. Diese Ströme wirken der Auf- sowie Entladung der Spulen entgegen und verzögern diese. Verstärkt wird dieser Effekt durch umliegendes leitendes Material mit einem hohen elektrischen Widerstand. Baut man zwischen den Gradientenspulen und den Mu-Metallplatten jeweils eine Kupferplatte von etwa 2 mm Stärke ein, schirmt man die Spulen somit passiv ab (siehe Abb. 4.7). Aufgrund der guten Leitfähigkeit fließen die Wirbelströme schneller ab und die Schaltflanken verkürzen sich, ohne dass sich störende Wechselfelder in dem umgebenden Magneten bilden (Skintiefe von Kupfer: $\delta = 6,52 \times 10^{-2} / \sqrt{\nu [Hz]} \text{ m}$, weiterführende Informationen [56], S.352ff). In Abbildung 4.8 ist die Entladung der x-Gradientenspulen mit und ohne schirmende Kupferplatten dargestellt. Diese passive Abschirmung verkürzt die Schaltflanken der Gradienten um etwa die Hälfte.

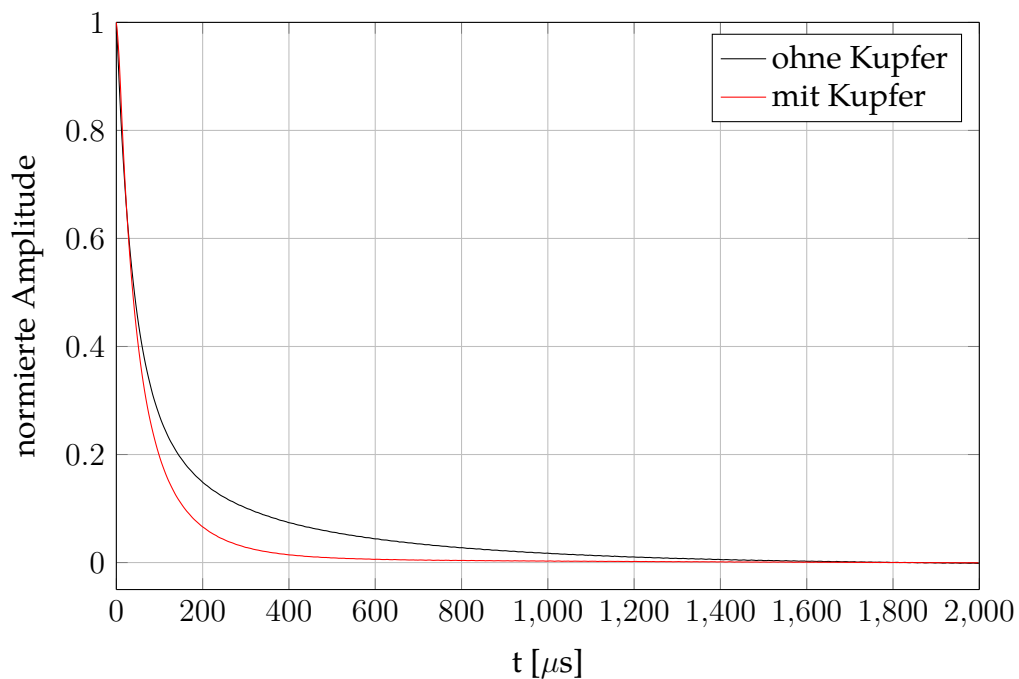


Abbildung 4.8.: Entladekurve des x-Gradientenspulenpaars mit und ohne schirmende Kupferplatten. Dieser Graph zeigt die Abschirmwirkung der Kupferplatten, die zwischen Mu-Metallplatten und Gradientenspulen angebracht wurden. Durch die gute Leitfähigkeit und Dicke der Kupferbleche durchdringen die Wirbelströme die Platten nicht und fließen schnell ab. Diese passive Abschirmung verkürzt die Schaltflanken der Gradienten um etwa die Hälfte.

4.4. Kompensation der Auf- und Entladung der Gradientenspulen

4.4.1. Motivation

Beim Ein- bzw. Ausschalten von Spulen ändert sich der fließende Strom nicht sprunghaft. Dabei erzeugt der Einschalt- bzw. Ausschaltvorgang eine der Betriebsspannung entgegenwirkende Induktionsspannung, die einen raschen Stromanstieg verhindern. In manchen Aufnahme sequenzen, wie z.B. der Diffusion-Tensor-Bildgebung [57], werden aber Gradientenpulse benötigt, in denen der fließende Strom sich beim Ein- bzw. Ausschalten sprunghaft ändert und damit einem Rechteckprofil gleicht. Mit sogenannten *Pre-emphasis-Modulen*, die in den meisten Spektrometern heute verbaut sind, können die Gradienten-Injektionsströme absichtlich zuvor verzerrt werden, so dass die Wirbelströme, verursacht durch die Schaltflanken des Pulses, kompensiert werden. Da ein solches Modul in dem verwendeten Spektrometer nicht vorhanden ist, wurde eine einfache Methode entwickelt, um die Aufladung bzw. Entladung durch zusätzliche Gradientenpulse, ohne den Einsatz von weiterer Elektronik, zu beschleunigen.

4.4.2. Mathematisches Model

Die Auf- bzw. Entladung einer Spule ist abhängig von ihrer Leitfähigkeit (Widerstand R) und der Induktivität L und wird durch eine Exponentialfunktion beschrieben:

$$\begin{aligned} \text{Aufladung: } I(t) &= I_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T}\right) \right) = I_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{tR}{L}\right) \right) \\ \text{Entladung: } I(t) &= I_0 \exp\left(-\frac{tR}{L}\right) \end{aligned} \quad (4.1)$$

Befindet sich nun weiteres leitendes Material mit unterschiedlichen Widerständen und Induktivitäten in der Nähe der Gradientenspulen, so induzieren die Schaltflanken in diesem Material ebenfalls Wirbelströme, die der Auf- bzw. Entladung ebenso entgegenwirken. Deshalb wird zur mathematischen Beschreibung der Schaltflanken davon ausgegangen, dass diese durch eine Summe von m Exponentialfunktionen mit m Abklingzeitkonstanten T_i und Anfangsamplituden p_i ($i \in [1, m]$) charakterisiert werden. Die Summe der Amplituden wird dabei zu eins definiert: $\sum_{i=1}^m p_i = 1$. Da diese Wirbelströme durch das verwendete Magnetsystem selbst hervorgerufen werden, müssten diese durch eine gewisse Anzahl an Zusatzgradientenpulsen zum Hauptgradienten, wie in Abbildung 4.9 dargestellt, annähernd kompensiert werden können. Diese Zusatzpulse werden treppenartig vor und hinter dem Hauptpuls geschaltet und sollten in ihren Amplituden $B_{1, \dots, n}$

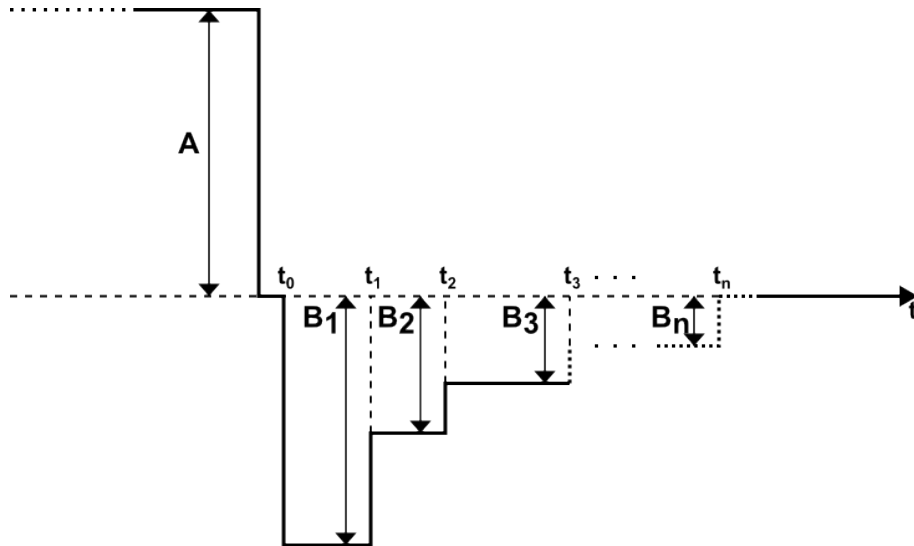


Abbildung 4.9.: Skizze des Hauptgradientenpulses mit n Kompensationspulsen: Die schwarze Linie repräsentiert den Injektionsstrom, der vom Verstärker an die Spule weitergegeben wird. Der Hauptpuls hat die Amplitude A . Die n Sekundärpulse mit den Amplituden B_1, \dots, B_n und Schaltzeiten t_0, \dots, t_n dienen der Kompensation der Entladekurve der Gradientenspule.

und Schaltzeiten t_0, \dots, t_n variabel sein (n : Anzahl der Sekundärgradientenpulse). Das nachfolgende Gleichungssystem gibt die Entladekurve des Hauptgradientenpulses sowie die Auf- und Entladekurven der n Sekundärpulse an.

$$\begin{aligned}
 G_0(t) &= A \cdot f(t) = A \cdot \sum_{i=1}^m f_i(t) = A \cdot \sum_{i=1}^m p_i \cdot e^{-t/T_i} \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 G_k(t) &= \sum_{i=1}^m \left[\sum_{j=1}^{k-1} B_j \cdot (f_i(t - t_j) - f_i(t - t_{j-1})) + B_k \cdot (f_i(0) - f_i(t - t_{k-1})) \right] \cdot \\
 &\quad \cdot H(t - t_{k-1}) H(t_k - t) \\
 G'_{n+1} &= \sum_{i=1}^m \left[\sum_{j=1}^n B_j \cdot (f_i(t - t_j) - f_i(t - t_{j-1})) \right] \cdot H(t - t_n) \text{ mit } k \in [1, n] \quad (4.2)
 \end{aligned}$$

$G_0(t)$ stellt die Entladekurve des Hauptgradientenpulses, $H(t)$ die Heaviside-Funktion und $G_1(t)$ die Aufladekurve des ersten Sekundärpulses dar. $G_k(t)$ mit $k \in [1, n]$ und $G'_{n+1}(t)$ repräsentieren die Entladekurven des ersten bis n -ten Zusatzpulses, wobei $B_1 > B_2 > \dots > B_n > 0$ (Amplituden der Sekundärpulse) gilt. Die Herleitung dieser Gleichungen ist Anhang A.3.3 zu entnehmen. Mit Hilfe dieser Gleichungen lässt sich nun die kompensierte Entladefunktion $G(t)$ des Hauptgradientenpulses berechnen. Sie ergibt sich aus der Differenz der Entladekurve $G_0(t)$

und der Summe der $(n + 1)$ Ladefunktionen der Sekundärpulse:

$$G(t) = G_0(t) - \left[\sum_{k=1}^n G_k(t) + G'_{n+1}(t) \right] \quad (4.3)$$

Aufgrund der Symmetrie der Schaltflanken kann die kompensierte Aufladekurve $K(t)$ aus der Entladung $G(t)$ (Gl. 4.3) durch eine Verschiebung um die Amplitude A entlang der y -Achse und Spiegelung an der x -Achse berechnet werden:

$$K(t) = A - G(t) = A - G_0(t) + \left[\sum_{k=1}^n G_k(t) + G'_{n+1}(t) \right] \quad (4.4)$$

Wie einleitend diskutiert wurde, sollen die Ladeflanken durch die Zusatzpulse annähernd kompensiert werden, sodass die Form des resultierenden Hauptgradientenpulses der Form eines Rechtecks gleicht. Dies kann durch eine Nachbildung der Ent- bzw. Aufladekurve mit den n Sekundärpulsen realisiert werden. Mathematisch wird dieser numerische Ansatz wie folgt umgesetzt:

$$G_0(t_{i-1}) - G_i(t_{i-1}) = 0 \text{ for } i \in [2, n + 1] \quad (4.5)$$

Damit erhält man ein n -dimensionales Gleichungssystem mit den Randbedingungen $B_1 > B_2 > \dots > B_n > 0$ und $0 \leq t_0 < \dots < t_n$ zur Berechnung der n Pulsamplituden $\{B_1, \dots, B_n\}$. Die Schaltzeiten $\{t_0, \dots, t_n\}$ müssen vorgegeben werden, da diese nicht analytisch aus n transzendenten Gleichungen berechnet werden können. Dabei ist zu beachten, dass kurze Schaltzeiten mit hohen Amplituden korreliert sind. Entsprechend ist die Wahl der Parameter durch das technische Equipment limitiert.

Soll als zusätzliche Bedingung die Phasenbeziehung des Spin-Ensemble nach dem Ausschalten des Hauptpulses erhalten bleiben, kann die erste Bedingung $G_0(t_1) - G_2(t_1) = 0$ aus Gl. 4.5 durch die Folgende ersetzt werden.

$$\int_0^{\infty} G(t) dt = 0 \Rightarrow \sum_{i=1}^m A p_i T_i - \sum_{j=1}^n B_j (t_j - t_{j-1}) = 0 \quad (4.6)$$

Das bedeutet, verschwindet der Flächeninhalt unter der kompensierten Entladekurve $G(t)$, sammelt das Spin-Ensemble mit dem Ausschalten des Hauptgradientenpulses keine weitere Phase an. Damit ist die Phasenbeziehung bekannt. Aus Symmetriegründen gelten diese Bedingungen und Annahmen auch für die Aufladekurve $K(t)$ (Gl. 4.4).

Im Spezialfall von einer e-Funktion, d.h. $m = 1$, erreicht man eine vollständige Kompensation der Schaltflanken nach einem einzigen Sekundärpuls (siehe Abb. 4.10). Dazu muss B_1 so gewählt werden, dass das Integral über $G(t)$ mit $m = 1, n =$

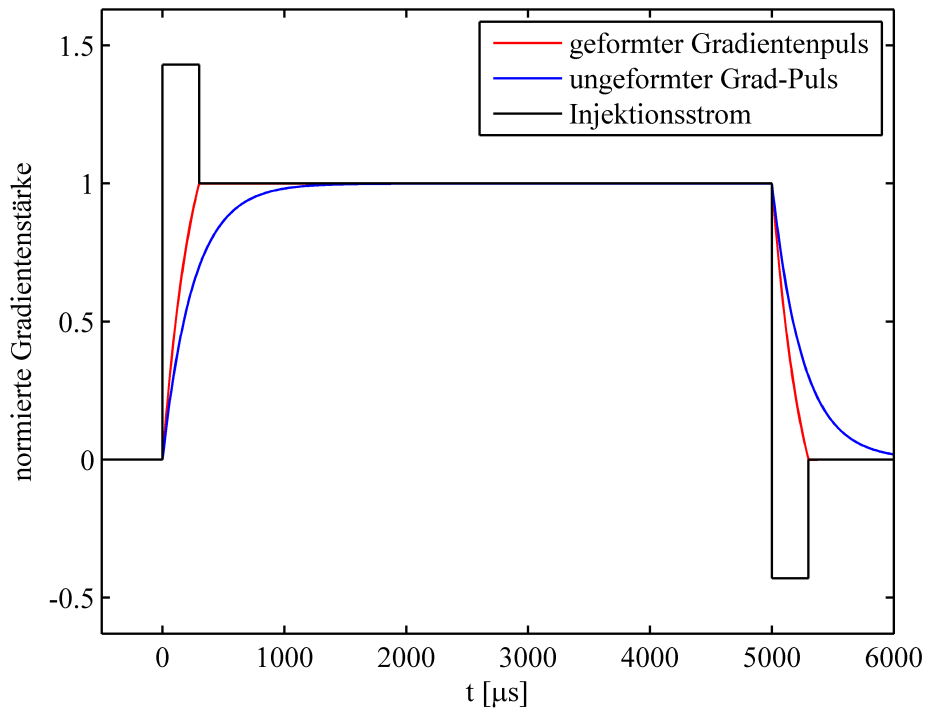


Abbildung 4.10.: *Formung des Hauptgradientenpuls mit einem Sekundärpuls für $m = 1$. D.h. die Lade- und Entladekurven in blau veranschaulichen den einfachen Fall einer e-Funktion. In diesem Fall benötigt man nur jeweils einen Sekundärpuls, um die Schaltflanken vollständig zu kompensieren. In schwarz ist der Injektionsstrom des Verstärkers und in rot der geformte Gradientenpuls, der von der Spule ausgegeben wird, dargestellt. Dies ist nur ein Beispiel und alle Parameter wurden willkürlich gewählt.*

1 von t_1 bis unendlich verschwindet. Daraus erhält man als Bedingung für die Amplitude:

$$\int_{t_1}^{\infty} (G_0(t) - G_1(t) - G_2'(t)) dt = 0 \implies B_1 = \frac{A}{e^{t_1/T_1} - e^{t_0/T_1}} \quad (4.7)$$

4.4.3. Simulation der Kompensation

Zur Verifizierung der Methode ist eine Simulation in MATHEMATICA v. 9.0.0.0 geschrieben worden. Die Anzahl der e-Funktionen wurde auf $m = 3$ festgelegt und die Anzahl der Zusatzpulse zur Veranschaulichung der Methode von $n = 1$ bis $n = 4$ variiert (siehe Abb. 4.11). Die Schaltflanken aus Gleichung 4.2 wurden dazu in einem MATHEMATICA-Skript implementiert und die Amplituden $\{B_1, \dots, B_n\}$

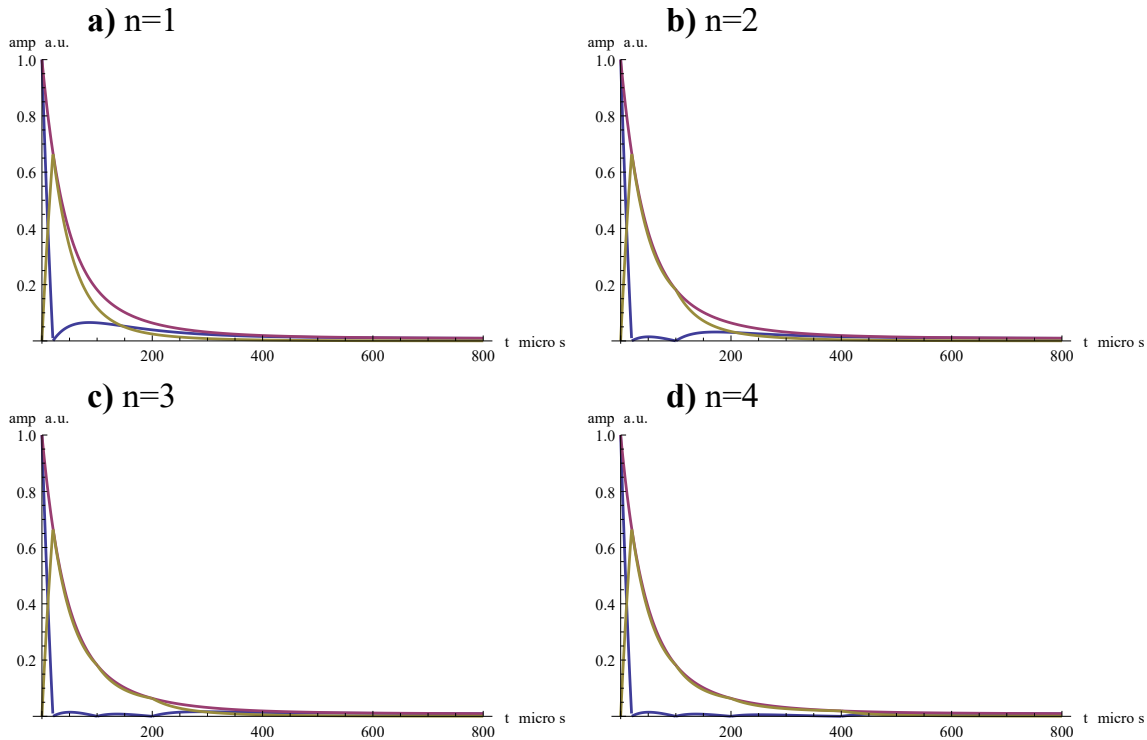


Abbildung 4.11.: Simulation der kompensierten Entladekurve $G(t)$ (vgl. Gl. 4.3) für Sekundärpulse von a) $n = 1$ bis d) $n = 4$. Die Entladekurve $G_0(t)$ ist hier in lila gezeigt, die geformte Entladung $G(t)$ in blau und die Differenz von $G_0(t)$ und $G(t)$ in braun. Die Anzahl der Exponentialfunktionen wurde auf $m = 3$ festgelegt. Die verbleibenden Parameter wurden willkürlich gewählt: ($t_0 = 0\mu s, t_1 = 20\mu s, t_2 = 100\mu s, t_3 = 200\mu s, t_4 = 400\mu s, p_1 = 0.68274, p_2 = 0.30237, p_3 = 0.01489, T_1 = 37.86\mu s, T_2 = 107.53\mu s, T_3 = 1754.39\mu s$).

über die Bedingungen aus Gleichung 4.5 berechnet. Die Schaltzeiten $\{t_0, \dots, t_n\}$ sowie die Parameter der e-Funktionen wurden frei gewählt. Die Schaltzeiten liegen zwischen $t_1 = 20\mu s$ und $t_4 = 400\mu s$. Wie man sieht ist eine annähernd „glatte“ Kompensation mit nur wenigen Zusatzpulsen möglich.

4.4.4. Praxistest

Der Praxistest der Methode wurden an dem Niederfeld-Tomographen durchgeführt. Dazu wurde die Entladekurve des y-Gradienten über den Monitor-Ausgang des Gradientenverstärkers an einem Oszilloskop aufgenommen und die Funktion $G_0(t)$ mit $m = 3$ an die Messdaten gefittet ($p_1 = 0.68274, p_2 = 0.30237, p_3 = 0.01489, T_1 = 37.86\mu s, T_2 = 107.53\mu s, T_3 = 1754.39\mu s$). Die Kompensation soll mit $n = 3$ Zusatzpulsen getestet werden. Dazu wurden die Schaltzeiten t_0 bis t_3 frei gewählt und die Amplituden B_1, B_2 und B_3 über die Bedingungen aus Gleichung 4.5 berechnet. Die Feinjustage der Schaltzeiten erfolgte am Magnetsystem selbst.

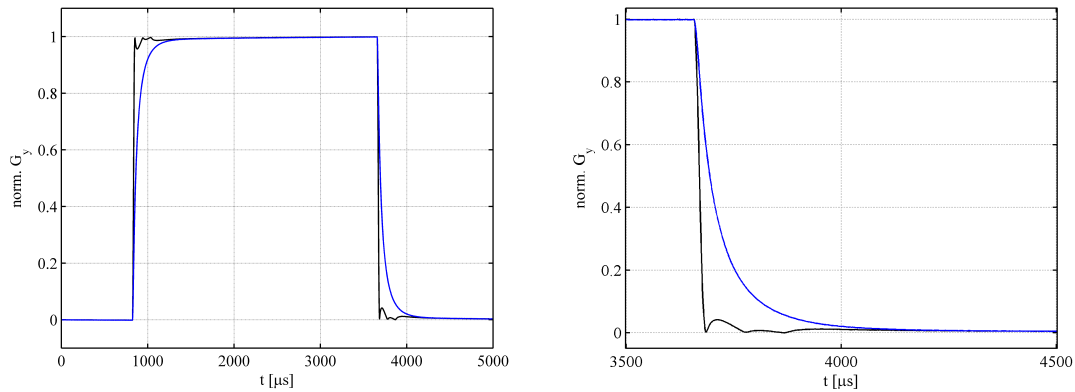


Abbildung 4.12.: Messung des geformten (schwarz) und ungeformten (blau) Gradientenpulses. Die Daten wurden mit einem Oszilloskop aufgenommen. Die Anzahl der Sekundärpulse ist $n = 3$. Die Amplituden B_1, B_2, B_3 über die Bedingungen aus Gleichung 4.5 vorberechnet und am Tomographen feinjustiert. Die Schlatzeiten wurden frei gewählt.

In Abbildung 4.12 ist das Ergebnis der Kompensation gezeigt. Wie zusehen ist, werden die Schaltflanken (in blau) erfolgreich von den Sekundärpulsen kompensiert. Der geformte Gradientenpuls (in schwarz) gleicht der angestrebten Form eines Rechtecks.

4.5. Charakterisierung des MRTs

4.5.1. Homogenität des Tomographen

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, kann man mit den passiven Shims (Randshims, Mu-Metallplatten) die Homogenität des Magnetfeldes an die jeweilige Probe anpassen. Die Homogenisierung wird dabei an einer Wasserprobe vor der eigentlichen Messung durchgeführt. Dazu werden die Shims so lange verstellt bis die Linienbreite im Frequenzspektrum der Wasserprobe nicht weiter verbessert werden kann. Idealerweise weist dazu die Probe die gleiche Form wie das später genutzte HP Phantom auf.

In Abbildung 4.13 und 4.14 werden die erreichbaren Homogenitäten anhand von zwei Beispielphantomen gezeigt. Die Abbildungen stellen links das gemessene FID mit Realteil in schwarz und Imaginärteil in rot und rechts den Phasen korrigierten Realteil des dazugehörigen Frequenzspektrums dar. Die erste Messung wurde an einem mit Wasser gefüllten Zylinder mit 5 cm Länge und einem Radius von 8 mm durchgeführt. Dabei konnte durch das passive Shimmen eine Homogenität

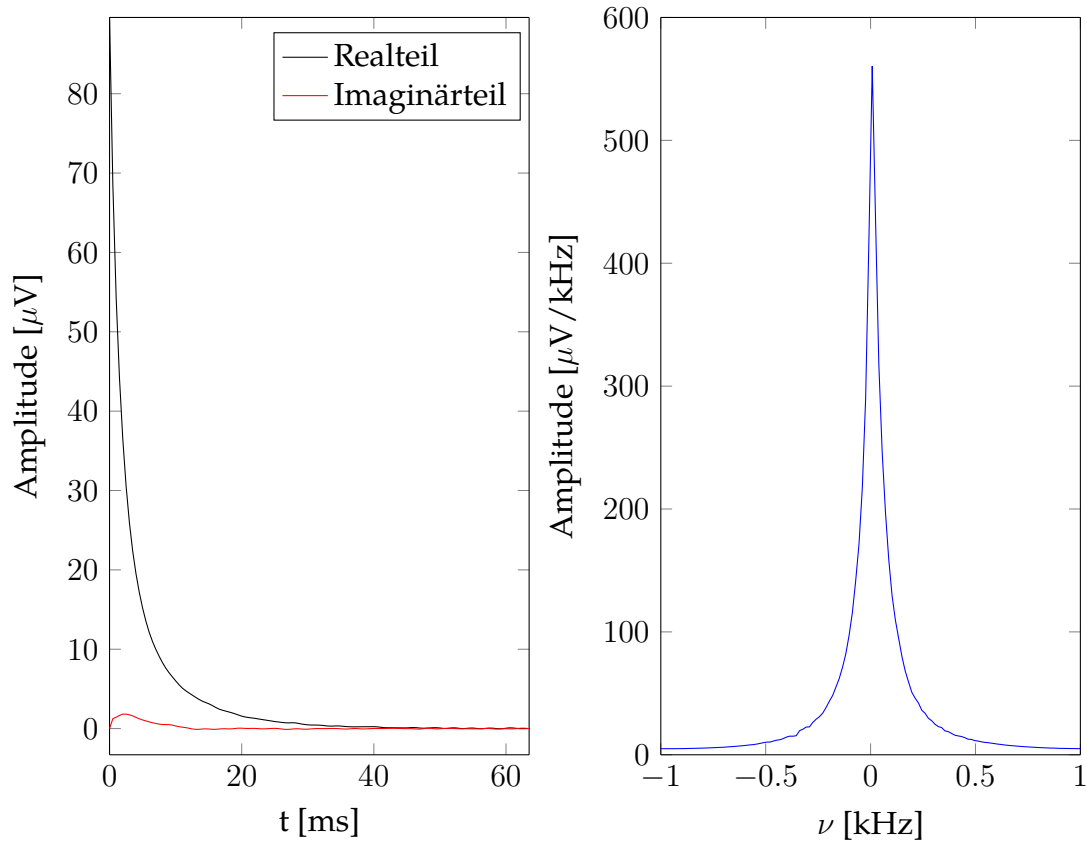


Abbildung 4.13.: NMR-Messung in einem mit H_2O gefüllten Zylinder mit $h=5$ cm und $r=8$ mm ($V_{\text{Probe}} \approx 10$ ml). Links ist das gemessene FID mit Real- und Imaginärteil aufgetragen, rechts das entsprechende Frequenzspektrum. Die relative Feldschwankung über dem Messvolumen beträgt $(73,3865 \text{ Hz} / 7,80501 \text{ MHz}) = 9,4 \text{ ppm}$. Dieses Resultat wurde alleine durch die passiven Shims des Magnetsystems erreicht. (Datenpunkte: 128, Frequenzbandbreite: 2 kHz)

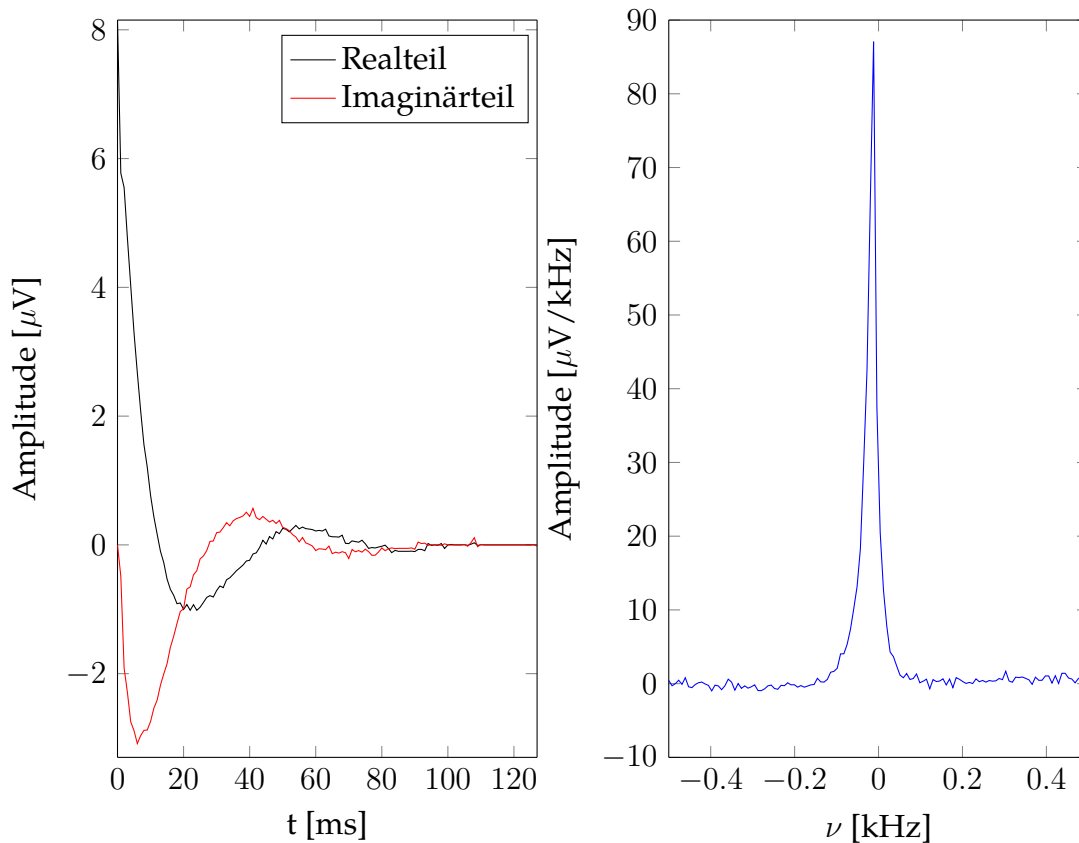


Abbildung 4.14.: NMR-Messung in einem mit H_2O gefüllten Zylinder mit $h=5$ cm und $r=2$ mm ($V_{\text{Probe}} \approx 0,6$ ml). Links ist das gemessene FID mit Real- und Imaginärteil aufgetragen, rechts das entsprechende Frequenzspektrum. Die relative Feldschwankung über dem Messvolumen beträgt $(22,2849 \text{ Hz}/7,81201 \text{ MHz}) = 2,9 \text{ ppm}$. Dieses Resultat wurde alleine durch die passiven Shims des Magnetsystems erreicht. (Datenpunkte: 128, Frequenzbandbreite: 1 kHz)

von 9,4 ppm erreicht werden. Dieser Wert wurde aus der Linienbreite des Frequenzspektrums und der Larmorfrequenz berechnet. Abbildung 4.14 zeigt die NMR-Messung an einem kleineren Wasser gefüllten Zylinder ($h = 5$ cm, $r = 2$ mm). Hierbei wurde eine Homogenität von ~ 3 ppm erreicht. Diese Werte konnten durch aktives Shimmen mit Hilfe der Gradientenspulen nicht weiter verbessert werden.

4.5.2. Erste MR-Bilder mit Auflösungsphantom

In diesem Abschnitt werden die ersten mit dem Niederfeld-Tomographen aufgenommenen MR-Bilder diskutiert. Die Aufnahmen wurden mit Hilfe eines Phantoms

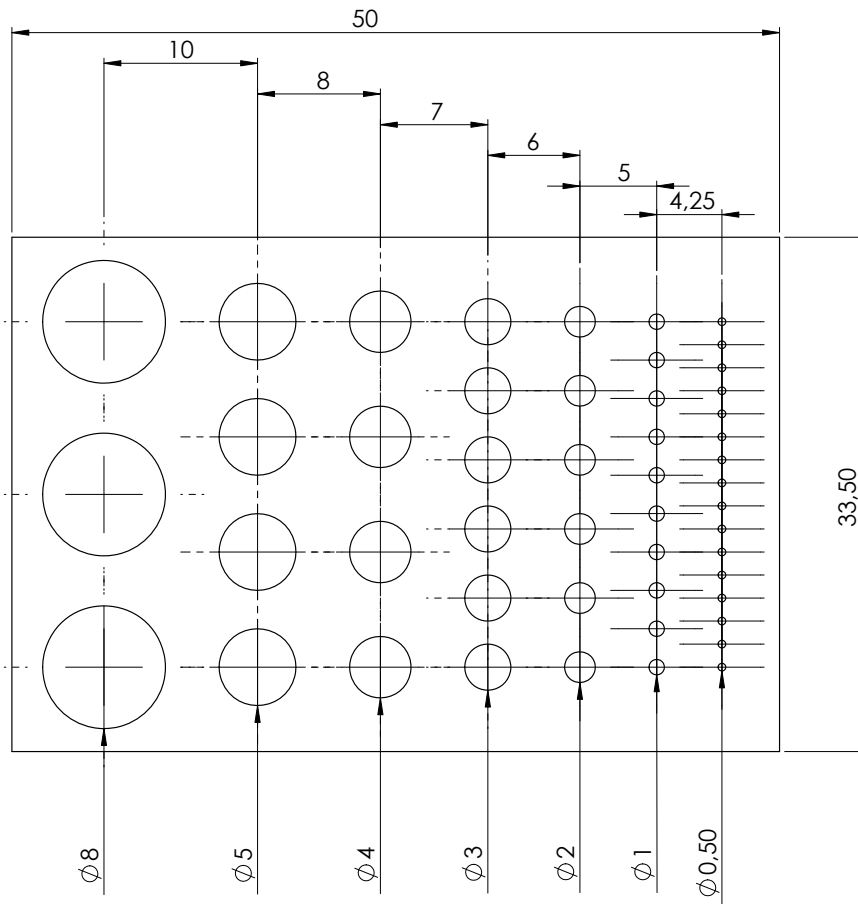


Abbildung 4.15.: Skizze des Auflösungsphantoms, das zur Charakterisierung des Tomographen eingesetzt wurde. Das Phantom wurde aus Teflon gefertigt und mit Fett als signalgebendes Material gefüllt. Der Abstand zwischen den kleinsten Bohrungen beträgt 1 mm.

erzeugt, das speziell zum Testen der Ortsauflösung gewählt wurde. Dieses Auflösungsphantom, in Abbildung 4.15 dargestellt, weist verschieden große Bohrungen in einem Teflon-Quader auf. Diese wurden der Einfachheit halber mit Fett als signalgebendes Material gefüllt.

Die MR-Bilder in Abbildung 4.16 und 4.17 wurden mit einer Spin-Echo-Sequenz aufgenommen (siehe Kap. 2.2.3). Für das erste Bild ist ein Probenkopf verwendet worden, dessen Spulengröße (Länge: ca. 10 cm, Radius: 2,5 cm) die Aufnahme des gesamten Phantoms ermöglicht. Die Aufnahmeparameter sind in der Bildunterschrift aufgeführt. Die kleinsten Bohrungen mit einem Durchmesser von 0,5 mm können mit dieser Konfiguration nicht mehr aufgelöst werden. Sie sind schwach als durchgehende Linie zu erkennen. Das Auflösungsvermögen wird durch den kleinsten Abstand zwischen zwei noch trennbaren Objekten definiert. Damit ist die Auflösung in dieser Aufnahme ca. 2 mm (Abstand zwischen den 1 mm- bzw.

3 mm-Bohrungen). Die Aufnahmezeit hat etwa 3,4 min betragen.

Das zweite Bild wurde hingegen mit einem kleineren Probenkopf (Spulenlänge: 5,5 cm, Radius: 2 cm) aufgezeichnet. Aufgrund der kleineren Abmessung gewährleistet dieser ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR), weshalb auch die kleinsten Bohrungen noch abgebildet werden. Des Weiteren konnten durch das gesteigerte SNR die Gradientenstärken des Lesegradienten etwa verdreifacht und des Phasengradienten verfünffacht werden, ohne dass das Signal im Rauschen verschwindet. Dies steigert zusätzlich das Auflösungsvermögen, da die Auflösung mit der Gradientenstärke skaliert. D.h. je größer der Gradient desto besser die Auflösung, jedoch limitiert durch das SNR. Der kleinste noch auflösbare Abstand beträgt in dieser Aufnahme etwa 1 mm.

Damit erreicht man mit diesem Prototypen das Auflösungsvermögen von kommerziellen MRTs. Außerdem wird, wie man anhand der MR-Bilder sehen kann, das Bohrlochraster gradlinig abgebildet. Dies weist auf eine sehr gute räumliche

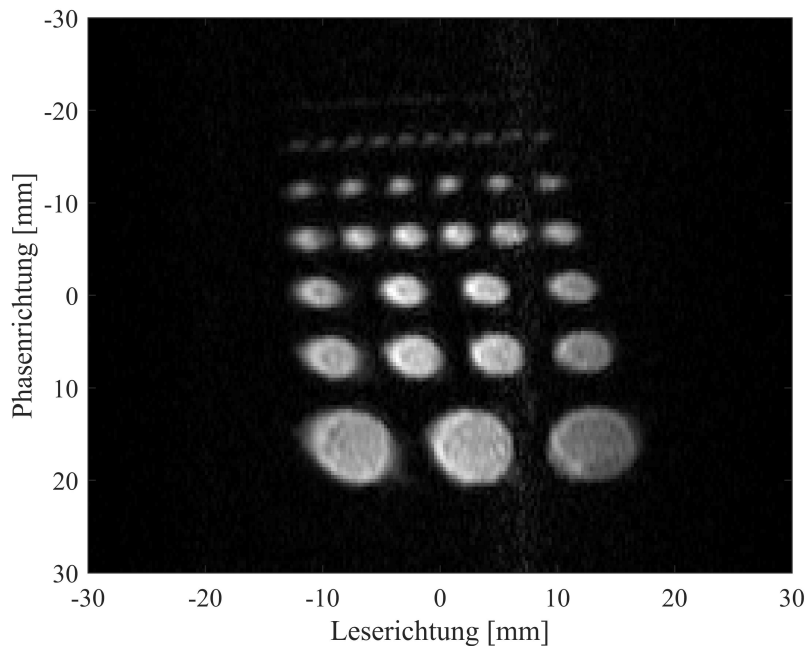


Abbildung 4.16.: MR-Bild des mit Fett gefüllten Auflösungsphantoms in der xy -Ebene: Der x -Gradient wurde als Lese- und der y -Gradient als Phasengradient verwendet. G_x hat dabei $18,3$ (mT/m) und G_y $10,9$ (mT/m) betragen. Die Pixelgröße in x -Richtung wurde damit zu $0,25$ mm und in y -Richtung zu $0,42$ mm berechnet. Für das MR-Bild wurden 512 Punkte in Leserichtung (Abtastzeit/Dwell Time: $10 \mu\text{s}$) und 256 Punkte in Phasenrichtung aufgenommen. Die Punkte in Phasenrichtung wurden bis 512 Punkte mit Nullen aufgefüllt. Zur Verbesserung des SNRs wurde jede Zeile 64 mal gemessen und darüber gemittelt. Die Echozeit und die Repetitionszeit haben 10 ms und $12,56$ ms betragen. Damit ergibt sich eine Gesamtmesszeit von ca. 3,4 min.

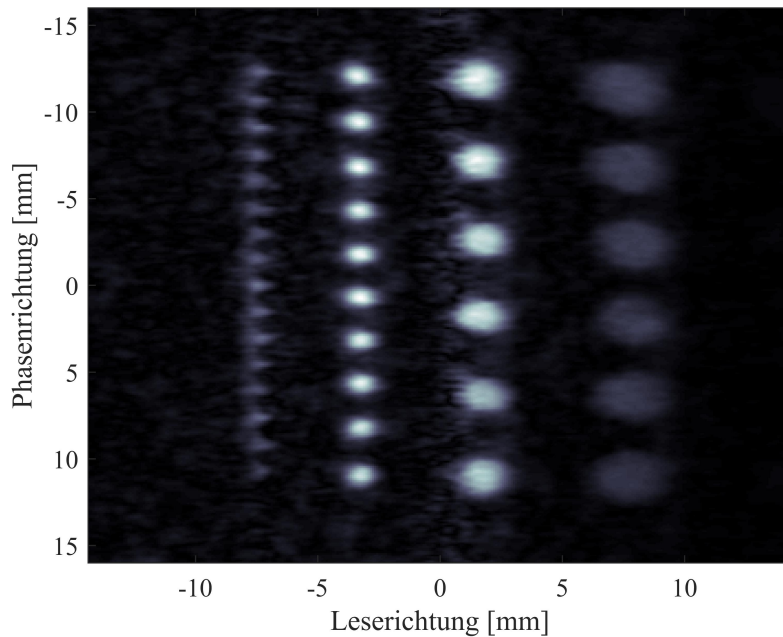


Abbildung 4.17.: MR-Bild des mit Fett gefüllten Auflösungsphantoms aus Abb. 4.15 in der yx -Ebene: Der y -Gradient wurde als Lese- und der x -Gradient als Phasengradient verwendet. G_x hat dabei $49,3$ (mT/m) und G_y 51 (mT/m) betragen. Die Pixelgröße in x -Richtung wurde damit zu $0,09$ mm und in y -Richtung zu $0,1$ mm berechnet. Für dieses Bild wurden 1024 Punkte in Leserichtung und 550 Punkte in Phasenrichtung aufgenommen. Die Punkte in Phasenrichtung wurden bis 1024 Punkte mit Nullen aufgefüllt. Zur Verbesserung des SNRs wurde für jede Zeile über 80 Messungen gemittelt. Die Echozeit und die Repetitionszeit haben 10 ms und $12,56$ ms betragen. Damit ergibt sich eine Gesamtmesszeit von ca. $9,2$ min. Diese Aufnahme wurde mit einem kleineren Probenkopf gemacht, dessen Spule näher an dem Phantom gesessen hat.

Konstanz des x - und y -Gradienten hin. Dabei hat sich allerdings gezeigt, dass zu kurze Echozeiten zu Verzerrungen in den Bildern führen. Dies geschieht, wenn die Dauer, für die der Gradient eingeschaltet ist, kürzer oder gleich der Schaltflanke des Gradienten ist. Dies kann aber mit dem oben beschriebenen Gradientenformungsverfahren korrigiert werden. Die Schichtselektion wurde aufgrund der niedrigen thermischen Polarisierung nicht getestet. Diese Aufnahmen beweisen den erfolgreichen Aufbau des Tomographen. Die Bildgebung von hyperpolarisierten Substanzen im Niederfeld wird später in Kapitel 5.5.2 am Beispiel von $HP^{129}\text{Xe}$ beschrieben.

5. Methodik zum Lösen von HP Xenon in Flüssigkeiten

In diesem Kapitel wird die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte HP ^{129}Xe -Applikationseinheit vorgestellt. Sie setzt sich aus der HP ^{129}Xe -Kompressoreinheit und der Membraneinheit zusammen. Diese Einheiten ermöglichen eine bläschenfreie HP Xe-Applikation über ein Hohlfasermembranmodul in beliebige wässrige Flüssigkeiten (siehe Kap. 3). Dazu mussten einige Probleme bewältigt werden:

- Polarisationserhaltende Manipulation von geringen HP Xe Konzentrationen
- Möglichkeit HP Xenon mit Puffergasen zu mischen
- Vermeidung von magnetischen Materialien
- Aufbau muss sich in homogenem Haltefeld befinden
- Wandrelaxation des Speichervolumens sollte die Messzeit nicht signifikant beeinträchtigen
- Kontrolle des Gasdrucks und -flusses.

Die Kontrolle des Differenzdrucks zwischen Gas- und Flüssigphase ist essentiell für das bläschenfreie Lösen von HP Xenon. Denn übersteigt der Gasdruck den Druck auf der Flüssigkeitsseite, verdrängt das Gas die Flüssigkeit aus den Hohlfaserporen und es kommt zur Bläschenbildung (siehe Kap. 3.3). Um das Austreten des Gases zu vermeiden, muss der Differenzdruck konstant nahe Null gehalten werden.

Allerdings konnte für die Druck- und Flusskontrolle nicht auf industriell erhältliche Systemlösungen zurückgegriffen werden, da die Xenon berührenden Materialien solcher Systeme meist zu einer beschleunigten Depolarisation des HP Xenons führen. So sind viele Komponenten von Druckminderern magnetisch, was Magnetfeldgradienten hervorruft, oder weisen Oberflächeneigenschaften auf, die die Wandrelaxation begünstigen. Deshalb ist eine indirekte Manipulation des HP Xenons mit polarisationserhaltenden Materialien erforderlich. Das Kompressorprinzip erfüllt diese Bedingungen hinreichend. Demnach kann eine geringe HP Xe-Gasmenge durch Druckausgleich in ein großes Speichervolumen einer für diese Zwecke angepassten Kompressoreinheit gefüllt und anschließend kontrolliert komprimiert werden. Dieses Konzept löst das Probleme der gestellten indirekten Manipulation und es können verschiedene Materialien als Speichervolumen für

das HP Xe getestet werden. Außerdem ermöglicht diese Methode auch kleine HP Gasmengen von etwa 100 mbar·l, die mit dem verwendeten Xe-Polarisator innerhalb einer halben Stunde produziert werden können, mit hinnehmbaren Verlusten zu verarbeiten.

Ebenfalls ermöglicht dieser Aufbau das Mischen mit Puffergasen. Die Mischung des HP Xenons mit Puffergasen bietet zwei Vorteile: Zum einen erhöht das Puffergas die Gasmenge, die für das Experiment zur Verfügung steht. Zum anderen unterdrückt es die Bildung von Xe-Xe van-der-Waals-Molekülen und erhöht damit die Lebensdauer der Hyperpolarisation und ermöglicht somit lange Speicherzeiten des HP Xenons [38] (siehe Kap. 2.5).

Basierend auf dem Kompressorprinzip wurden zwei verschiedene Systeme zur indirekten Manipulation des HP Xenons entwickelt. In den nachfolgenden Abschnitten werden diese zwei Konzepte vorgestellt und ihr Speicherverhalten für HP Xenon verglichen. Des Weiteren werden alle Komponenten der Xe-Applikationseinheit diskutiert und die Polarisationsverluste innerhalb der Apparatur analysiert. Anhand dieser Ergebnisse wird ein Leitfaden vorgestellt, der die Polarsaitionsverluste bei den Transferprozessen in eine Flüssigkeit hinein minimiert und somit die maximale Xe-Magnetisierung in der Flüssigkeit gewährleistet. Der Erfolg des Konzepts wird schließlich an den ersten Xe Lösungsexperimenten in Wasser präsentiert. Im letzten Abschnitt werden noch einmal die wichtigsten Punkte des Leitfadens zusammengefasst.

5.1. HP ^{129}Xe -Kompressoreinheiten

Die entwickelten HP ^{129}Xe -Kompressoreinheiten sollen zur kontrollierten Manipulation von hyperpolarisierten Gasen verwendet werden. Jede Einheit setzt dabei sich aus dem Ventilsystem (Abb. 5.2), der Druckkontrolleinheit (Abb. 5.4) und dem HP ^{129}Xe -Kompressor zusammen. Das Ventilsystem und der Kompressor sitzen dabei in einem homogenen magnetischen Haltefeld.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche Konzepte für den HP ^{129}Xe -Kompressor entwickelt. Die Kompressoren unterscheiden sich hauptsächlich bezüglich der verwendeten Materialien zur Speicherung des HP Xenons. Das erste Konzept besteht aus einer Glaskugel mit einem flexiblen Gasprobenbeutel im Innern, der über eine Durchföhrung mit dem Ventilsystem verbunden ist. Durch Änderung des Drucks in der Glaskugel kann die Gasmenge im Gasbeutel variiert werden. Der zweite entworfene Kompressor besteht aus einem Glaszylinder mit einem O-Ring gedichteten Kolben im Innern, der den Glaszylinder in zwei Volumina unterteilt. Durch einen Druckgradienten zwischen den zwei Volumina kann der Kolben verschoben werden. Damit basieren beide Methoden auf dem

Verdrängungsprinzip, unterscheiden sich aber in ihren Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnissen und in ihrer Robustheit gegenüber hohen Druckdifferenzen, wie sich später zeigen wird. Die einzelnen Komponenten werden nun im Folgenden beschrieben.

5.1.1. Das Ventilsystem

Das Ventilsystem wird zum Umfüllen, zur Manipulation und räumlichen Einschränkung beim Transfer von HP ^{129}Xe verwendet. Eine schematische Darstellung des Systems ist in Abbildung 5.2 und die reale Umsetzung in Abbildung 5.1 gezeigt. Das Ventilsystem besteht aus sieben NBR O-Ring gedichteten Schraub-Glasventilen (Pyrex Glas), einem nicht magnetischen Piezodrucksensor und sieben KF-25-mm-Glasflanschen. Alle Komponenten sind über Pyrex Glaskapillare mit einem Innendurchmesser von 2,2 mm verbunden worden, um zum einen das Totvolumen gering zu halten und zum anderen eine hohe Fließgeschwindigkeit des Gases innerhalb der Leitungen zu gewährleisten. Damit soll eine kurze Aufenthaltszeit des HP Xenons im Ventilsystem erreicht werden, sodass die Verluste durch die Wandrelaxation aufgrund des großen Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses innerhalb der Leitung beim HP ^{129}Xe Transfer klein gehalten werden (siehe Kap. 2.5).

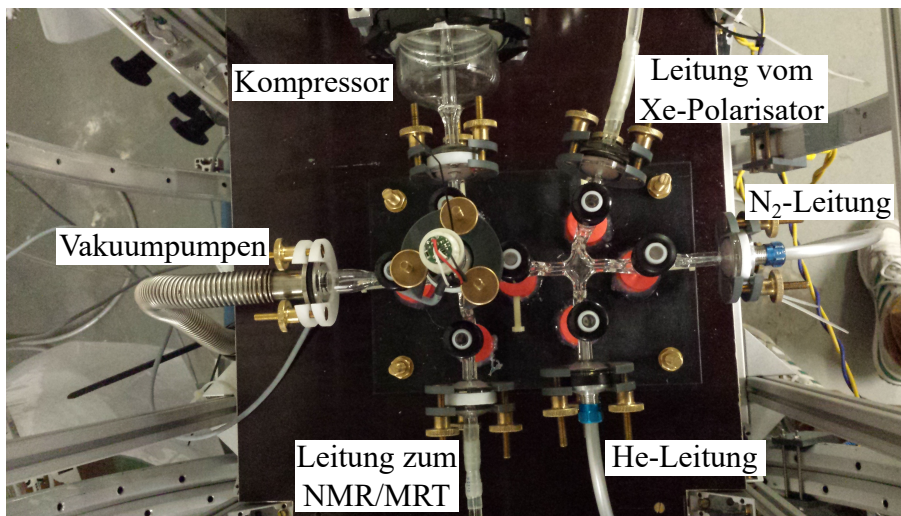


Abbildung 5.1.: Nahaufnahme des Ventilsystems: Das Ventilsystem besteht aus sieben Schraub-Glasventilen gedichtet mit NBR O-Ringen. Als Ausgänge dienen sieben KF-25-mm-Glasflansche. Alle Komponenten sind über Glaskapillare (2,2 mm Innendurchmesser) verbunden, um das Totvolumen zu verringern. Die Glaskonstruktion ist auf einer in Höhe und Winkel verstellbaren Plattform befestigt, um bei der Montage auftretende Spannungen im Glas zu vermeiden.

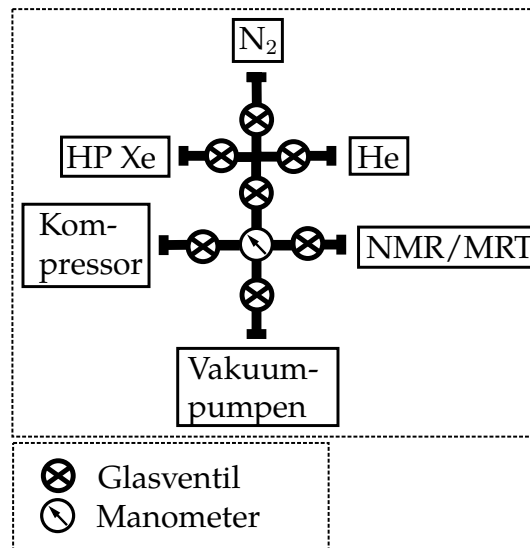


Abbildung 5.2.: Skizze des Ventilsystems: Dargestellt ist das Ventilsystem, das zur Abfüllung, Manipulation und zum kontrollierten Transfer von HP Xenon zum Spektrometer (NMR/MRT) verwendet wird. Dazu wird eine Speicherzelle mit HP Xenon oder der Polarisator direkt an den HP Xe Flansch angeschlossen. Das restliche Volumen wird evakuiert. Nun wird das HP Xenon durch Druckausgleich in den Kompressor geleitet. Die nicht zum Transfer benötigten Ventile werden zuvor geschlossen. Mit Hilfe der Heliumleitung (He Flansch) kann die Gasmenge im Kompressor variiert und ein aus Druckmessungen berechenbares Mischverhältnis zwischen Helium (^4He) und HP Xenon eingestellt werden. Die Stickstoffzuleitung (N_2 Flansch) wird zum Spülen bzw. Reinigen der Transferleitung zum Spektrometer und des Messvolumens verwendet, um Verunreinigungen durch (paramagnetischen) Sauerstoff zu minimieren.

Der keramische Drucksensor ME705 der Firma AMSYS GmbH & Co. KG dient zur ständigen Kontrolle des Druckes innerhalb des Systems und ist für einen Bereich von 0 bis 2 bar einsetzbar. Dazu nutzt dieser den Piezoeffekt, um eine mechanische in eine elektrische Spannung zu übersetzen.

An die Flansche des Ventilsystems können verschiedene Elemente, z.B. zum Transfer von HP ^{129}Xe von der Speicherzelle in den Kompressor oder zur Beimischung von Puffergasen, angeschlossen werden. So sind im Betrieb die Flansche mit Helium, Stickstoff, der HP Xe-Speicherzelle/Xe-Polarisator, dem ^{129}Xe -Kompressor, dem Vakuumsystem und Messvolumen im NMR/MRT verbunden, wie in Abb. 5.2 gezeigt. Die in den Experimenten verwendete HP-Xe Speicherzelle besteht aus GE180 Glas und hat ein Volumen von circa 450 ml.

Das Vakuumsystem besteht aus einer Drehschieberpumpe und einer Turbopumpe der Firma PFEIFFER GmbH. Erstere dient als Vorpumpe. Mit diesem Vakuumpumpen wird ein Druck von mindestens $\sim 10^{-3}$ mbar in der gesamten Kompressoreinheit erreicht. Damit ergibt sich eine Relaxationszeit bedingt durch Sauerstoff-

verunreinigungen von $T_1^{O_2} \approx 800$ h bei 300 K (siehe Gl. 2.62). Somit kann dieser Relaxationsmechanismus vernachlässigt werden.

Die Puffergase werden für verschiedene Zwecke verwendet. So kann durch Hinzufügen von Helium (^4He) zum HP Xenon im Speichervolumen des Kompressors die verwendbare Gasmenge und damit die Experimentierdauer erhöht werden. Zusätzlich unterdrückt, wie schon oben erwähnt, das beigemischte Puffergas die Bildung von Xe-Xe van-der-Waals-Molekülen und verlängert somit die T_1 -Zeit im jeweiligen Speichervolumen (siehe Gl. 2.58). Helium weist zwar eine kleinere Zerstörungsrate $r_{He} = 0,25 \pm 0,08$ [37] als z.B. CO_2 ($r_{\text{CO}_2} = 1,4 \pm 0,22$) oder N_2 ($r_{\text{N}_2} = 0,46 \pm 0,05$) [38] auf, aber dafür ist Helium in Flüssigkeiten quasi nicht lösbar und ist deshalb für medizinische Anwendungen als Puffergas unbedenklich. Das Puffergas Stickstoff (N_2) wird zur Reinigung der Transferleitung zum Messvolumen und des Messvolumens selbst von Sauerstoff verwendet. Dies könnte durch Evakuieren dieser Leitung ebenso erreicht werden. Ist aber die Transferleitung direkt mit der flüssigkeitsgefüllten Membraneinheit verbunden, so ist eine Evakuierung nicht möglich, da die Flüssigkeit über die Membran ausdampfen würde.

5.1.2. Gasbeutel-Kompressor

Der Gasbeutel-Kompressor besteht aus einer Glaskugel mit einem Volumen von sechs Litern. Im Inneren befindet sich ein flexibler Gasbeutel, der über eine Durchführung aus der Kugel heraus direkt mit dem Ventilsystem verbunden ist. Damit stellt die Glaskugel eine eigene Atmosphäre für den Gasbeutel bereit. In Abbildung 5.3 ist die Funktionsweise des Kompressors skizziert. Man sieht: Wird die Glaskugel evakuiert, wird das HP Xenon aus der Speicherzelle heraus und in den Gasbeutel hineingesogen. Durch Erhöhung des Drucks innerhalb der Glaskugel kann das HP Xenon wieder kontrolliert aus dem Gasbeutel verdrängt werden. Dies setzt eine gewisse Flexibilität des Beutels voraus. Da das HP Xenon für die Dauer des Experiments in dem Gasbeutel gespeichert sein wird, sollte der vollständig gefüllte Beutel eine T_1 -Zeit von etwa 2 h für pures Xenon aufweisen. Dabei ist die Wandrelaxation des flexiblen Beutels der limitierende Faktor. Sie skaliert zum einen mit dem Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis und zum anderen mit der Relaxivität η des verwendeten Materials (siehe Gl. 2.59). Ein geeignetes Speichervolumen wäre somit ein flexibler Gasbeutel dessen Oberfläche mit dem Volumen wächst und schrumpft. Deshalb wurde als erster Kandidat ein handelsüblicher Luftballon bezüglich seines Relaxationsverhaltens untersucht. Allerdings konnte innerhalb des Luftballons nur eine Relaxationszeit von ca. 30 min gemessen werden. Aufgrund des weichen Gummis können die Xe-Atome tief in die Oberfläche des Luftballons diffundieren. Damit „sieht“ das HP Xenon eine riesige mikroskopische Oberfläche und relaxiert sehr schnell. Aus diesem Grund mussten alle weichen Polymere als Speichermaterial für HP Xe ausgeschlossen werden.

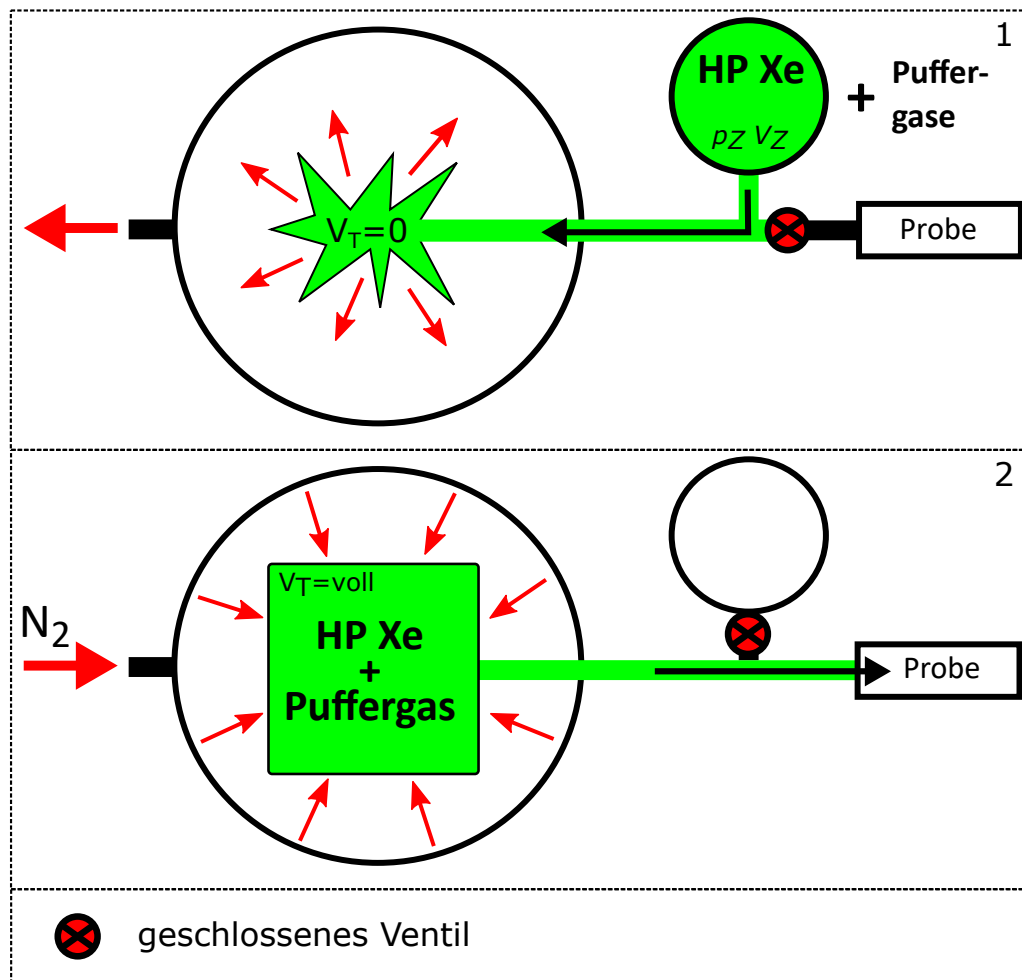


Abbildung 5.3.: Schematische Darstellung der Befüllung des Gasbeutels mit HP Xenon durch Druckausgleich und anschließendem kontrollierten Auslassen des HP Xe aus dem Gasbeutel. Das Ventilsystem wurde zur Vereinfachung weggelassen. Wird die Speicherzelle mit HP Xe direkt mit dem Gasbeutel innerhalb der Glaskugel verbunden, kann durch Evakuierung der Kugel das HP Xe aus der Speicherzelle in den Gasbeutel "gesaugt" werden bis der Gasbeutel vollständig gefüllt ist. Das Ventil zum Messvolumen (Probe) ist dabei geschlossen. Anschließend wird das Ventil zur Probe geöffnet. Strömt nun ein Verdrängungsgas kontrolliert in die Glaskugel, wird das HP Xe innerhalb des Gasbeutels verdrängt und fließt mit bekanntem Volumenstrom ins Messvolumen.

Das beste Speicherverhalten hat ein Beutel aus Polyvinylfluorid gezeigt. Dieses Material ist eine starre, haltbare und chemisch inerte Folie der Firma DuPontTM, das unter dem Warennamen TEDLAR[®] vertrieben wird. Möller et al. konnten innerhalb eines solchen Tedlar-Folien-Beutels (Volumen: 350 ml) eine T_1 -Zeit von $2,55 \pm 0,22$ h für pures Xenon nachweisen [58]. Aufgrund des starren Materials weist ein solcher Tedlar-Folien-Beutel nicht die gleiche Flexibilität wie ein Luftballon auf. Beim Entleeren des Beutels faltet dieser sich zwar zusammen, aber die Oberfläche schrumpft dabei nicht-proportional mit dem Volumen. Sie kann viel mehr als konstant angenommen werden. Daraus ergibt sich ein spezielles Relaxationsverhalten der longitudinalen Xenon-Magnetisierung M_z während des Entleerens des Beutels, das nun hergeleitet werden soll.

Zur Vereinfachung werden alle Relaxationszeiten (T_1^{sr} , T_1^{vdW} , $T_1^{O_2}$, T_1^{dB}) bis auf die Wandrelaxation T_1^{Wand} zu einer Zeit T_1^b zusammengefasst:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_1^b} + \frac{1}{T_1^{Wand}} \quad (5.1)$$

Die Wandrelaxation ist aus Gleichung 2.59 bekannt. Zur Modellierung von T_1^{Wand} in einem sich zusammenfaltenden Tedlar-Folien-Beutel wird angenommen, dass die Oberfläche S_T des Gasbeutels konstant bleibt, während das Anfangsvolumen V_0 mit dem ausströmenden Gas aus dem Beutel abnimmt. Das Gas fließt dabei mit dem Volumenstrom \dot{V} in der Zeit $t < V_0/\dot{V}$ aus dem Tedlar-Beutel. Damit ergibt sich für das Volumen als Funktion der Zeit:

$$V(t) = \max[V_0 - \dot{V}t, 0] \quad (5.2)$$

Zur Beschreibung der zeitlichen Entwicklung der longitudinalen Xe-Magnetisierung innerhalb des Reservoirs wird die folgende Bloch-Gleichung herangezogen.

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (5.3)$$

Die Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht M_0 kann für HP Gase vernachlässigt werden, da $M_z \gg M_0$. Werden alle Bedingungen und Gleichung kombiniert, erhält man folgende Bloch-Gleichung:

$$\frac{dM_z}{dt} \approx -\frac{M_z}{T_1^b} - \frac{S_T \eta M_z}{V_0 - \dot{V}t} \quad \text{mit } t < \frac{V_0}{\dot{V}} \quad (5.4)$$

Separation der Variablen und Integration über diese führt zu folgendem Ergebnis:

$$M_z(t) = M_{z,0} \exp\left(-\frac{t}{T_1^b}\right) \cdot \left(\frac{V_0 - \dot{V}t}{V_0}\right)^{S_T \eta / \dot{V}} \quad (5.5)$$

Diese Gleichung separiert die Wandrelaxation und ermöglicht somit die Modellierung des Relaxationsverhaltens eines zusammenfallenden Gasbeutels. Darauf wird im späteren Vergleich der Konzepte noch einmal Bezug genommen.

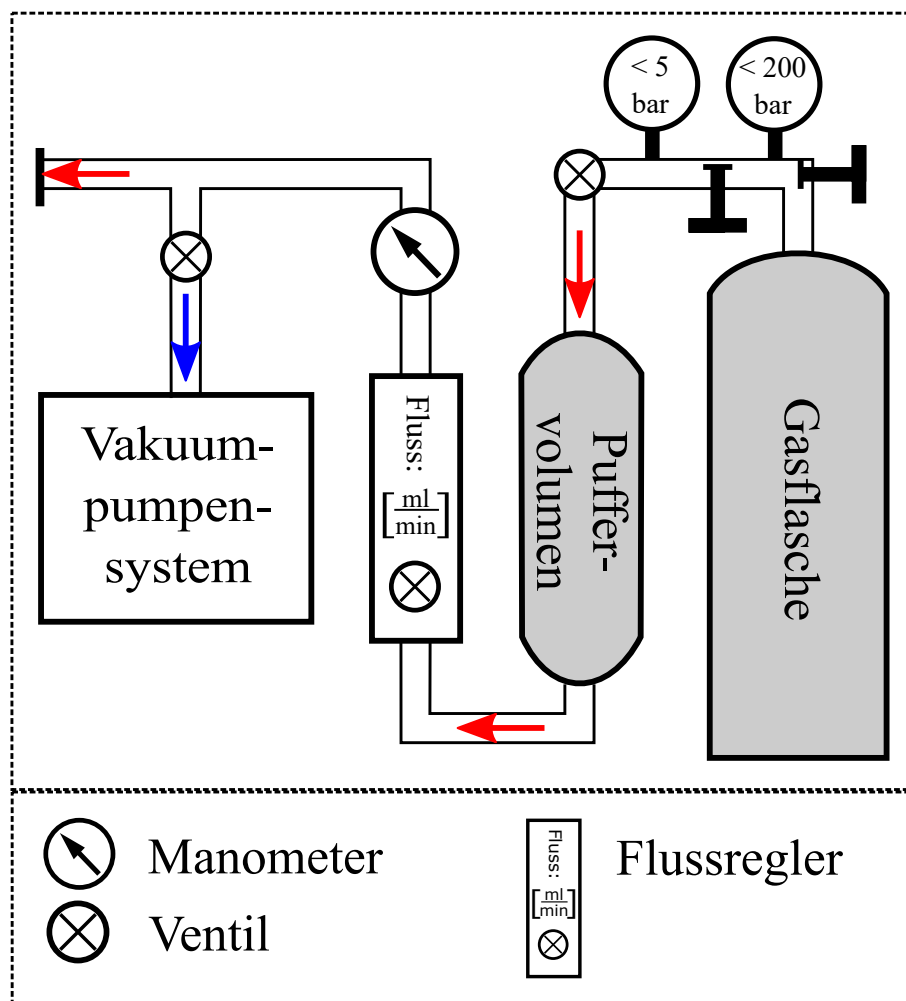


Abbildung 5.4.: Schematische Darstellung der Druckkontrolleinheit: Die Einheit setzt sich zusammen aus einer Gasflasche, einem Druckregler (bis 5 bar), einem 750 ml Puffervolumen, mehreren Manometern, einem präzisen Volumenstromregler (MASS-VIEW FLOW REGULATOR, MV-301, BRONKHORST™) und dem Vakuumpumpensystem (Drehschieber- und Turbopumpe). Das Gas der Gasflasche wird als Verdrängungsmedium genutzt und kann ebenso durch Druckluft ersetzt werden. Die Gasflasche ist direkt mit dem Druckregler verbunden. Das Puffervolumen (750 ml) befindet sich zwischen dem Druck- und Volumenstromregler. Dieses soll mögliche Schwankungen im Druck und damit im Volumenstrom unterbinden, sodass der Gasfluss aus dem Folienbeutel heraus konstant bleibt. Das Vakuumpumpensystem dient dazu den Druck innerhalb der Glaskugel so zu manipulieren, dass der Gasbeutel mit HP Xenon befüllt werden kann. An den Flansch am Ausgang (links oben im Bild) wird der HP Xe-Kompressor angeschlossen.

Für den experimentellen Aufbau wird ein Tedlar-Gasprobenbeutel mit einem Füllvolumen von 1,6 l eingesetzt. Dieser weist eine Oberfläche von $S_T = 2 \cdot (18,5 \cdot 21,7) \text{ cm}^2 = 802,9 \text{ cm}^2$ bei einer Folienstärke von circa $50 \mu\text{m}$ auf.

Zur Abfüllung und zum späteren kontrollierten Ausfluss des HP Gases aus dem Gasbeutel muss der Druck innerhalb der Glaskugel geregelt werden. Dies geschieht über die Druckkontrolleinheit, die an der Rückseite der Glaskugel über einen 25 mm KF Flansch angeschlossen ist (siehe Abb. 5.4). Die Einheit besteht aus einer Gasflasche, einem Druckregler (bis 5 bar), einem Puffervolumen, mehreren Manometern, einem präzisen Volumenstromregler (MASS-VIEW FLOW REGULATOR, MV-301, BRONKHORST™) und dem Vakuumpumpensystem (Drehschieber- und Turbopumpe) (siehe Abb. 5.4). Das Gas in der Gasflasche dient als Verdrängungsmedium und kann auch durch Druckluft ersetzt werden. Die Gasflasche ist direkt mit dem Druckregler verbunden. Das Puffervolumen (750 ml) befindet sich zwischen dem Druck- und Volumenstromregler. Dieses soll mögliche Schwankungen im Druck und damit im Volumenstrom unterbinden, sodass der Gasfluss aus dem Folienbeutel heraus konstant bleibt. Mit Hilfe des Vakuumpumpensystems kann die Glaskugel evakuiert werden und ermöglicht damit die Befüllung des Gasbeutels mit HP Xenon.

Der Gastransfer des HP Xenons von der Speicherzelle in den Gasbeutel sollte, um die Relaxationsverluste beim Passieren des Ventilsystems gering zu halten, schnellst möglich ablaufen. Dies kann durch einen instantanen Druckausgleich zwischen HP Xe-Speicherzelle und Gasbeutel realisiert werden. Dazu wird der Gasbeutel und die Glaskugel zunächst evakuiert. Öffnet man nun die Ventile zwischen HP Xe-Speicherzelle und Folienbeutel strömt das Gas instantan in den Gasbeutel bis der Beutel vollständig gefüllt und damit ein Druckausgleich erreicht ist. Allerdings zeigt ein solcher Tedlar-Folienbeutel nur eine geringe Druckresistenz von ca. 100 mbar zwischen innen und außen. D.h. übersteigt der Druck innerhalb des Beutels den Druck außerhalb, platzt dieser an den Nahtstellen auf. Um dies zu vermeiden, muss der Glaskugeldruck vor der Befüllung des Beutels aus den bekannten Drücken und Volumina des Systems nach dem Gesetz von Boyle-Mariotte berechnet und eingestellt werden.

Der Glaskugeldruck $p_{K,v}$, vor dem Druckausgleich mit der Speicherzelle, sollte so eingestellt werden, dass nach Druckausgleich der Tedlar-Folienbeutel direkt gefüllt ist. Zur Herleitung von $p_{K,v}$ in Abhängigkeit der Volumina und dem anfänglichen Druck in der Speicherzelle p_Z soll, in ausreichender Näherung, die ideale Gasgleichung herangezogen werden. Dazu ist in Abbildung 5.5 der Druckausgleich schematisch dargestellt und für die Herleitung benötigten Parameter den entsprechenden Volumina zugeordnet. Im ersten Bild ist die Verbindung zwischen Gasbeutel-Kompressor (links) und Speicherzelle (rechts) unterbrochen. Gasbeutel und Totvolumen V_{tot} sind evakuiert. D.h. vernachlässigt man die Tedlar-Folie als Volumen, entspricht $V_{K,v}$ dem gesamten Glaskugelvolumen. Nach dem Öffnen des Ventils geht das System in einen Gleichgewichtszustand über. Beim Erreichen

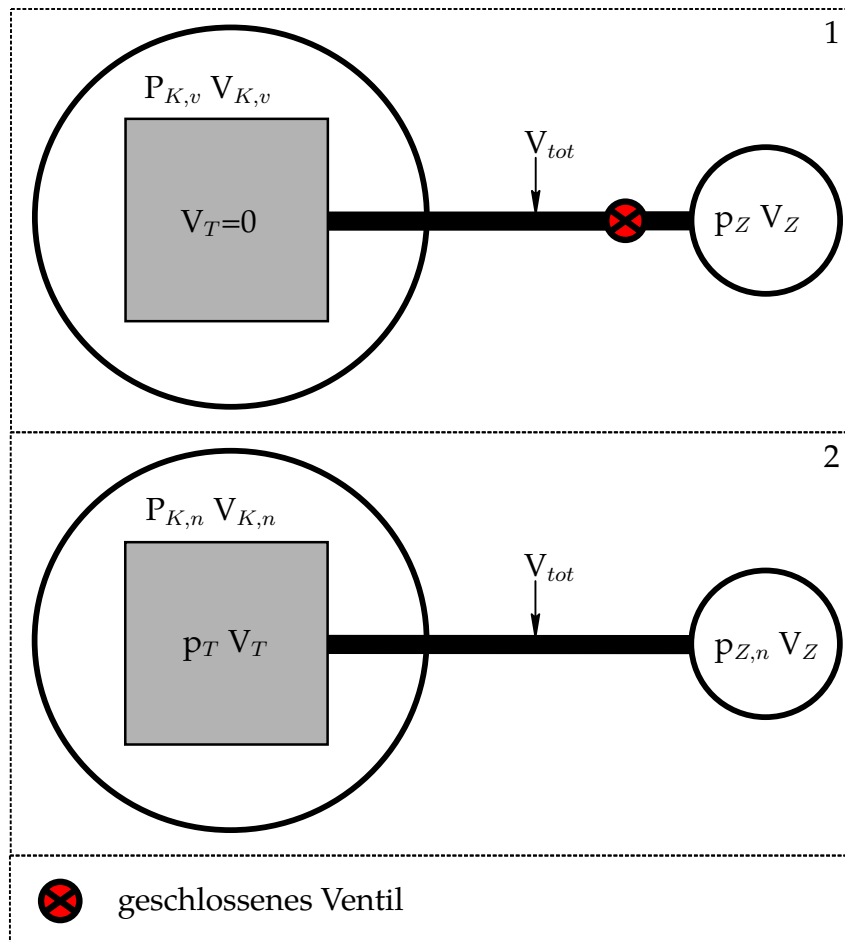


Abbildung 5.5.: Schematische Darstellung des Kompressorsystems zur Nomenklaturdefinition für die Druckberechnung in der Glaskugel. Links Glaskolben mit Tedlar-Bag, rechts HP Xe Speicherzelle. 1: Ventil ist geschlossen. Das HP Xe ist in einer Glaszelle mit Volumen V_Z und Druck p_Z gespeichert. Die linke Seite vom Ventil aus ist evakuiert, d.h. das Tedlar-Bag-Volumen ist $V_T = 0$. Der einzustellende Kolbendruck $p_{K,v}$ vor dem Druckausgleich soll so berechnet werden, dass das Tedlar-Bag nach Öffnen des Ventils direkt vollständig gefüllt wird. $V_{K,v}$ entspricht dem leeren Glaskugelvolumen. 2: Das Ventil wird geöffnet und das Tedlar-Bag füllt sich bis zum Druckausgleich, dabei sollte das Tedlar-Bag-Volumen auf V_T ansteigen. Durch die Volumenzunahme des Tedlar-Bags steigt der Kolbendruck durch das endliche Kolbenvolumen auf $p_{K,n}$ an. Nach dem Druckausgleich sind alle Drücke gleich groß.

dieses Zustands soll das Tedlar-Bag vollständig gefüllt sein und das Volumen V_T einnehmen. Folgende Gleichung ergibt sich für den Gleichgewichtszustand:

$$p_Z V_Z = p_{Z,n} V_Z + p_{tot} V_{tot} + p_T V_T \quad (5.6)$$

Da nach dem Druckausgleich alle Drücke gleich groß sein sollten, gilt:

$$p_{K,n} = p_T = p_{tot} = p_{Z,n} \quad (5.7)$$

Damit kann man den Kompressordruck $p_{K,n}$ im Gleichgewicht durch Einsetzen und Umformen berechnen.

$$p_{K,n} = p_Z \cdot \frac{V_Z}{V_T + V_Z + V_{tot}} \quad (5.8)$$

Um nun den Kompressordruck $p_{K,v}$ vor dem Druckausgleich zu bestimmen, betrachtet man die Druckänderung im abgeschlossenen Glaskolben vor und nach dem Gleichgewichtszustand. Das Produkt aus Druck und Volumen muss dabei erhalten bleiben.

$$\begin{aligned} p_{K,v} V_{K,v} &= p_{K,n} V_{K,n} \\ p_{K,v} V_{K,v} &= p_{K,n} \cdot (V_K - V_T) \\ p_{K,v} &= p_Z \cdot \frac{V_Z}{V_T + V_Z + V_{tot}} \cdot \frac{V_{K,v} - V_T}{V_{K,v}} \end{aligned} \quad (5.9)$$

Mit dieser Gleichung kann nun der Glaskugeldruck für eine instantane Befüllung berechnet und eingestellt werden.

Nach der Befüllung des Tedlar-Folienbeutels wird das Ventil zu diesem geschlossen und der Glaskugeldruck kann auf den gewünschten Arbeitsdruck p_A gebracht werden. Dabei minimiert sich das Volumen des Gasbeutels auf $V_{T,A}$. Dieses kann wiederum mit dem Gesetz von Boyle-Mariotte über den Druck des befüllten Gasprobenbeutels $p_{K,n}$ und dem dabei erreichten Volumen des Beutels V_T angenähert werden:

$$\begin{aligned} V_{T,A} &= \frac{p_{K,n}}{p_A} V_T \\ &= \frac{p_Z}{p_A} V_Z - \frac{p_{K,n}}{p_A} (V_Z + V_{tot}) \end{aligned} \quad (5.10)$$

Die letzte Gleichung erhält man durch Umformen und Einsetzen von Gl. 5.8 nach V_T . Ist $V_T > V_{T,A}$ bei dem entsprechenden Arbeitsdruck p_A , kann das Restvolumen ($V_T - V_{T,A}$) des Gasbeutels mit Puffergas, wie z.B. Helium, weiter befüllt werden. Da diese Einheit zum Lösen von HP Xenon in Flüssigkeiten eingesetzt werden soll, wird in allen Lösungsexperimenten der Arbeitsdruck bei 1 atm gehalten.

Nach gelungener Präparation des Kompressors, können die Ventile zwischen Gasbeutel und Messvolumen nun geöffnet werden. Als nächstes wird über die

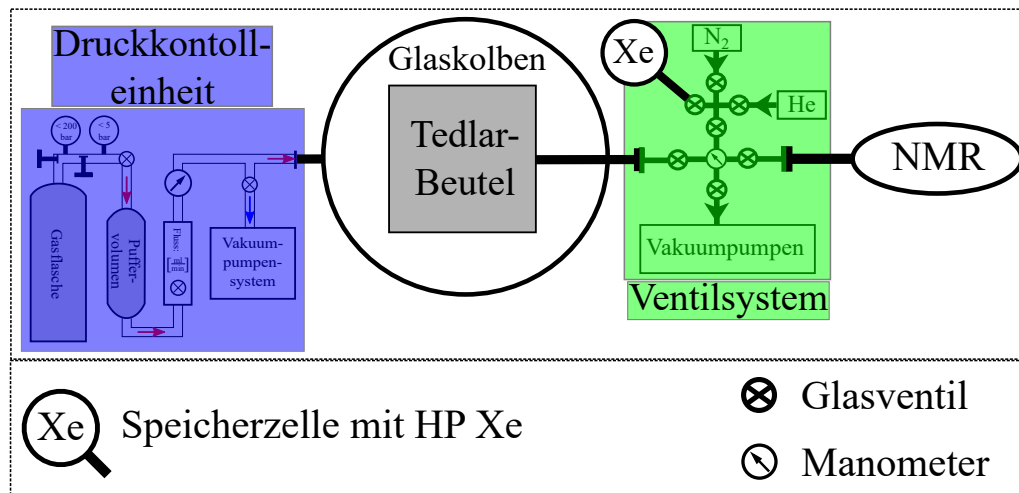


Abbildung 5.6.: Skizze der HP ^{129}Xe -Kompressoreinheit bestehend aus Gasbeutelkompressor (Glaskolben und Tedlar-Bag), Druckkontroll-einheit, der HP ^{129}Xe -Speicherzelle (GE180-Glas, [38]) und dem Ventilsystem (rechts). Durch Druckkontrolle innerhalb der Glaskugel kann der Gasbeutel mit dem HP Xenon aus der Speicherzelle befüllt und mit Puffergasen gemischt werden. Nach Präparation des Gasbeutels kann der Druck im Glaskolben auf Atmosphäre gebracht und die Ventile zum Messvolumen im NMR/MRT geöffnet werden. Wird nun der Fluss in die Glaskugel hinein über die Druckkontroll-einheit auf einen bestimmten Wert eingestellt, verdrängt das eintretende Gas das Tedlar-Beutelvolumen und die HP Xe-Puffergas-Mischung fließt kontrolliert in das Messvolumen.

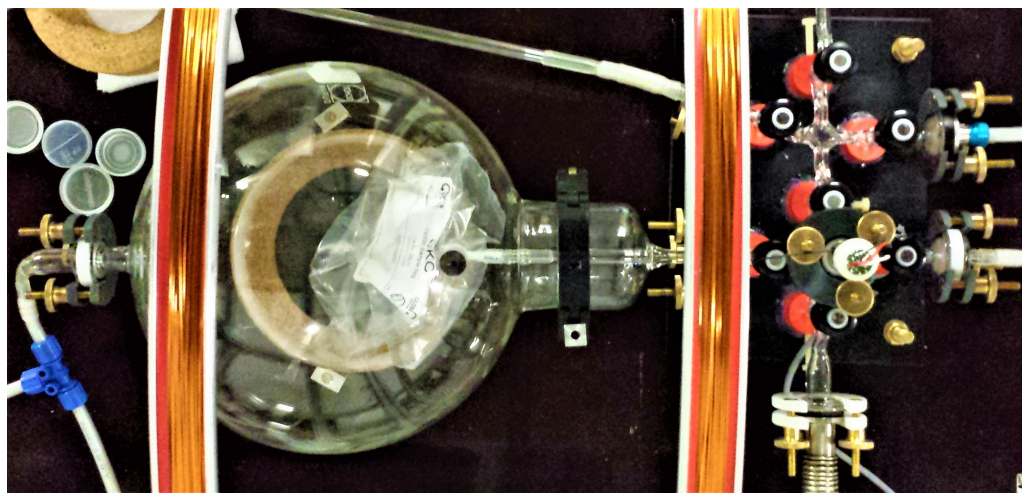


Abbildung 5.7.: Foto der HP ^{129}Xe -Gasbeutel-Kompressoreinheit: Rechts im Bild der Gasbeutel-Kompressor und links das Ventilsystem zur Abfüllung und Manipulation. Der Kompressor besteht aus einem sechs Liter Glaskolben und einem 1,6l großen Tedlar-Folienbeutel, der über eine Durchführung aus der Glaskugel heraus mit dem Ventilsystem verbunden ist.

Druckkontrolleinheit der Volumenstrom des Verdrängungsgases in die Glaskugel hinein eingestellt. Der Ausgang des Messvolumens/Membranmoduls wurde in allen Experimenten mit einem Rückschlagventil zur Atmosphäre hin gesichert. Dies verhindert zum einen, dass Sauerstoff von der Atmosphäre in das Messvolumen/Membranmodul eintreten kann und ermöglicht zum anderen, dass das HP Gasgemisch ungehindert das Messvolumen/Membranmodul durchströmen kann. Durch das nun eintretende Verdrängungsgas erhöht sich kurzzeitig der Druck innerhalb der Glaskugel. Dieser Druckanstieg wird durch eine Reduktion des Gasbeutelvolumens wieder ausgeglichen, da das gespeicherte HP Gasgemisch zur Atmosphäre ausströmt. Da die Druckänderungen sehr klein sind, kann man annehmen, dass das einströmende Verdrängungsgas gleich dem ausströmenden HP Xe-⁴He-Gasgemisches ist. Damit sind die Volumenströme des verdrängenden Gases und des HP Xe-Puffergas-Gemisches am Ausgang des Messvolumens/Membranmoduls gleich groß:

$$\dot{V}_{N_2/Luft} = \dot{V}_{Xe-Puffergas} \quad (5.11)$$

In Abbildung 5.6 und Abbildung 5.7 sind Skizze und reale Umsetzung der HP Xe-Applikationseinheit (mit Gasbeutel-Kompressor) gegenübergestellt.

5.1.3. PneuTrieb-Kompressor: Pneumatisch betriebener Kolbenkompressor

Der pneumatisch betriebene Kolbenkompressor (im Folgenden als PneuTrieb-Kompressor abgekürzt) besteht aus einem 25 cm langen Duran[®] Glasrohr mit einem Innendurchmesser von $(100,0 \pm 0,05)$ mm (siehe Abb. 5.8). Zur Teilung des Glasrohrs in zwei Volumina wurde ein O-Ring gedichteter, 5 cm langer Rundkolben (Durchmesser: 99,8 mm) verwendet. Dieser kann durch Druckänderung hin- und hergefahren werden. Es wurden verschiedene Kolben entwickelt und getestet. Als Beispiel wird hier ein Kolben aus Aluminium (siehe Abb. 5.9) vorgestellt. Dieser setzt sich aus einer Dichtungsscheibe, vier Abstandshaltern und einem Positionsring zusammen. Dieses Design reduziert das Kolbengewicht und ermöglicht eine variable Kolbenlänge. Die Dichtungsscheibe weist eine 6 mm breite Nut auf. Diese Nut dient zur Positionierung eines Dichtrings (NBR O-Ring, Shore 70, $(88,27 \times 5,33)$ mm). Damit bildet die Dichtungsscheibe eine geschlossene Fläche innerhalb des Glasrohrs und separiert dieses in zwei Volumina. Der Positionsring wird ebenfalls über einen NBR O-Ring im Glasrohr zentriert. Dabei soll dieser ein Verkippen der Dichtungsscheibe verhindern und hält die Scheibe damit in senkrechter Position zur Glasrohrinnenfläche.

Die Enden des Glasrohrs werden mit zwei 1 cm dicken Glasdeckeln verschlossen. Diese werden mit NBR Flachdichtungen abgedichtet und mit Schraubklemmen an die Rohrenden angepresst. An den Verschlussplatten befinden sich unterschiedliche Anschlüsse. Die vordere Platte weist einen einzelnen Gasanschluss auf, der

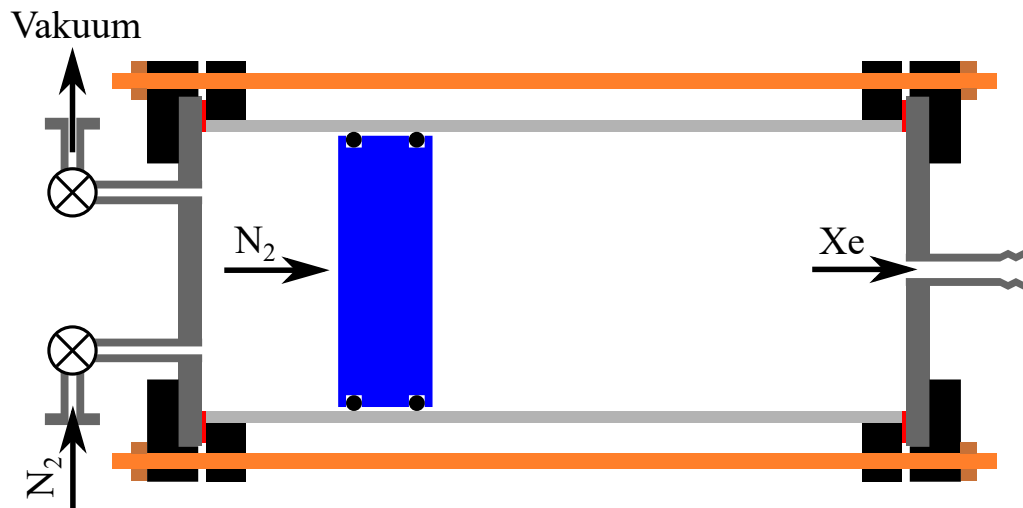


Abbildung 5.8.: Schematische Darstellung des pneumatisch betriebenen Glasrohr-Kompressors. Der Kompressor besteht aus einem KPG[®] Glasrohr (hellgrau, Innendurchmesser: 100 mm, Wandstärke: 5 mm, Länge: 250 mm), einem Rundkolben (blau, Länge: 50 mm, gedichtet über zwei O-Ringe (schwarz)) und zwei runden 1-cm dicken Glasdeckeln (dunkelgrau), die über Flachdichtungen (rot) und eine Klemmverschraubung (Gewindestangen (orange) und PVC Halter (schwarz)) an das Glasrohr angepresst werden. Der linke Deckel weist zwei Ventile zur Druckmanipulation und der rechte eine Olive zur Gasdurchführung auf. KPG[®] Glasrohre weisen eine sehr hohe Genauigkeit im Innendurchmessers auf. Der Kolben wird pneumatisch bewegt, d.h. das einströmende Verdrängungsgas (N_2) baut über den Druck eine Kraft auf die Querschnittsfläche des Kolbens auf und versetzt diesen in Bewegung. Ist der Anpressdruck der Kolbendichtungen klein, so entspricht der Stickstoff-Volumenstrom \dot{V}_{N_2} dem HP Xe - 4He -Volumenstrom $\dot{V}_{Xe/He}$.

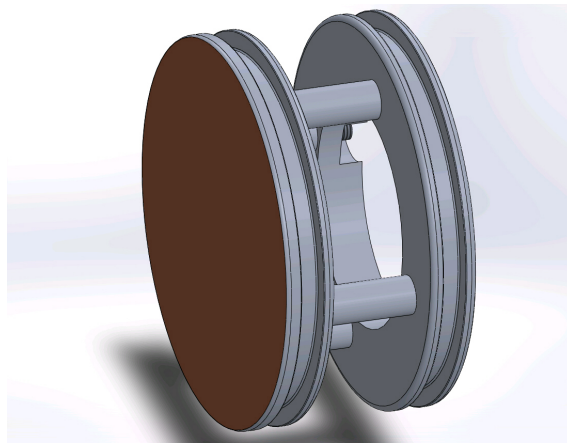


Abbildung 5.9.: Aluminium Kolben des PneuTrieb-Kompressors: Der Kolben besteht aus sechs Elementen; der Dichtungsscheibe, vier Abstandshaltern und dem Positionsring. Die Dichtungsscheibe weist eine 6 mm breite Nut auf, die zur Positionierung eines Dichtrings dient. Zusammen mit diesem bildet sie eine geschlossene Fläche innerhalb des Glasrohrs und separiert dieses in zwei Volumina. Die Abstandhalter sind in der Dichtungsscheibe fest verschraubt. Der Positionsring wird über die Abstandhalter geschoben und mit Muttern fixiert. Dieser Ring verhindert ein Verkippen der Dichtungsscheibe und hält damit ihre zum Glasrohr senkrechte Position. Der Positionsring wird ebenfalls über einen Dichtring im Glasrohr zentriert. Auf der Vorderseite der Dichtungsscheibe ist eine sauerstofffreie Kupferplatte verklebt. Diese kann aber durch ein beliebiges Material ersetzt werden.

zur Befüllung des Zylindervolumens mit HP ¹²⁹Xe und Puffergasen sowie zum darauffolgenden kontrollierten Ausströmen des Gasgemisches dient. Der Druck innerhalb des abgeschlossenen Glaszylinders wird über die Druckkontrolleinheit (siehe Abb. 5.4), die an die Ausgänge der hinteren Platte angeschlossen ist, gesteuert. Hierbei wird als Verdrängungsmedium Stickstoff verwendet. Dies soll die Verunreinigung mit paramagnetischen Gasen aufgrund von Lecks, die beim Verschieben des Kolbens auftreten können, verhindern.

Die Abfüllung von Gasen stellt sich als sehr einfach dar, da aufgrund der Druckresistenz aller Komponenten keine vorherige Druckeinstellung im Kompressor vorgenommen werden muss. Das System wird dazu wie der Gasbeutel-Flussregler an das Ventilsystem angeschlossen. Die Stickstoffseite wird zuerst evakuiert, sodass der Kolben bis zum Anschlag auf der linken Seite gleitet. Erst dann wird die Xenonseite evakuiert. Dies garantiert, dass das gesamte zur Verfügung stehende Zylindervolumen von $\pi \cdot (5 \text{ cm})^2 \cdot (25 - 5) \text{ cm} \approx 1570 \text{ ml}$ für den Gastransfer genutzt werden kann und verhindert außerdem ein unkontrolliertes Anschlagen des Kolbens an den Glasdeckel. Nach Evakuierung des gesamten Systems kann das HP Xenon von der Speicherzelle oder direkt vom Polarisator in den Glaszylinder gefüllt werden. Letzteres umgeht die verlustreiche Zwischenbefüllung der Speicherzelle und damit wird ein höherer Polarisationsgrad im Speichervolumen

des Kompressors erreicht. Anschließend können Puffergase, wie Helium, zum HP Xenon in den Glaszylinder hinzu gefüllt werden. Dabei kann der Anteil durch eine direkte Druckmessung sehr genau kontrolliert werden. Die Gasanteile können aus den Partialdrücken berechnet werden:

$$x_{Xe} = \frac{p_{Xe}}{p_{Xe} + p_{He}}, \quad x_{He} = \frac{p_{He}}{p_{Xe} + p_{He}} \quad (5.12)$$

Die Bewegung des Kolbens wird über eine Druckdifferenz zwischen dem linken und rechten Volumen innerhalb des Glaszylinders erreicht. D.h. der Druck Δp , der auf die Kolbenfläche A wirkt, erzeugt eine Kraft $F_{\Delta p} = \Delta p \cdot A$. Übersteigt diese Kraft die Haftung der Dichtringe am Glas, beginnt der Kolben zu gleiten. Um den Kolben in Bewegung zu halten, muss die Kraft $F_{\Delta p}$ gleich der Gleitreibungskraft sein. Damit ein gleichmäßiger Übergang vom Haften ins Gleiten erfolgt, sollte die Haftreibung möglichst gleich der Gleitreibung sein. Die Druckdifferenz Δp und damit der Kolbenvorschub wird durch einen kontinuierlichen Volumenzustrom von N_2 über die Druckkontrolleinheit (Abb. 5.4) konstant gehalten. Durch Variation des N_2 -Volumenstroms \dot{V}_{N_2} kann dann auch der Volumenstrom $\dot{V}_{Xe/He}$ der HP Xe-⁴He-Mischung aus dem Kompressor heraus kontrolliert werden. Dabei muss der Differenzdruck zwischen linker und rechter Seite nicht berücksichtigt werden, da dieser zur Überwindung der Haftreibung aufgebracht werden muss. Denn die Haftreibungskraft und die durch den Differenzdruck erzeugte Kraft $F_{\Delta p}$ heben sich gegenseitig auf.

Das Relaxationsverhalten dieses Kompressorsystems wird ebenfalls von der Wandrelaxation dominiert. Während des Ausströmens des HP Gases aus dem Kompressor, nimmt allerdings die Oberfläche des Glasrohrs mit dem Vorschub des Kolbens ab. Damit ändert sich sowohl die Oberfläche $S_P(t)$ als auch das Volumen $V(t)$ mit dem Volumenstrom \dot{V} über die Zeit. Dies ist einer der Unterschiede zum Gasbeutel-Kompressor, bei dem die Oberfläche über die Fließzeit konstant bleibt (siehe Kap. 5.1.2).

$$\begin{aligned} S_P(t) &= S_{0,P} - \frac{2\dot{V}t}{r} \quad \text{mit} \quad S_{0,P} = \frac{2V_0}{r} + S_{0,D} + S_{0,K} \\ &= \frac{2}{r} \left(V_0 - \dot{V}t \right) + S_{0,D} + S_{0,K} \quad \text{mit} \quad S_{0,D} = S_{0,K} = \pi r^2 \\ V(t) &= V_0 - \dot{V}t \quad \text{mit} \quad t < \frac{V_0}{\dot{V}} \end{aligned} \quad (5.13)$$

Wobei $S_{0,P}$ die Oberfläche des Glasrohrs plus die Oberfläche des Deckels $S_{0,D}$ und der Kolbenfront $S_{0,K}$ darstellt. Damit soll nun ebenfalls analog zum kollabierenden Gasbeutel die longitudinale Magnetisierung für HP Xenon mit Hilfe der Bloch-Gleichung (Gl. 5.3) hergeleitet werden (siehe Kap. 5.1.2). Da sich die gasberührenden Oberflächen des Glasrohrs, Kolbens und Deckels in den Materialien unterscheiden, muss dies mit unterschiedlichen Relaxivitäten η_R , η_K und η_D

berücksichtigt werden. Setzt man dies und die zeitabhängige Oberfläche/Volumen in die Gleichung für die Wandrelaxation ein, erhält man:

$$\frac{1}{T_1^{Wand}} = \eta_R \frac{2}{r} + (\eta_K + \eta_D) \frac{\pi r^2}{V_0 - \dot{V}t} \quad (5.14)$$

Unter Berücksichtigung der gleichen Annahmen wie in Kapitel 5.1.2 ergibt sich daraus die Bloch-Gleichung der longitudinalen Magnetisierung für HP Xenon im PneuTrieb-Kompressor:

$$\frac{dM_z}{dt} \approx - \left[\frac{1}{T_1^b} + \eta_R \frac{2}{r} + (\eta_K + \eta_D) \frac{\pi r^2}{V_0 - \dot{V}t} \right] M_z \quad (5.15)$$

Durch Separation der Variablen und Integration erhält man:

$$\ln \frac{M_z(t)}{M_z(0)} \approx - \left(\frac{1}{T_1^b} + \frac{2\eta_R}{r} \right) t + \frac{\pi r^2 (\eta_K + \eta_D)}{\dot{V}} \ln \left(\frac{V_0 - \dot{V}t}{V_0} \right) \quad (5.16)$$

Nach Umformung berechnet sich für die longitudinale Magnetisierung:

$$M_z(t) = M_z(0) \exp \left[-t \left(\frac{1}{T_1^b} + \frac{2\eta_R}{r} \right) \right] \left[\frac{V_0 - \dot{V}t}{V_0} \right]^{\frac{\pi r^2 (\eta_K + \eta_D)}{\dot{V}}} \quad (5.17)$$

5.1.4. Vergleich der Konzepte

In diesem Abschnitt sollen die zwei Kompressorsysteme miteinander verglichen und ihre Vor- und Nachteile herausgearbeitet werden.

Die zwei Konzepte zeigen hinsichtlich ihrer Bedienung verschiedene Vor- und Nachteile. So weist der Tedlar-Folienbeutel nur eine geringe Druckresistenz auf; d.h. unterscheidet sich der Druck innerhalb und außerhalb des Gasbeutels um 100 mbar, so platzt dieser aufgrund der dünnen Folienstärke und Steifigkeit des Materials an den Schweißnähten auf. Damit müssen die Drücke bei jeder Befüllung bekannt sein und exakt eingestellt werden. Da die im Kühlfinger ausgefrorene Xenonmenge nach dem Polarisationsprozess variieren kann, ist eine Zwischenspeicherung des HP Xenons nach der Polarisierung in einer Speicherzelle mit bekanntem Volumen für eine schnelle Befüllung des Gasbeutels erforderlich. Dies gestaltet eine Automatisierung des Systems als komplex. Des Weiteren wird das Material nach mehreren Befüllungs- und Entleerungszyklen (ca. 30 Zyklen) brüchig, weshalb der Tedlar-Gasbeutel undicht wird und getauscht werden muss.

Im Gegensatz dazu stellt sich der Betrieb des pneumatisch betriebenen Glasrohr-Kompressors als sehr einfach dar, da dessen Komponenten Druckbeständigkeit aufweisen. Deshalb ist eine genaue Kenntnis des Drucks zur Befüllung nicht relevant. Dies ermöglicht es auch das HP Xenon direkt vom Kühlfinger des Polarisators

während des Auftauprozesses in das Zylindervolumen zu füllen, wodurch die Zwischenspeicherung entfällt. Damit wird ein höherer Xenonanteil im Speichervolumen des Kompressors erreicht und die Verluste durch mehrfaches Umfüllen entfallen. Dieses Vorgehen ist mit dem Gasbeutel-Flussregler nur bedingt möglich, da, wie oben erwähnt, die Xenonmenge im Kühlfinger unbekannt ist. Deshalb müsste zur direkten Befüllung des Gasbeutels aus dem Kühlfinger der Gegendruck in der Glaskugel schrittweise reduziert werden. Dieser Prozess würde einige Minuten dauern und würde somit für zusätzliche, vermeidbare Polarisationsverluste sorgen.

Ein weiterer Unterschied in der Bedienung der Kompressoren zeigt sich beim Hinzufügen von Puffergasen in das mit HP Xenon gefüllte Gasbeutel- bzw. Glaszylindervolumen. Um das Volumen des Tedlar-Bags beim Mischen und damit auch die T_1^{Wand} -Relaxation konstant zu halten, wäre ein gleichzeitiger Anstieg des Glaskugel- und Puffergasdrucks erforderlich. Dies ist manuell nur mit zwei Personen umzusetzen, weshalb die Gasmischung zuvor in dem Zwischenspeichervolumen durchgeführt wird. Des Weiteren ist das genaue Volumen des Gasbeutels nach einer solchen nachträglichen Befüllung mit Puffergas nicht mehr bekannt. Damit stellt sich auch in diesem Fall die Automatisierung als sehr komplex dar. Wiederrum zeigt sich der PneuTrieb-Kompressor als benutzerfreundlicher, da in diesem System das Glaszylindervolumen bei der Befüllung und Mischung konstant bleibt und somit von einer Person betrieben werden kann. Deshalb ist eine Automatisierung des Systems sehr einfach zu realisieren.

Als nächstes soll das Relaxationsverhalten der longitudinalen Magnetisierung $M_z(t)$ bei Volumenänderung im Gasbeutel- bzw. im pneumatisch betriebenen Glasrohr-Kompressor miteinander verglichen werden. Dazu wurden drei Gaslangzeitmessungen durchgeführt: zwei für den PneuTrieb- und eine für den Gasbeutel-Kompressor (siehe Abb. 5.10 und 5.11). Bei allen Messungen wurde das HP-Xe direkt vom Kühlfinger in das jeweilige Speichervolumen gefüllt und mit ^4He bis zu einem Druck von 1 atm aufgefüllt. Die jeweilige Kompressoreinheit wurde über eine Transferleitung (Innendurchmesser: 2,2 mm, Länge: 65 cm) mit dem Messvolumen im Probenkopf, der im Zentrum des Niederfeld-Tomographen platziert gewesen ist, verbunden. Der Ausgang des Messvolumens ist zur Atmosphäre hin geöffnet gewesen, wurde aber mit einem Rückschlagventil gegen das Eindringen von Sauerstoff geschützt. Die Transferleitung zwischen Kompressor und Messvolumen sowie der Probenkopf wurden in allen Messungen beibehalten. Die Graphen zeigen die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung im jeweiligen kollabierenden Speichervolumen. Dazu wurde das NMR-Signal auf die anfängliche Anzahl an Xenonatomen im Kompressor normiert und gegen die Fließzeit t des Gasgemisches bzw. Volumenänderung des Kompressorvolumens aufgetragen. Als Fitfunktionen (rote Graphen) wurden die Gleichungen der zeitlichen Entwicklung der Magnetisierung in dem jeweiligen kollabierenden Kompressorvolumen aus Gl. 5.5 und 5.17 verwendet. Die Fitparameter sind Tabelle 5.1 zu entnehmen. Die Relaxationszeit T_1^b wurde mit der van-der-Waals-Relaxation aus Gl. 2.58 berechnet.

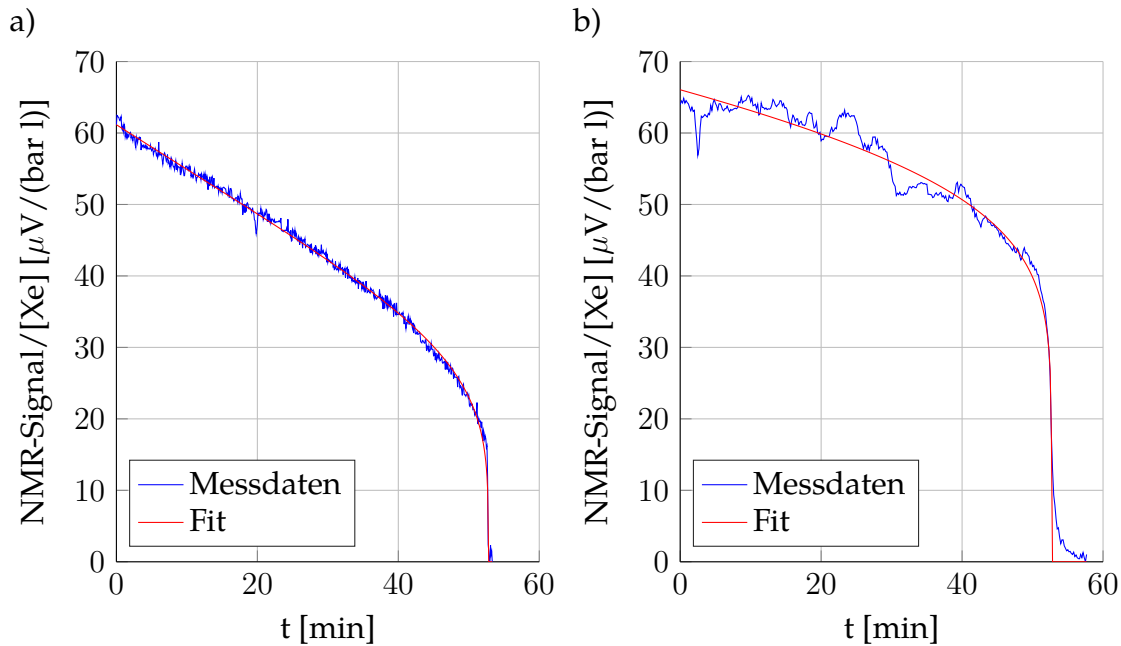


Abbildung 5.10.: Gas-Langzeitmessungen mit PneuTrieb-Kompressor: Beide Graphen zeigen das NMR-Signal pro Xenonatome im Kompressorvolumen bei Kolbenvorschub mit etwa 30 ml/min. In a) wurden die Dichtringe mit Silikonfett geschmiert, sodass ein deutlicher Fettfilm auf dem Glasrohr zu erkennen gewesen ist. Dies resultiert in einem gleichmäßigen Gleiten des Kolbens. b) zeigt das Signalverhalten des mit Mucosol gereinigten und mit destilliertem Wasser gespülten Kompressors. Durch die nun bessere Haftung der Dichtungen am Glas ist die Kolbenbewegung ungleichmäßig, was sich in dem schwankenden Signal zeigt. Die roten Linien repräsentieren die Fits, die mit Gl. 5.17 durchgeführt wurden. Die Fitparameter sind in Tab. 5.1 zu finden.

Wie in Abschnitt 5.4 gezeigt wird, können alle anderen Relaxationsmechanismen vernachlässigt werden.

Experiment 1 (Abb. 5.10 a)) wurde mit dem PneuTrieb-Kompressor durchgeführt, wobei die Dichtringe mit Silikonfett geschmiert worden sind. Dadurch konnte man auf dem Glasrohr einen deutlichen Fettfilm erkennen. Der Kolben wurde aus einem POM-Stück (Polyoxymethylen) gefertigt (Länge: 5 cm, Durchmesser: 99,4 mm), auf dessen Front eine dünne Kapton-Folie geklebt worden ist. Aufgrund der Härte des Materials wurde erwartet, dass die Relaxivität von Kapton kleiner als von Tedlar ist. Wegen der Schmierung ist ein Differenzdruck von 12 mbar ausreichend gewesen, um den Kolben mit ca. 30 ml/min vorzuschieben.

Experiment 2 (Abb. 5.10 b)) wurde ebenfalls mit dem PneuTrieb-Kompressor durchgeführt. Hierbei wurden das Glasrohr, die Deckel, der Kolben und die Dichtringe zuvor mit Mucosol gereinigt, mit destilliertem Wasser ausgespült und in einem Ofen bei 70°C für zwei Stunden getrocknet. Diese Prozedur hatte sich in vorherigen Experimente [38] als besonders günstig für die Reduzierung der Wandrelaxation

gezeigt. Nach dem Einsetzen der O-Ringe in den Kolben, wurden diese mit dem natürlichen Hautfett der Finger geschmiert, da der Kolben ohne Fett nicht in das Glasrohr geschoben werden konnte. Als Kolben wurde der Alu-Kolben, der in Abschnitt 5.1.3 beschrieben wird, verwendet (Kolbenlänge: 3 cm). Auch auf dessen Front wurde eine Kapton-Folie geklebt. Hier wurde allerdings eine Druckdifferenz von ca. 340 mbar zum Kolbenvorschub benötigt, um einen Fluss von etwa 30 ml/min zu erreichen.

Es zeigt sich, dass die ausgiebige Schmierung mit Silikonfett zu einem gleichmäßigen Gleiten des Kolben durch das Glasrohr führt. Dies kann aus dem sehr glatten Signalverlauf und der sehr guten Übereinstimmung des Fits abgeleitet werden. Ist der Kompressor hingegen weitestgehend fettfrei, schwankt das Signal um den eigentlichen Signalverlauf, der durch den Fit vorgegeben wird (siehe Abb. 5.10 b)). Durch die größere Haftung der Dichtringe am Glas, verdrehen sich diese unkontrolliert beim Kolbenvorschub, weshalb der Anpressdruck der Dichtringe am Glas unregelmäßig wird. Dies resultiert in einem ebenso unregelmäßigen Kolbenvorschub. Hingegen erhöht das Silikonfett die Relaxivität der Glasrohroberfläche auf $\eta_R = 0,7801 \pm 0,0181$ cm/h, im Vergleich zum sauberen Glasrohr (Duran) von $\eta_R = 0,0913 \pm 0,0116$ cm/h. Somit gewährleistet der gesäuberte Kompressor eine längere Speicherzeit, was sich in einem kleineren Signalabfall über die Fließzeit hinweg äußert.

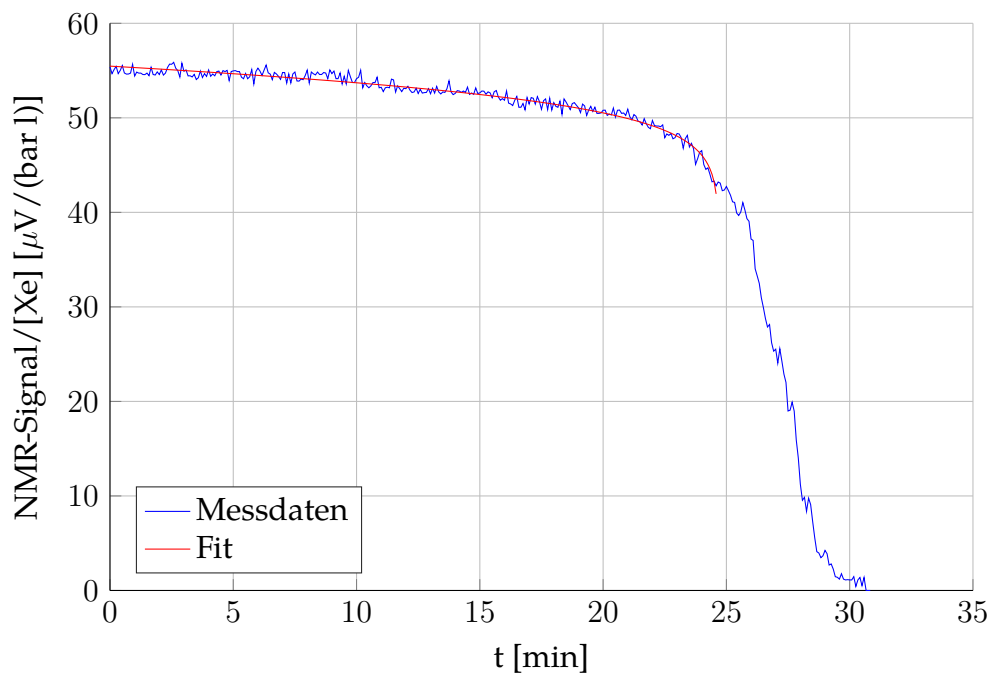


Abbildung 5.11.: Gas-Langzeitmessung mit Gasbeutel-Kompressor: Diese Abbildung zeigt den NMR-Signalverlauf pro Xenonatome im Kompressorvolumen, das mit 40 ml/min kollabiert. Die rote Linie repräsentiert den Fit, der mit Gl. 5.5 durchgeführt wurde. Die dazugehörigen Fitparameter sind in Tab. 5.1 zu finden.

Tabelle 5.1.: Fitparameter zu Abb. 5.10 a), b) und Abb. 5.11. Die Fitfunktionen sind in Gl. 5.5 und Gl. 5.17 zu finden. Alle Werte ohne Fehler wurden vom Experiment vorgegeben. η_{K+D} ist die addierte Relaxivität des Deckels und der Kolbenfront ($\eta_{K+D} = \eta_K + \eta_D$). R^2 stellt die Güte des jeweiligen Fits dar.

| Experiment | $M_0[\mu V/(barl)]$ | $T_1^b[min]$ | $V_0[ml]$ | $\dot{V}[ml/min]$ |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| 1 | $61,2 \pm 0,1$ | 1286 | 1550 | $29,4 \pm < 0,1$ |
| 2 | $66,1 \pm 0,1$ | 1202 | 1620 | $30,8 \pm < 0,1$ |
| 3 | $55,7 \pm < 0,1$ | 1210 | 987 ± 1 | 40 |
| Experiment | $\eta_R[cm/h]$ | $\eta_T[cm/h]$ | $\eta_{K+D}[cm/h]$ | R^2 |
| 1 | $0,7801 \pm 0,0181$ | - | $5,1441 \pm 0,0588$ | 0,9966 |
| 2 | $0,0913 \pm 0,0116$ | - | $3,4209 \pm 0,0352$ | 0,9993 |
| 3 | - | $0,1381 \pm 0,0024$ | - | 0,9631 |

Experiment 3 (Abb. 5.11) wurde mit der Gasbeutel-Kompressoreinheit durchgeführt. Der Signalverlauf ist sehr stabil, da der Gasbeutel auf den Zufluss des Verdrängungsgases direkt und exakt reagiert. Dies resultiert daraus, dass nur eine kleine Druckdifferenz von 2-10 mbar für einen gleichmäßigen Gastransport notwendig ist. Die Fitfunktion aus Gl. 5.5 wurde nicht an die gesamten Daten gefittet, da die abfallende Flanke nicht mit dieser Funktion beschrieben werden kann. Denn dieser Abfall resultiert aus einer schrittweisen Volumenstromabnahme, die auftritt wenn die Tedlar-Folie bei fast leerem Gasbeutel sich auf den Ausgang des Beutels legt und damit den Gasfluss verlangsamt. Deshalb verlängert sich der Signalverlauf im Vergleich zur theoretischen Vorhersage. Um eine gute Übereinstimmung mit dem Fit zu erreichen, wurden die Datenpunkte schrittweise verringert, bis die Güte des Fits den maximalen Wert angenommen hat. Damit wurde eine Relaxivität von $\eta_T = 0,1381 \pm 0,0024$ cm/h berechnet. Möller et al. haben in ihren Experimenten eine Relaxivität von $\eta_T = 0,392 \pm 0,008$ cm/h bestimmt [58]. Setzt man diesen Wert als Konstante in den Fit ein und wählt T_1^b als Fitparameter, erhält man für die Relaxationszeit einen unphysikalisch großen Wert. Damit kann die von Möller et al. bestimmte Relaxivität nicht bestätigt werden.

Die drei Messungen können aufgrund der unterschiedlichen Gasflüsse \dot{V} und verschiedenen verwendeten Materialien nicht direkt miteinander verglichen werden. Deshalb werden die Signalentwicklungen mit Hilfe der Fitergebnisse sowie den Gleichungen 5.5 und 5.17 parametrisch verglichen. Der Vergleich ist in Abbildung 5.12 dargestellt. Sie zeigt drei Graphen. Der blaue Graph weist die Signalentwicklung des PneuTrieb-Kompressors auf, wobei davon ausgegangen wurde, dass das Glasrohr sowie der Deckel die gleiche Relaxivität haben und die Kolbenfront die Relaxivität von Tedlar aufweist ($\eta_R = 0,0913$ cm/h, $\eta_D = 0,0913$ cm/h und $\eta_K = 0,1381$ cm/h). Der rote Graph zeigt die Signalentwicklung des gefetteten PneuTrieb-Kompressors, d.h. die Relaxivität des Glasrohrs wurde auf

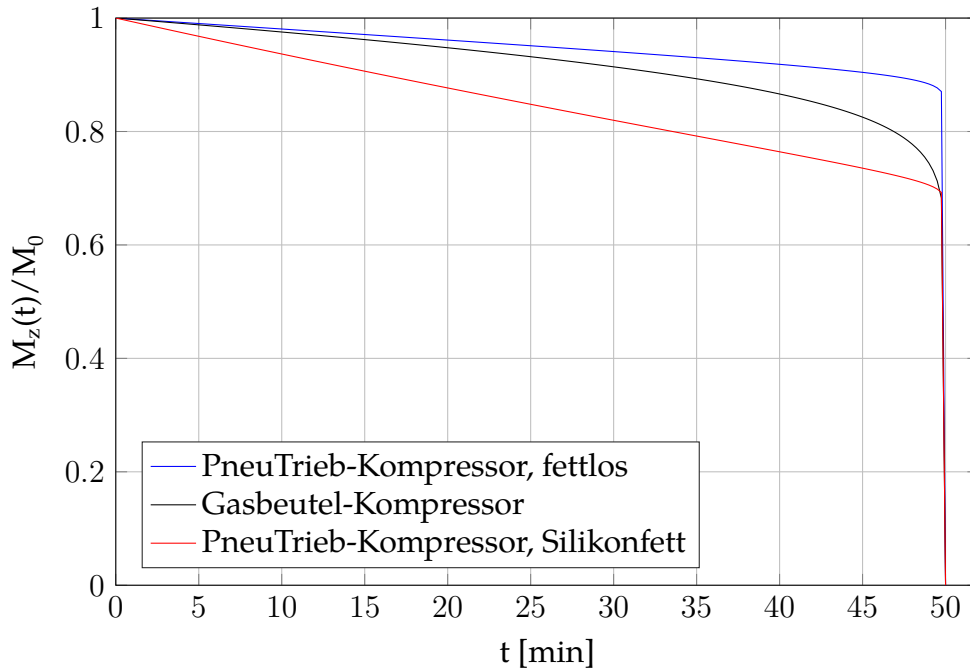


Abbildung 5.12.: Vergleich der Relaxationsverhalten der Flussregler bei Volumenänderung: Der blaue Graph weist die Signalentwicklung des PneuTrieb-Kompressors auf, wobei davon ausgegangen wurde, dass das Glasrohr sowie der Deckel die gleiche Relaxivität haben und die Kolbenfront die Relaxivität von Tedlar aufweist ($\eta_R = 0,0913 \text{ cm/h}$, $\eta_D = 0,0913 \text{ cm/h}$ und $\eta_K = 0,1381 \text{ cm/h}$, siehe Gl. 5.17). Der rote Graph zeigt die Signalentwicklung des gefetteten PneuTrieb-Kompressors, d.h. die Relaxivität des Glasrohrs wurde auf $\eta_R = 0,7801 \text{ cm/h}$ geändert und der Rest beibehalten. Der schwarze Graph stellt die Signalentwicklung des Gasbeutelkompressors dar ($\eta_T = 0,1381 \text{ cm/h}$, siehe Gl. 5.5). Die restlichen Parameter wurden, wie folgt, gewählt: $V_0 = 1500 \text{ ml}$, $\dot{V} = 30 \text{ ml/min}$, $T_1^b = T_1^{vdW} = 4,6 \text{ h}(1 + 0,25(0,9/0,1)) = 14,95 \text{ h}$, $R = 5 \text{ cm}$, $S_T = 802,9 \text{ cm}^2$.

$\eta_R = 0,7801 \text{ cm/h}$ geändert und der Rest beibehalten. Der schwarze Graph stellt die Signalentwicklung des Gasbeutelkompressors dar ($\eta_T = 0,1381 \text{ cm/h}$). Die restlichen Parameter wurden, wie folgt, gewählt: $V_0 = 1500 \text{ ml}$, $\dot{V} = 30 \text{ ml/min}$, $T_1^b = T_1^{vdW} = 4,6 \text{ h} \cdot (1 + 0,25 \cdot (0,9/0,1)) = 14,95 \text{ h}$, $R = 5 \text{ cm}$, $S_T = 802,9 \text{ cm}^2$.

Der Vergleich zeigt, dass der gesäuberte PneuTrieb-Kompressor theoretisch den kleinsten Signalabfall über die Fließzeit hinweg aufweist, wenn die Kapton-Folie auf der Kolbenfront durch Tedlar ersetzt wird. Kapton scheint, entgegen der Annahme, eine sehr große Relaxivität zu besitzen, wie aus dem Fitparameter η_{K+D} aus Tabelle 5.1 zu interpretieren ist. Das Fahrverhalten des Kolbens durch das Glasrohr konnte aus Zeitgründen nicht weiter optimiert werden. So sollte man in der Fortführung des Projektes fettfreie Schmiermittel, wie z.B. Molybdän(IV)-sulfid oder Graphit, testen, die eventuell ein besseres Relaxationsverhalten bezüglich

HP-Xe bieten und ebenfalls ein gleichmäßiges Gleiten ermöglichen. Mit diesen Messungen konnte dennoch gezeigt werden, dass das pneumatisch betriebene Kompressorkonzept funktioniert und eine robuste, konkurrenzfähige Alternative zum Gasbeutel-Kompressor darstellt.

5.2. Charakterisierung des magnetischen Haltefeldes

In diesem Abschnitt wird das Spulensystem, das zur Erhaltung der ^{129}Xe Hyperpolarisation während der Speicherung im Kompressor dient, kurz beschrieben und charakterisiert. Dieses System wurde von Dominik Bernat während seiner Masterarbeit gebaut. Es besteht aus vier stromdurchflossenen Kupferdrahtspulen, die ein homogenes magnetisches Haltefeld erzeugen. Die Größe wurde so gewählt, dass die HP Gasapplikationseinheit im homogenen Bereich des Magnetfeldes sitzt. Dieser Bereich wurde bei der Planung und Simulation auf eine Länge von 50 cm festgelegt. Die Homogenität des Magnetfeldes über dem Speichervolumen des Kompressors sollte besser als 10^{-3} cm^{-1} sein. Dies entspricht einer T_1 -Zeit bedingt durch Inhomogenitäten T_1^{inh} von circa 800 h (siehe Gl. 2.60). Der Wert wurde für eine Xe/He-Mischung von 1:9 berechnet, woraus sich ein Diffusionskoeffizient von $D_{Xe/He}(x_{Xe} = 0.1) = 0,35 \text{ cm}^2/\text{s}$ bei Atmosphäre und Raumtemperatur ergibt [59] (siehe Kap. 3.4). Damit könnte die Relaxation bedingt durch Inhomogenitäten am Ort des Speichervolumens des Kompressors vernachlässigt werden. Die Flussdichte des Spulensystems orientiert sich an der Flussdichte des Polarisatorfeldes und sollte mindestens 10 G betragen.

5.2.1. Simulation

Zur Berechnung der besten Anordnung der vier Spulen wurde eine MATLAB Simulation geschrieben. Dazu wurde auf die Feldvariation $\Delta B/B$ des Gesamtfeldes innerhalb einer Länge von 50 cm entlang der Magnetfeldachse optimiert, während die Abstände zwischen den Spulen und die Windungszahl jeder Spule symmetrisch zur Spiegelebene des Systems variiert worden sind. Der Spulendurchmesser wurde auf 26 Zoll Fahrradfelgen festgelegt. Als Ergebnis erhält man einen Abstand von 36,5 cm für die äußeren und einen Abstand von 10,5 cm für die inneren Spulen zur Spiegelebene des Feldes, sowie eine Windungszahl von 155 Windungen für die äußeren und von 86 Windungen für die inneren Spulen. Um die räumliche Ausdehnung der Spulen zu berücksichtigen, wurden die ermittelten Parameter in eine FEM-2D-Simulation (FEM, *finite element method*) eingesetzt. Das Ergebnis ist in einer Falschfarbendarstellung in Abbildung 5.13 gezeigt. Aufgrund der Achsensymmetrie ist nur eine Hälfte des Feldes dargestellt. Das schwarz gestrichelte Rechteck markiert den voraussichtlichen Bereich, in dem sich das Speichervolumen

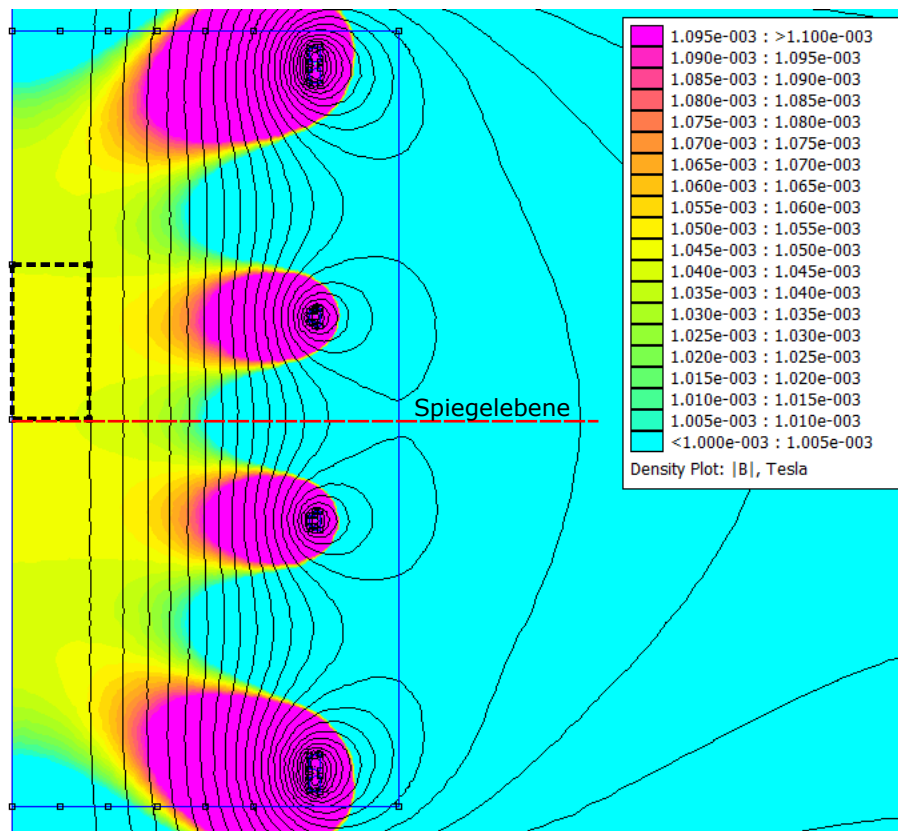


Abbildung 5.13.: 2D-Simulation des Spulensystems: Dieser Falschfarbenplot zeigt die halbe Feldverteilung des Spulensystems, dessen Abmessungen zuvor mit einem Optimierungsalgorithmus in MATLAB berechnet wurden. Ergebnis: Abstand Spiegelebene - innere Spule: 10,5 cm; Abstand Spiegelebene - äußere Spule: 36,5 cm; innere Windungszahl: 86; äußere Windungszahl: 155. Das schwarze gestrichelte Rechteck ((8×16) cm) stellt ungefähr den Bereich des Tedlar-Bags und somit den Aufenthaltsort des HP Xenons dar. Dieses sitzt nicht zentral, da das Ventilsystem ebenfalls im homogenen Feldbereich untergebracht werden soll. Aus diesem Graphen lässt sich eine Homogenität für diesen Bereich von $H = (10,5-10,45) \text{ G} / (16 \text{ cm} \cdot 10,75 \text{ G}) \approx 3 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ approximieren.

des Kompressors befinden wird. Innerhalb dieses Bereiches lässt sich mit Hilfe der Simulationsdaten eine Homogenität von $3 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ berechnen.

5.2.2. Reale Umsetzung

Für den Aufbau des Spulensystems wurde 1 mm dicker, isolierter Kupferdraht, den berechneten Windungszahlen entsprechend, auf 26 Zoll Fahrradfelgen gewickelt. Da die Windungszahl der äußeren Spulen die Kapazität der Felgen überstiegen hat,

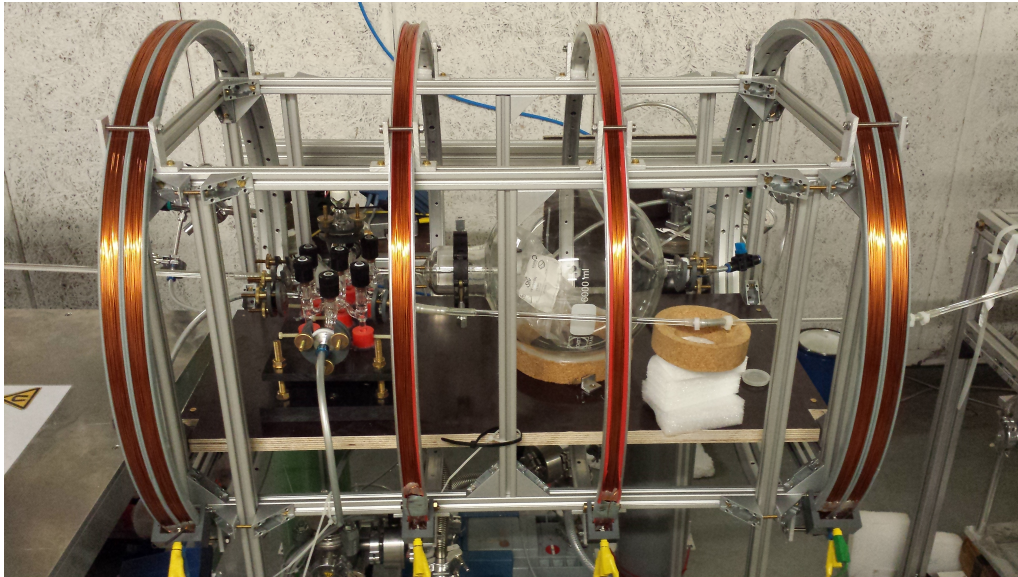


Abbildung 5.14.: Umsetzung des Spulensystems: Zu sehen sind die vier aus 1-mm dickem Kupferdraht auf 26-Zoll Fahrradfelgen gewickelten Spulen, die auf einer Unterkonstruktion aus ITEM-Profilen fixiert sind. Aus Mangel an größeren Felgen wurden die äußeren Spulen gedoppelt, um die erforderliche Windungszahl zu erreichen. Die Spulen sind in Reihe geschaltet. Bei einem angelegten Strom von circa 4 A und einer Spannung von 55 V wird ein Magnetfeld von $11,9 \pm 0,15$ G am Ort des Speichervolumens des Kompressors erreicht. Durch den Ohmischen Verlust (14Ω) heizen sich die Spulen auf eine Temperatur von knapp 60°C auf.

wurden die Windungen auf zwei Felgen gleichmäßig verteilt. Die Spulen sind auf einer Unterkonstruktion aus ITEM-Profilen montiert und können auf dieser durch Abstandshalter auf einen Millimeter genau positioniert werden. Der Aufbau ist in Abbildung 5.14 dargestellt. Die Spulen sind über 4-mm-Federstecker in Reihe geschaltet und an ein Spannungsnetzgerät mit einer maximalen Ausgangsspannung von 55 V angeschlossen. Bei dieser Spannung wird aufgrund des Leiterwiderstands von $R \approx 13,75$ Ohm eine Stromstärke von circa 4 A erreicht. Dabei heizen sich die Spulen infolge des Ohmischen Verlustes auf knapp 60°C auf. Die daraus resultierende Flussdichte in dem geforderten homogenen Bereich von 50 cm beträgt $B_0 = 11,9 \pm 0,15$ G. Zur Berechnung dieses Wertes wurde das Magnetfeld mit Hilfe einer Hallsonde (Model 425 Gaussmeter, LAKE SHORE CRYOTRONICS, Inc.) am Ort des Speichervolumens des Kompressors im Abstand von 1 cm abgerastert und gemittelt. Der Fehler stellt dabei die Feldvariation über dem gesamten Bereich des Gasbeutels ($16 \times 16 \text{ cm}^2$) dar. Damit berechnet sich die Homogenität am Ort des Folienbeutels zu circa $0,15 \text{ G}/(16 \text{ cm} \cdot 11,9 \text{ G}) = 7,9 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. Damit erhält man eine T_1 -Zeit bedingt durch die Inhomogenitäten von über 1000 h für die oben definierten Bedingungen. Somit werden alle Anforderungen an das Spulensystem erfüllt.

5.3. Membraneinheit

Abbildung 5.15 zeigt die für die Lösungsexperimente mit HP Xenon entworfene Membraneinheit, bestehend aus Membranmodul, Puffervolumen, Probenkopf mit Messvolumen, Drei-Wege-Hahn zur Befüllung und einer Flüssigkeitspumpe. Diese Einheit ist als Kreislauf angelegt.

Damit wird, abhängig vom Kreislaufvolumen, wie sich in Abschnitt 5.4.4 zeigen wird, eine höhere Xe-Konzentration innerhalb der Flüssigkeit erreicht, da die Flüssigkeit mehrfach das Membranmodul vor der Messung durchlaufen kann. Als Membranmodul wurde überwiegend der Membrankontaktor MiniModule[®] 1 × 5.5 der Firma LIQUI-CEL[®] MEMBRANE CONTACTORS eingesetzt (siehe Abb. A.1). Die Spezifikation des Moduls sind in Kapitel 3.4 angegeben. Das Puffervolumen dient zur Sammlung von Gasbläschen und puffert die über das Membranmodul verdampfte Flüssigkeit, sodass der Kreislauf immer mit Flüssigkeit gefüllt ist. Der Probenkopf ist ein Eigenbau und wurde mit dem Messvolumen dem jeweiligen Experiment angepasst. Als Flüssigkeitspumpe wurde eine Piezopumpe der Firma NITTO KOHKI EUROPE GmbH dem Experiment entsprechend gewählt. Diese ist nicht-magnetisch und von kleinem Ausmaß. Die Komponenten wurden über FESTO-Schläuche und Luer miteinander verbunden. Damit sind alle Komponenten nicht-magnetisch und auch innerhalb starker Magnetfelder betreibbar. In Abbildung 5.16 ist ein Beispiel für eine im Niederfeld-Tomographen eingebaute Membraneinheit gegeben. Dieser Aufbau wurde für die Lösungsexperimente aus Abschnitt 5.5 verwendet.

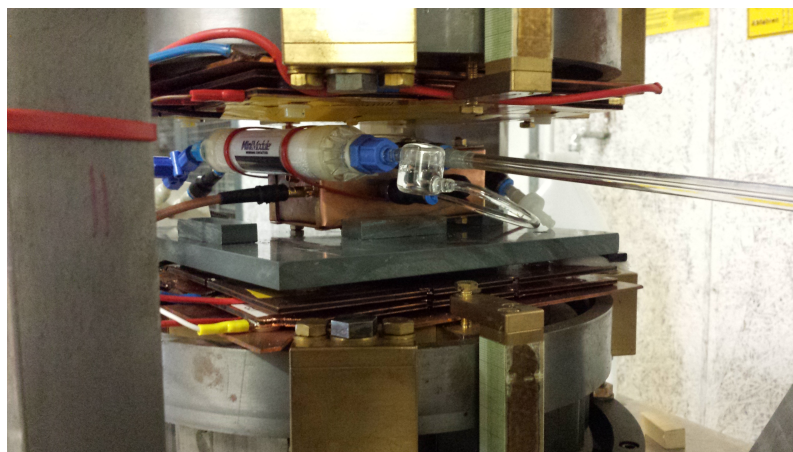


Abbildung 5.16.: Foto eines exemplarischen Membran-Flüssigkeitskreislaufs: Zu sehen ist ein Mini-Modul 1 × 5.5 (Oxygenator) der Firma LIQUI-CEL MEMBRANE CONTACTORS, das über eine Glasleitung an die Kompressoreinheit für den HP-Xenon-Gas-Austausch angeschlossen ist. Das Membran-Modul ist über FESTO-Schläuche mit dem Puffervolumen, Probenkopf und der Piezopumpe zu einem Kreislauf zusammengeschlossen.

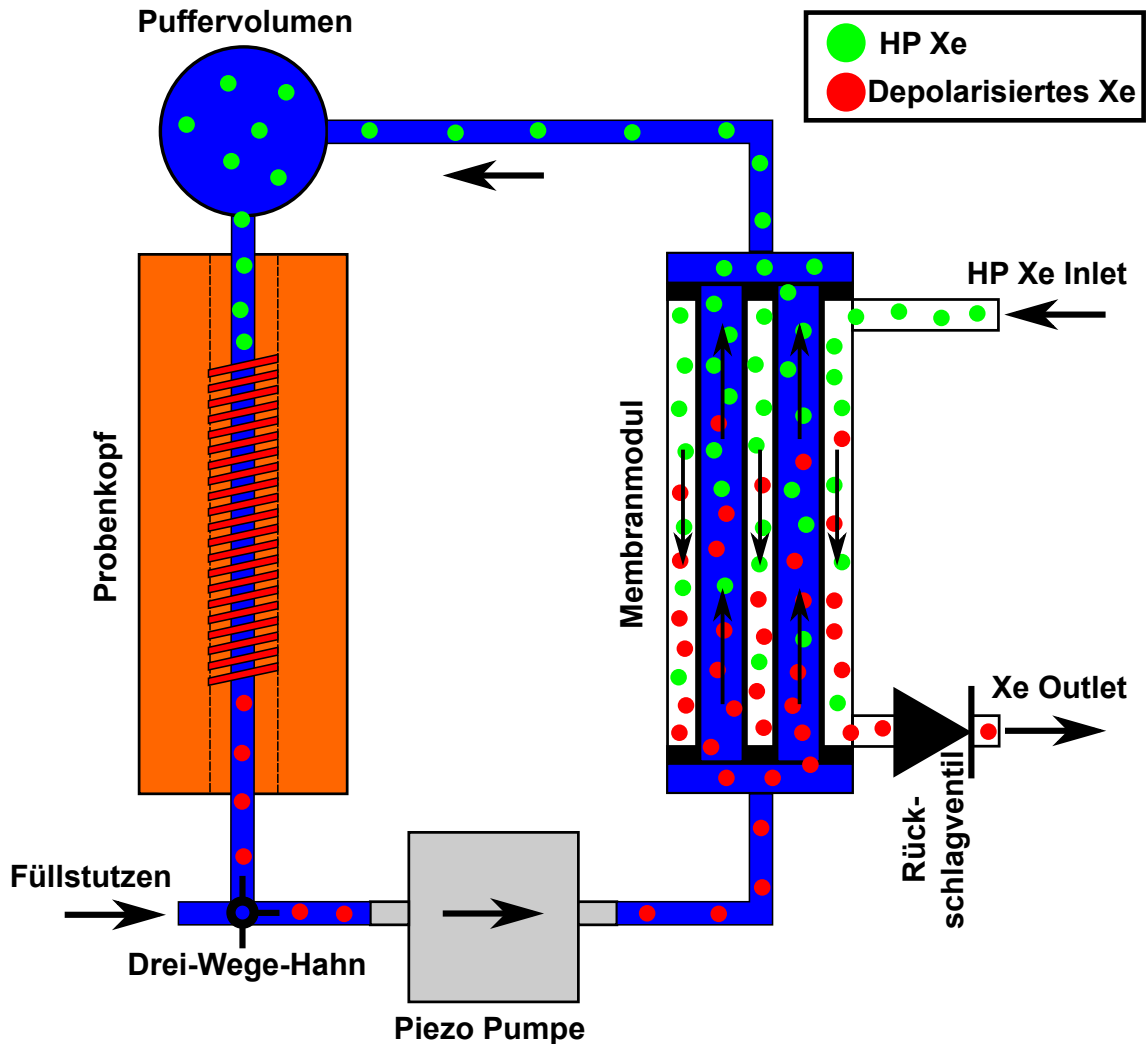


Abbildung 5.15.: Skizze des Membrankreislaufs: Der Membrankreislauf ist aus einem Hohlfasermembranmodul, einem Puffervolumen, einem Probenkopf und einer Piezo Pumpe aufgebaut. Befüllt wird der Kreislauf über den Drei-Wege-Hahn mit Hilfe einer Kunststoffspritze. Wie oben beschrieben, wird über das Membranmodul frisches HP Xe in den Kreislauf gespült und depolarisiertes Xe abtransportiert.

5.4. Polarisationsverluste

In diesem Abschnitt sollen die Polarisationsverluste, die bei der Speicherung im Kompressor, beim Transfer von der Applikationseinheit zum Messvolumen im NMR/MRT und innerhalb des Membranmoduls auftreten, an Hand von Modellen und Messungen diskutiert werden. Darüber hinaus soll mit Hilfe dieser Modelle und Messungen eine Anleitung erarbeitet werden, wie diese Polarisationsverluste reduziert oder gar unterdrückt werden können, sodass man über die Membrantechnik innerhalb der Flüssigkeit die maximale HP Xe Magnetisierung erreicht. Dies sollte außerdem dazu führen, dass das Xe-Signal über die Dauer des Experiments nur geringe Abnahmen zeigt, damit das SNR während des Experiments ausreichend hoch und die Daten vergleichbar bleiben.

5.4.1. Polarisationsverluste innerhalb des kollabierenden Kompressor-Speichervolumens

In Abschnitt 5.1.2 und 5.1.3 wurden die Modelle für die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung innerhalb der kollabierenden Kompressor-Speichervolumen vorgestellt. Zunächst soll noch einmal der Gasbeutel-Kompressor betrachtet werden. In der Publikation von Möller et al. [58] wurde das Relaxationsverhalten von reinen HP Xenon innerhalb eines kollabierenden Tedlar-Folienbeutels (Volumen: 350 ml) untersucht. Dabei haben sie eine Relaxationszeit von $T_1^b = 2,55 \pm 0,22$ h gemessen, die durch die Xe-Xe van-der-Waals-Wechselwirkung, Magnetfeldinhomogenitäten und Sauerstoffverunreinigungen innerhalb des zusammenfallenden Gasbeutels verursacht wurde. Der Beutel hat während des Experiments im Streufeld eines 2 T Wide-Bore-Magneten gesessen. Hingegen konnte mit dem oben diskutierten Aufbau, bestehend aus Kompressoreinheit, Ventilsystemen und magnetischen Haltefeld, die Relaxationszeit gesteigert werden. Dies wird zum einen durch das homogene Haltefeld gewährleistet ($T_1^{dB} > 1000$ h, siehe Kap. 5.2) und zum anderen konnte durch Optimierung der Verbindungen und Ventile der Sauerstoffanteil im System auf etwa 10^{-6} bar verbessert werden, was in einer Relaxationszeit von $T_1^{O_2} \approx 800$ h resultiert (siehe Kap. 5.1.1). Damit können die beiden Relaxationseffekte vernachlässigt werden und das intrinsische van-der-Waals-Limit von $T_1^{vdW} = 4,6$ h [38] dominiert das Relaxationsverhalten von T_1^b (darin ist die Wandrelaxation ausgenommen).

Wie oben schon diskutiert, kann durch Hinzufügen von Puffergasen zum HP Xe die Xe-Xe van-der-Waals-Wechselwirkung unterdrückt werden. Damit können je nach Gas und Mischverhältnis sehr lange T_1^{vdW} -Zeiten erreicht werden (siehe Gl. 2.58). In Bezug auf die medizinische Anwendung der Apparatur kommt als Puffergas nur Helium in Frage, da dieses sich in Flüssigkeiten nicht löst und damit dem Patienten nicht schadet. In Abbildung 5.17 werden die zeitlichen Entwicklungen

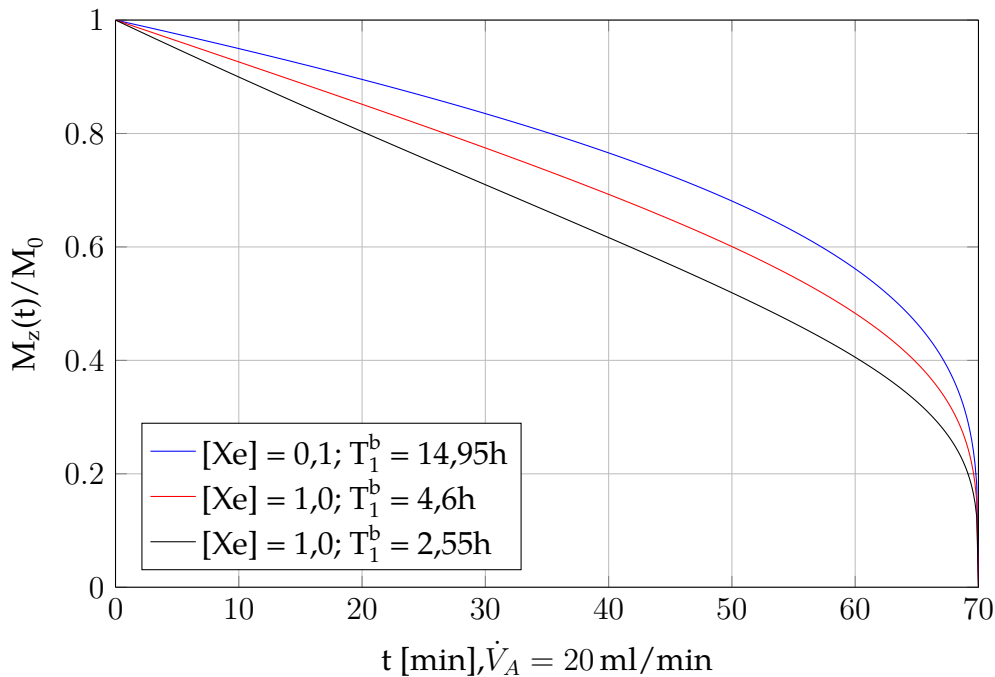


Abbildung 5.17.: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der Magnetisierung im kollabierenden Gasbeutel für drei unterschiedliche Relaxationszeiten. Die Graphen werden durch Gl. 5.5 mit den Kenngrößen für den Gasbeutel von $S_T = 802,9$ cm², $V_0 = 1400$ ml und $\eta_T = 0,392 \pm 0,008$ cm/h [58] beschrieben. Der Gasfluss \dot{V}_A wurde auf 20 ml/min festgelegt. Der schwarze Graph zeigt $M_z(t)/M_0$ für die von Möller et al. gemessenen Parameter ($T_1^b = 2,55$ h und einem Xenonanteil von $[Xe] = 1,0$). Für den roten Graph wurde angenommen, dass die Relaxation allein durch die Xe-Xe van-der-Waals-Wechselwirkung dominiert wird ($T_1^b = 4,6$ h und $[Xe] = 1,0$) und für den blaue Graph wurde eine 1:9 ($[Xe]:[He]$) Mischung mit Helium angenommen. Dadurch werden die Xe-Xe van-der-Waals-Wechselwirkungen unterdrückt und die Relaxationszeit verlängert sich auf $T_1^b = 14,95$ h für einen Xenonanteil von $[Xe] = 0,1$.

der Magnetisierung innerhalb des kollabierenden Gasbeutels für drei unterschiedliche Xe-Relaxationszeiten verglichen. Als Model wird Gleichung 5.5 herangezogen. Die Kenngrößen des Folienbeutels sind: $S_T = 802,9$ cm², $V_0 = 1400$ ml und $\eta_T = 0,392 \pm 0,008$ cm/h [58]. Die Relaxivität ist eine Stoffkonstante und ist für einen bestimmten Werkstoff fest. Der Gasvolumenstrom wurde auf $\dot{V} = 20$ ml/min festgelegt. Der schwarze Graph zeigt die relative Magnetisierung $M_z(t)/M_0$ für die von Möller et al. gemessenen Parameter ($T_1^b = 2,55$ h für pures Xe: $[Xe] = 1,0$). Im roten Graph wurde die Xe-Xe van-der-Waals-Wechselwirkung als dominierend angenommen ($T_1^b = 4,6$ h und $[Xe] = 1,0$). Der blaue Graph zeigt die Entwicklung der Magnetisierung für ein 1:9 Mischverhältnis zwischen Xe und He. Durch die Unterdrückung der Xe-Xe van-der-Waals-Wechselwirkungen verlängert sich die Relaxationszeit auf $T_1^b = 14,95$ h für $[Xe] = 0,1$ und der Zerstörungsrate für ⁴He

von $r_{He} = 0,25 \pm 0,08$ [37]. Diese Abbildung zeigt, dass mit den oben beschriebenen Verbesserungen die Speicherzeit im Gasbeutel-Kompressor zu Möller et al. nochmal gesteigert werden konnte.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einem Gasgemisch das ^{129}Xe -Gassignal mit dem ^{129}Xe Partialdruck linear abnimmt. Wird allerdings das HP Xenon zum Lösen in wässrigen Flüssigkeiten über die Membraneinheit verwendet, so kann nicht die gesamte Menge an HP Xe, die sich auf der Gasseite des Membranmoduls befindet, in die Flüssigkeit überführt werden. Dies liegt vor allem daran, dass für den Gasaustausch zwischen der Gas- und Flüssigphase eine gewisse Zeit benötigt wird. In dieser Austauschzeit relaxiert allerdings der HP Zustand des Gases zurück ins thermische Gleichgewicht, weshalb das HP ^{129}Xe auf der Gasseite des Membranmoduls ständig ausgetauscht werden muss. Das heißt, bei einem sehr hohen Xenonanteil im Gasgemisch verlässt der Großteil des HP Xenons das Membranmodul ungenutzt. Um dem entgegen zu wirken, kann durch Hinzumischen von Puffergasen die Menge von Xenon in der Mischung für die jeweilige Anwendung optimal eingestellt und somit der Verbrauch des teuren angereicherten ^{129}Xe verringert werden.

Die obige Diskussion gilt natürlich ebenso für den pneumatisch betriebenen Glasrohr-Kompressor. In Abschnitt 5.1.4 wurden die zwei Kompressorkonzepte in ihren Eigenschaften verglichen. Ein wesentlicher Vorteil, auf den hier nochmal eingegangen werden soll, ist, dass die Materialien des PneuTrieb-Kompressors ausgetauscht werden können. Damit ist es auch möglich, Einfluss auf die Relaxivität η zu nehmen, um eine noch längere Speicherung des HP Gases zu gewährleisten. So könnte man, wenn möglich, das Glasrohr und den Deckel aus GE180 Glas fertigen, das eine sehr gute Relaxivität im Bereich von 0,03 bis 0,08 cm/h [38] aufweist. Der Kolben kann dabei aus jedem bearbeitbaren Material gefertigt oder mit jedem beliebigen Material beklebt werden. Damit bietet das System ebenfalls die Möglichkeit verschiedenste Materialien auf ihr Relaxationsverhalten zu testen.

5.4.2. Verlustmodell innerhalb der Transferleitung

Wie oben schon diskutiert wurde, befindet sich die ^{129}Xe -Applikationseinheit in einem eigenen homogenen Haltefeld. Dadurch ist das System variabel einsetzbar. Für das jeweilige Experiment muss jedoch diese Einheit über eine Transferleitung mit einem Messvolumen innerhalb des NMR/MRT verbunden werden. Abhängig vom Magnetfeld des NMR/MRT kann die Länge dieser Leitung variieren (z.B. ist der Magnet geschirmt, kann die Applikationseinheit näher an das NMR/MRT gestellt werden.). Beim Transfer des HP Gases fließt dieses nun mit Gasflüssen im Bereich von 5-50 ml/min in der dünnen Transferleitung durch lokal veränderliche Magnetfelder. Die dabei auftretenden Depolarisationseffekte wurden bis jetzt noch nicht hinreichend untersucht, was mit dem nachfolgend beschriebenen Model geschehen soll.

Zur Herleitung dieses Modells wird wieder die Blochgleichung aus Gl. 5.3 herangezogen. In dieser Betrachtung wird die Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht M_0 ebenfalls vernachlässigt, da auch hier aufgrund der Hyperpolarisation gilt: $M_z \gg M_0$. Die Magnetisierung soll in dieser Herleitung als Funktion des Ortes betrachtet werden, da das HP Gas in diesem Modell durch die Transferleitung vom Speichervolumen mit einer bestimmten mittleren Geschwindigkeit in das Messvolumen hinein fließt und dabei über die Zeit verschiedene Orte durchläuft. Somit kann man die Blochgleichung umformen:

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_z(z)}{\partial z} \frac{dz(t)}{dt} &= -\frac{M_z(z)}{T_1(z)} \\ v_k \frac{\partial M_z(z)}{\partial z} &= -\frac{M_z(z)}{T_1(z)} \end{aligned} \quad (5.18)$$

In diesem Modell bewegen sich die Spins mit der Geschwindigkeit v_k durch die Transferleitung. Die Relaxationszeit $T_1(z)$ wird mit der folgenden Gleichung beschrieben:

$$\frac{1}{T_1(z)} = \frac{1}{T_1^b} + \frac{1}{T_1^{Wand}} + \frac{1}{T_1^{dB}(z)} \quad (5.19)$$

T_1^b fasst alle konstanten Relaxationszeiten zusammen, die in Kap. 2.5 beschrieben wurden. Die Relaxationszeit T_1^{dB} bedingt durch die Inhomogenität des Magnetfeldes (siehe Gl. 2.60) wird ortsabhängig, da sich das Magnetfeld über die Transferleitung hinweg lokal verändert. Damit gilt:

$$\frac{1}{T_1^{dB}(z)} = D \left(\frac{|\nabla \mathbf{B}(z)|}{|\mathbf{B}(z)|} \right)^2 = D \cdot f(z(t)) \quad (5.20)$$

Dabei ist die Transferleitung mit Radius R und Länge L entlang der z -Achse ausgerichtet. Somit kann für die Relaxationszeit folgende Formel aufgestellt werden:

$$\frac{1}{T_1(z)} = \frac{1}{T_1^b} + \eta \frac{2}{R} + D \cdot f(z(t)) \quad (5.21)$$

Der zweite Term beschreibt die Wandrelaxation in der Transferleitung. Setzt man dies in Gleichung 5.18 ein und löst die Differentialgleichung durch Separation der Variablen, so erhält man die longitudinale Magnetisierung in Abhängigkeit des Ortes z und der Geschwindigkeit v_k :

$$M_z(z, v_k) = M_z(0) \exp \left[-\frac{1}{v_k} \left(\frac{1}{T_1^b} + \eta \frac{2}{R} \right) z - \frac{D}{v_k} \left(\int_0^z f(z') dz' \right) \right] \quad (5.22)$$

$M_z(0)$ beschreibt dabei die Magnetisierung der Spins vor Eintritt in die Transferleitung. Ist die quadratische Homogenität $f(z)$ aus Messungen bekannt, so kann das Integral numerisch berechnet werden:

$$\int_0^z f(z') dz' \approx \sum_{i=1}^N \Delta z \frac{f_{i+1} + f_i}{2} \quad (5.23)$$

Δz stellt den Abstand zwischen den N Messpunkten ($\Delta z \cdot N = z$) und f_i den jeweiligen Messpunkt selbst dar.

Geht man davon aus, dass die Gasströmung laminar und inkompressibel ist, was wiederum mit der Reynoldszahl¹ und der Mach-Zahl² geprüft werden kann und für die hier betrachteten Geschwindigkeiten und Durchmesser zutrifft, so kann die Hagen-Poiseuillesche Geschwindigkeitsverteilung für die Aufenthaltsdauer der Spins innerhalb der Transferleitung herangezogen werden.

$$v(r) = \frac{\Delta p}{4\kappa L}(R^2 - r^2) = v_{max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right) \quad (5.24)$$

Δp ist die Druckdifferenz zwischen dem Eingang und Ausgang der Leitung und κ die dynamische Viskosität. Diese Gleichung beschreibt die Geschwindigkeitsverteilung innerhalb eines Rohrs in Abhängigkeit des Radius r . D.h. die Gasatome, die am Rand des Rohres sitzen, haften an diesem und bewegen sich nicht. Zur Mitte der Leitung aber nimmt die Geschwindigkeit bis zur Maximalgeschwindigkeit v_{max} zu. Zur Berücksichtigung dieser Verteilung der Geschwindigkeiten innerhalb der Transferleitung wird ein numerischer Ansatz gewählt. Dabei geht man davon aus, dass die Geschwindigkeiten gleich wahrscheinlich sind. D.h. jede Geschwindigkeit transportiert gleich viele Gasatome durch die Querschnittsfläche (siehe Abb. 5.18). Mit dieser Annahme lässt sich eine Einbeziehung aller Geschwindigkeiten innerhalb des Rohres numerisch einfach berücksichtigen. Dazu teilt man die Maximalgeschwindigkeit v_{max} in n_v Teile ($\rightarrow \Delta v = v_{max}/n_v$). Damit ergibt sich die Geschwindigkeit im k -ten Rohrausschnitt zu: ($\rightarrow v_k = k \cdot \Delta v$ mit $k \in [1, n_v]$). Diese Diskretisierung ist gleichbedeutend mit einer Diskretisierung des Rohrs in n_v Teile. Die Maximalgeschwindigkeit kann aus dem Volumenstrom \dot{V} des Gases und dem Rohrradius berechnet werden: $v_{max} = 2\dot{V}/(\pi R^2)$. Setzt man diese Annahmen in Gleichung 5.22 ein und summiert über alle Geschwindigkeiten, erhält man:

$$M_z(z, v_{max}) = \frac{M_z(0)}{n_v} \sum_{k=1}^{n_v} \exp \left[-\frac{n_v}{k \cdot v_{max}} \left[\left(\frac{1}{T_1^b} + \eta \frac{2}{R} \right) z + D \left(\int_0^z f(z') dz' \right) \right] \right]$$

$$M_z(z, \dot{V}) = \frac{M_z(0)}{n_v} \sum_{k=1}^{n_v} \exp \left[-\frac{\pi n_v R^2}{2k \cdot \dot{V}} \left[\left(\frac{1}{T_1^b} + \eta \frac{2}{R} \right) z + D \left(\int_0^z f(z') dz' \right) \right] \right] \quad (5.25)$$

Die Anfangsmagnetisierung $M_z(0)$ muss dabei auf die Anzahl der Geschwindigkeiten normiert werden. Dadurch werden die unterschiedlich langen Verweildauern

¹Die Reynoldszahl ist eine dimensionslose Konstante, deren Größe eine Aussage über die Strömungseigenschaft des Fluids macht: $Re = 2Rv_{max}\rho/\kappa$, R : Rohrradius, v_{max} : Gasgeschwindigkeit, ρ : Gasdichte, κ : dynamische Viskosität. Ist Re kleiner als der kritische Wert $Re_c = 2320$, dann ist die Strömung laminar. Darüber wird sie turbulent.

²Die Mach-Zahl Ma ist eine dimensionslose Kennzahl der Strömungslehre. Sie setzt die Geschwindigkeit v eines Körpers oder Fluids ins Verhältnis zu der Schallgeschwindigkeit c des umgebenden Fluids: $Ma = v/c$. Ist $Ma < 0,3$ so kann die Strömung als inkompressibel betrachtet werden.

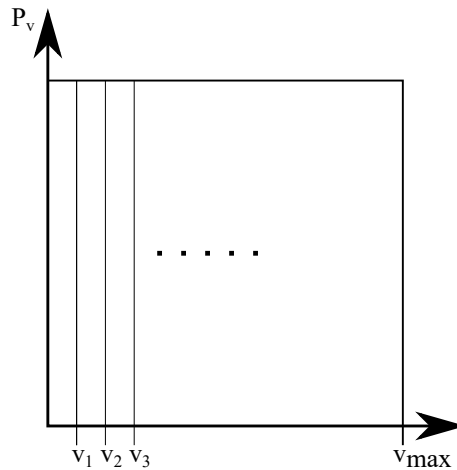


Abbildung 5.18.: *Wahrscheinlichkeitsverteilung der Geschwindigkeiten nach Hagen-Poiseuille: Diese Grafik bedeutet, dass jede Geschwindigkeit gleich viele Gasatome durch die Querschnittsfläche transportiert. Diese Tatsache vereinfacht die Diskretisierung.*

aufgrund der Geschwindigkeitsverteilung numerisch berücksichtigt. Betrachtet man nun die letzte Gleichung, dann kommt man zu dem Schluss: je dünner die Leitung desto kleiner die Verluste. Dabei muss man aber die Definition des Volumenstroms berücksichtigen:

$$\dot{V} = \frac{\pi R^4 \Delta p}{8 \kappa L} \quad (5.26)$$

Halbiert man den Radius, so muss der Druck zwischen Ein- und Ausgang der Transferleitung um das 16fache steigen, um den Volumenstrom konstant zu halten. Bezieht man dies auf die oben beschriebenen Kompressoreinheiten, so muss der Druck in der Einheit um den Faktor 16 erhöht werden, um den selben Volumenstrom bei halben Radius am Ausgang der Transferleitung zu erreichen. Damit wird das Kompressorsystem ab einem bestimmten Transferleitungsdurchmesser technisch sehr aufwendig bis unmöglich, da druckbeständige Teile gefunden werden müssen, die die Hyperpolarisation des Gases lang genug speichern können.

Über Gleichung 5.25 ist es nun möglich für das jeweilige Experiment aus dem Volumenstrom, der Länge der Transferleitung und den Feldinhomogenitäten den passenden Rohrradius der Transferleitung zu berechnen, bei dem die Druckdifferenz moderat und der Polarisationsverlust klein ist.

5.4.3. Messung der Verluste innerhalb der Transferleitung

In diesem Abschnitt soll die Vorhersage des oben diskutierten Transferverlustmodells an zwei unterschiedlich dünnen Leitungen in Abhängigkeit des ^{129}Xe -Volumenstroms verifiziert werden. Dazu wurde die Gasbeutel-Kompressoreinheit über eine 60 cm lange Transferleitung mit einem Messvolumen (FESTO-Schlauch,

Länge: 5 cm, Innendurchmesser: 4 mm) im Zentrum des Niederfeld-Tomographen verbunden. Als Transferleitungen wurden zwei Glaskapillare (Innendurchmesser: 1,2 mm bzw. 4 mm) verwendet. Die jeweilige Glasleitung wurden eingebaut und die NMR-Signale des HP-Xe mit Hilfe des Niederfeld-Tomographen bei unterschiedlichen Gasflüssen durch die Leitungen (10 ml/min bis 50 ml/min) gemessen. Dafür wurde der Gasbeutel mit einer HP ^{129}Xe - ^4He -Gasmischung (Verhältnis etwa 1:9) befüllt. Anschließend ist das Gas, nach dem in Kapitel 5.1.2 beschriebenen Prinzip, durch Transferleitung und Messvolumen geleitet worden. Der Fluss konnte zusätzlich am Ausgang des Messvolumens mit Hilfe eines weiteren Flussmessers gemessen werden. Damit ist geprüft worden, ob der am Kompressor eingestellte Gasfluss dem Fluss am Ausgang des Messvolumens entsprochen hat.

Zunächst soll das magnetische Transferfeld zwischen Spulensystem und Niederfeld-Tomograph betrachtet werden. Da das Magnetfeld sich über die Transferleitung hinweg um 90° dreht, muss gewährleistet werden, dass die Spins der Felddrehung adiabatisch folgen. Dies wird in Anhang A.4 diskutiert. Die Untersuchung zeigt, dass während des Transfers bei den eingestellten Gasflüssen Spinflips ausgeschlossen werden können. Damit kann davon ausgegangen werden, dass die Transferverluste allein durch die Feldinhomogenitäten und die Wandrelaxation verursacht werden.

Zur Messung der Transferverluste durch die erste Transferleitung wurde zunächst der kleinste Gasfluss (10 ml/min) eingestellt und mehrere NMR-Messungen in kurzer Abfolge hintereinander aufgenommen (Messzeit ca. 3 bis 5 min). Der Mittelwert und die Standardabweichung dieser Datenreihe ergeben dabei den Messwert und den zugehörigen Fehler. Danach wurde der Fluss um 10 ml/min erhöht und erneut gemessen. Dieser Vorgang wurde bis zu einem Gasfluss von 50 ml/min wiederholt. Anschließend wurde neu polarisiert und das selbe Messprinzip auf die zweite Transferleitung angewendet. Dabei haben sich einige Probleme gezeigt. Erstens relaxiert das HP Gas im Speichervolumen während der Transferverlustmessungen durch die jeweilige Transferleitung. Diese Relaxationsverluste können nicht einfach herausgerechnet werden, da das Relaxationsverhalten eines kollabierenden Gasbeutels nach Gleichung 5.5 von vielen Parametern abhängt, die innerhalb dieser Experimente nicht alle bestimmt werden konnten. Zweitens musste für jede Transferleitung neu polarisiert werden. Dabei treten zwei wesentliche Probleme auf: Zum einen variiert die Polarisation des HP Xe in jedem Polarisationsdurchgang leicht. Zum anderen ist das Befüllen des Tedlar-Beutels nicht exakt reproduzierbar, wodurch sich die Anfangspolarisationen im Gasbeutel vor den Experimenten unterscheiden können. Dies macht einen direkten Vergleich der absoluten NMR-Signale zu unterschiedlichen Gasflüssen und Transferleitungen nicht möglich, weshalb eine Art Normierung der Messwerte gefunden werden musste.

Hierzu betrachte man zunächst die theoretischen Vorhersagen der Transferverluste anhand des Verlustmodells aus Gl. 5.25 für beide Transferleitungen in Abbildung

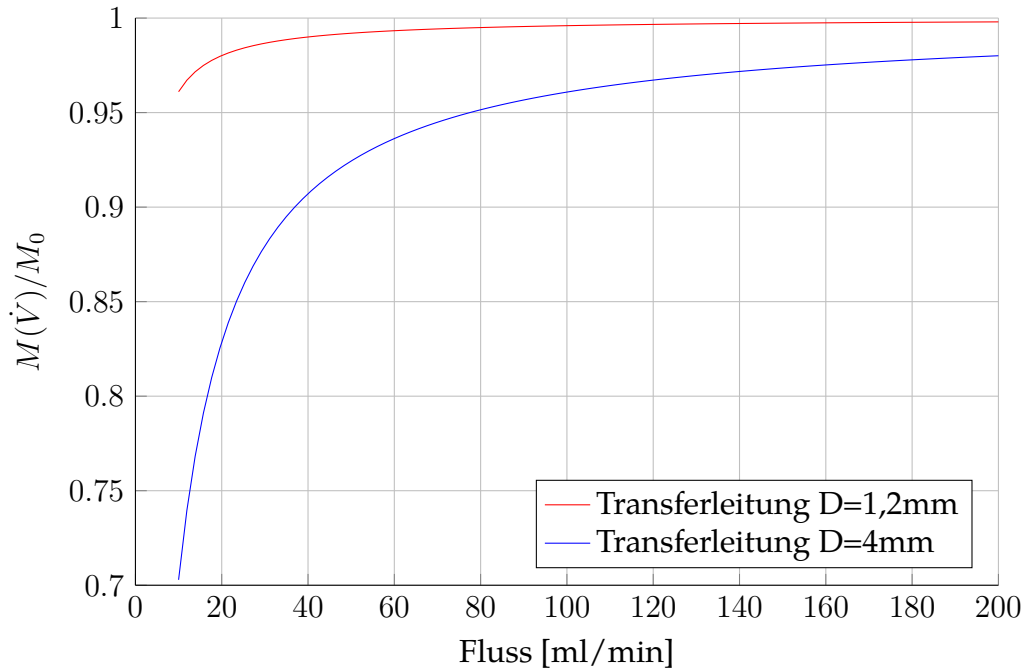


Abbildung 5.19.: Graphen des Transferverlustmodells bei unterschiedlichen Flüssen und Leitungsradien: Dargestellt ist $M(\dot{V})/M_0$ aufgetragen gegen den Fluss \dot{V} aus Gl. 5.25. Der rote bzw. blaue Graph zeigt die Transferverluste innerhalb der Transferleitung mit Innendurchmesser von $D = 1,2 \text{ mm}$ bzw. $D = 4 \text{ mm}$. Die restlichen Parameter wurden willkürlich gewählt: $T_1^b = 1192 \text{ min}$, $\eta = 0,1 \text{ cm/h}$, $D = 3,5 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$, $\int f(z') dz' \approx 100 \text{ m}^{-1}$. Die Abbildung repräsentiert nicht die realen Verluste.

5.19. Die Konstanten des Modells wurden dabei willkürlich gewählt ($T_1^b = 1192 \text{ min}$, $\eta = 0,1 \text{ cm/h}$, $D = 3,5 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$, $\int f(z') dz' \approx 100 \text{ m}^{-1}$). Dargestellt ist die relative Magnetisierung $M(\dot{V})/M_0$ in Abhängigkeit des Gasfluss durch die jeweilige Transferleitung. Die Graphen repräsentiert nicht die realen Verluste und dient allein zur Diskussion der Messschwierigkeiten. Wie man sieht, steigt die relative Magnetisierung mit dem Fluss an. Außerdem liegt, wie erwartet, der Graph der dünneren Leitung deutlich über dem Graph der dickeren Leitung. Allerdings wird ein verlustfreier Transport bei den experimentell realisierbaren Flüssen (etwa 200 ml/min) wahrscheinlich nicht erreicht, wie die Graphen hypothetisch zeigen. Dies macht eine allgemeingültige Normierung für beide Leitungen und damit einen quantitativen Vergleich nichtig, da die realen Verluste in den Transferleitungen, und damit die Flüsse, bei denen die Verluste vergleichbar wären, nicht bekannt sind. Um dennoch einen qualitativen Vergleich der Verluste in den Transferleitungen zu erreichen, wurden, zu Beginn jeder Flussmessung, NMR-Signale bei hohen Flüssen gemessen, die als Normierung der eigentlichen Messwerte dienen. Dazu wurde der Normierungsgasfluss für die dünne Leitung ($D=1,2 \text{ mm}$) auf 100 ml/min und für die dicke Leitung ($D=4 \text{ mm}$) auf 200 ml/min festgesetzt.

Wahrscheinlich sind die Polarisationsverluste innerhalb der beiden Leitung zu diesen Flüssen nicht gleich, weshalb die NMR-Verlustmessungen durch die jeweilige Normierung unterschiedlich stark überschätzt werden. D.h. aufgrund des Volumenunterschieds der beiden Transferleitungen (etwa ein Faktor 10) verweilt das HP Gas etwa fünfmal länger in der $D=4\text{ mm}$ -Leitung bei 200 ml/min als in der $D=1,2\text{ mm}$ -Leitung bei 100 ml/min , weshalb die Verluste des Normierungswertes in der dickeren Transferleitung wahrscheinlich größer ausfallen als in der dünneren Leitung.

Dennoch zeigt das Ergebnis der Messung in Abbildung 5.20 die von der Theorie vorhergesagte Tendenz: Je dünner die Leitung desto geringer der Polarisationsverlust, wenn ein laminares Fließverhalten vorausgesetzt werden kann. Dazu wurde das normierte Xe-Signal $M(\dot{V})/M(\dot{V}_0)$ gegen den Gasfluss durch die jeweilige Transferleitung aufgetragen. Der rote bzw. blaue Graph repräsentiert die Transferverluste

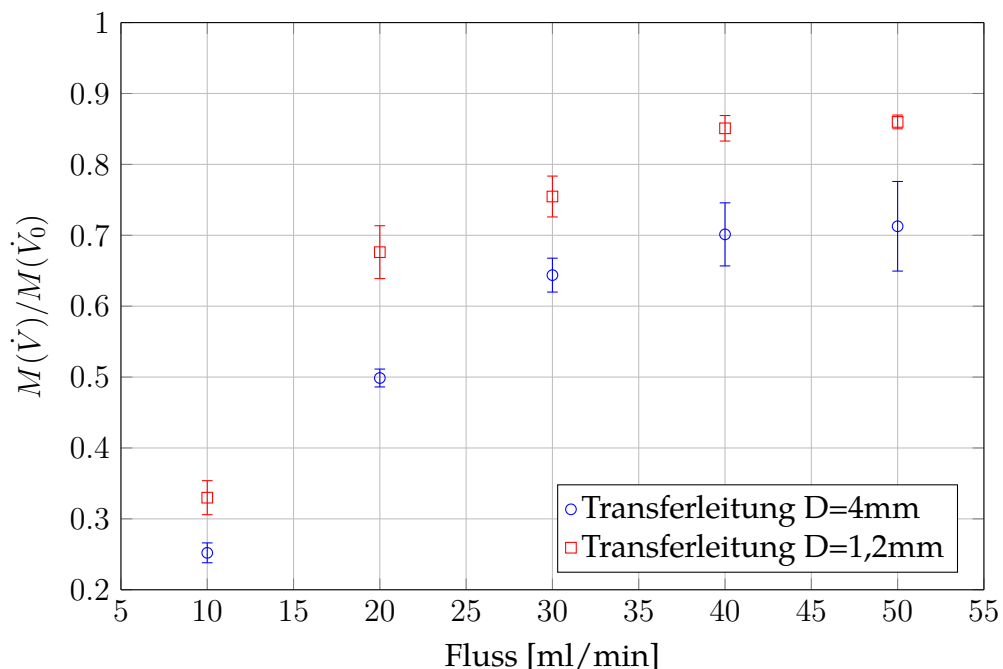


Abbildung 5.20.: Graph der Transferverluste bei unterschiedlichen Flüssen und Leitungsradien: Dargestellt ist das normierte Xe-Signal $M(\dot{V})/M(\dot{V}_0)$ aufgetragen gegen den Fluss \dot{V} . $M(\dot{V}_0)$ ist das zur Normierung genutzte NMR-Signal, dass für die $D = 1,2\text{ mm}$ -Leitung bei $\dot{V}_0 = 100\text{ ml/min}$ und für die $D = 4\text{ mm}$ -Leitung bei $\dot{V}_0 = 200\text{ ml/min}$ gemessen wurde. Der Fehler berechnet sich über die Standardabweichung der zur Mittlung herangezogenen Messwerte. Der rote bzw. blaue Graph zeigt die Transferverluste innerhalb der Gaskapillare mit Innendurchmesser von $D = 1,2\text{ mm}$ bzw. $D = 4\text{ mm}$.

innerhalb der 60 cm langen Transferleitung mit Innendurchmesser von $D = 1,2$ mm bzw. $D = 4$ mm. $M(\dot{V}_0)$ stellt dabei den Normierungswert dar, der für die roten Datenpunkte bei $\dot{V}_0 = 100$ ml/min und für die blauen Datenpunkte bei $\dot{V}_0 = 200$ ml/min gemessen wurde.

5.4.4. Magnetisierung des gelösten Gases

In diesem Abschnitt wird ein Näherungsmodell zur Berechnung der Magnetisierung innerhalb der Flüssigkeit nach einem oder mehreren Membranmoduldurchläufen beschrieben. Ebenso werden die Relaxationsmechanismen, die dabei auftreten berücksichtigt und diskutiert. Grundlage dieser Diskussion bildet die Arbeit von Möller et al. [60], in der ein ähnlicher Aufbau charakterisiert wurde.

Die Magnetisierung ist direkt proportional zur Konzentration c_l des HP Gases in der Flüssigkeit und der beim SEOP-Verfahren erreichten Polarisation P_l [60]:

$$m_{z,l} = \frac{1}{2} c_l N_A |\gamma| \hbar P_l \quad (5.27)$$

Hierbei ist N_A die Avogadro-Konstante, γ das gyromagnetische Verhältnis des Kerns und \hbar die Planck Konstante dividiert durch 2π . Differenziert man diese Gleichung nach der Zeit, erhält man die Änderungsrate der Magnetisierung:

$$\frac{dm_{z,l}}{dt} = \frac{1}{2} N_A |\gamma| \hbar \left(P_l \frac{dc_l}{dt} + c_l \frac{dP_l}{dt} \right) \quad (5.28)$$

Es wird für die weitere Herleitung des Modells vorausgesetzt, dass beim Übergang des HP Xenons an der Grenzfläche zwischen Gas- und Flüssigphase keine Polarisation verloren geht. Unter Berücksichtigung der zeitlichen Änderung der Konzentration aus Gleichung 3.3 und dass die Polarisation P_l einem exponentiellen Zerfall erster Ordnung unterliegt, ergibt sich für obige DGL folgender Zusammenhang:

$$\frac{dm_{z,l}}{dt} = K \frac{A_m}{V_l} (L_l m_{z,i} - m_{z,l}) - \frac{1}{T_{1,l}} m_{z,l} \quad (5.29)$$

$T_{1,l}$ stellt die Xenon Relaxationszeit innerhalb der Flüssigkeit, A_m die Gas-flüssig Grenzfläche und V_l das lumenseitige Volumen des Membranmoduls (siehe Kap. 3.3) dar. $m_{z,i}$ beschreibt die Magnetisierung an der Gas-flüssig Grenzfläche. Durch Separation der Variablen und Integration erhält man:

$$\begin{aligned} \int_0^\tau dt &= \int_{m_{z,in}}^{m_{z,out}} \frac{dm_{z,l}}{K \frac{A_m}{V_l} L_l m_{z,i} - m_{z,l} \left(K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}} \right)} \\ \Rightarrow m_{z,out} &= \frac{K \frac{A_m}{V_l} L_l}{K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}}} m_{z,i} \left[1 - \exp \left(- \left(K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}} \right) \frac{V_l}{Q_l} \right) \right] \\ &\quad + m_{z,in} \exp \left(- \left(K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}} \right) \frac{V_l}{Q_l} \right) \end{aligned} \quad (5.30)$$

τ ist die Zeit, die die Flüssigkeit für den Durchlauf durch das Modul benötigt und kann über das lumenseitige Modulvolumen V_l und den Flüssigkeitsfluss Q_l ausgedrückt werden: $\tau = V_l/Q_l$. $m_{z,in}$ bezieht sich auf die vorhandene Magnetisierung am Eingang und $m_{z,out}$ auf die Magnetisierung am Ausgang des Membranmoduls. Wie schon in Kapitel 3.3 diskutiert, ist das Membranmodul in einem geschlossenen Flüssigkeitskreislauf verbaut. Damit durchläuft die Flüssigkeit mehrfach das Modul. Um dies zu berücksichtigen, wird wieder ein iterativer Ansatz gewählt. Dazu wird $m_{z,out}$ mit $m_{z,k}$ der Magnetisierung nach dem k -ten Durchlauf und $m_{z,in}$ mit $m_{z,k-1} \exp(-\Delta t/T_{1,l})$ ersetzt. Mit dem exponentiellen Zerfall wird berücksichtigt, dass die Magnetisierung sich während eines Durchlaufs durch den Flüssigkeitskreislauf abreichert. Damit berechnet sich die Zeit für einen Umlauf zu $\Delta t = V_K/Q_l$ mit V_K dem Kreislaufvolumen - das lumenseitige Volumen V_l des Moduls ausgenommen. Die Anfangsmagnetisierung $m_{z,k=0}$ wird als null angenommen. Setzt man diese Voraussetzungen in Gleichung 5.30 ein, erhält man nach Iteration über k :

$$m_{z,k} = \frac{K \frac{A_m}{V_l}}{K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}}} L_l m_{z,i} \left[1 - \exp \left(- \left(K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}} \right) \frac{V_l}{Q_l} \right) \right] \times \left[1 + \sum_{j=1}^{k-1} \exp \left(-j \frac{V_K}{Q_l T_{1,l}} \right) \exp \left(-j \left(K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}} \right) \frac{V_l}{Q_l} \right) \right] \quad (5.31)$$

Zunächst soll nun diese Gleichung analysiert werden. Der Term vor der Summe beschreibt die Magnetisierung in der Flüssigkeit nach einem Durchgang der Flüssigkeit durch das Membranmodul. Die Summe berücksichtigt die nach jeder Umwälzung übriggebliebene Magnetisierung. Deshalb verschwindet die Summe für große Kreislaufvolumen V_K , da das HP Xenon vor Wiedereintritt in das Modul aufgrund der langen Verweildauer im Kreislauf depolarisiert ist. Nun könnte man einen großen Fluss wählen, um dem entgegen zu wirken. Aber für Q_l gegen unendlich geht die Magnetisierung $m_{z,k}$ gegen null. Um den Einfluss für kleine Q_l zu analysieren, betrachtet man den Vorfaktor unter Berücksichtigung der Gleichungen 3.6 und 3.13 sowie der Annahmen $V_l \propto A_m$ und $K \approx k_l$ (siehe Kap. 3.4):

$$\frac{K \frac{A_m}{V_l}}{K \frac{A_m}{V_l} + \frac{1}{T_{1,l}}} L_l m_{z,i} \propto \frac{Q_l^{1/3} T_{1,l}}{Q_l^{1/3} T_{1,l} + V_l^{1/3}} L_l m_{z,i} \quad (5.32)$$

Geht Q_l nun gegen Null, verschwindet der Vorfaktor und die Xe Magnetisierung in der Flüssigkeit geht, wie zu erwarten, gegen Null. Das heißt je kleiner der Fluss ist, desto größer der Einfluss der Relaxationseffekte beim Durchqueren des Membranmoduls. Ist hingegen $T_{1,l}$ groß, nimmt der Vorfaktor näherungsweise den maximal erreichbaren Wert $L_l m_{z,i}$ an und er wird unabhängig vom Fluss. Mit Hilfe dieser Gleichung ist es nun möglich, die experimentellen Parameter so einzustellen, dass man für das geplante Experiment das maximal mögliche Signal der Xenonatome in der Flüssigkeit erreicht.

Wie oben beschrieben, stellt $m_{z,i}$ die Magnetisierung der Gasphase an der Grenzfläche zwischen Gas und Flüssigkeit dar. Zur Berechnung dieser kann folgender Ansatz gewählt werden:

$$m_{z,i} = m_{z,g} \exp\left(-\frac{\tau_p}{T_{1,p}}\right) \exp\left(-\frac{\tau_M}{T_{1,M}}\right) \quad (5.33)$$

Dabei beschreibt $m_{z,g}$ die Magnetisierung des HP Xenons in der Gasphase vor Eintritt in das Membranmodul, τ_p die Zeit, die das Xenon benötigt, um die Membranporen zu durchtreten, $T_{1,p}$ die Relaxationszeit innerhalb der Poren, τ_M die Zeit, die das Xenongas benötigt, um das Membranmodul zu durchqueren, und $T_{1,M}$ die Gasphasen Relaxationszeit innerhalb des Moduls. Man kann annehmen, dass die Xenonatome durch eindimensionale Diffusion durch die Poren transportiert werden. Diese Annahme ist legitim, da der Massentransfer erzeugt durch einen Druckgradienten zur Blasenbildung innerhalb der Flüssigkeit führen würde. Bläschen wurden aber bei keinem Experiment beobachtet. Somit kann die Transitzeit durch die Membranporen über die Diffusionszeit berechnet werden: $\tau_p \approx l_{Kap}^2/(2D_g)$, wobei l_{Kap} die Länge der Poren und D_g der freie Diffusionskoeffizient der HP Xe-⁴He-Gasmischung ist ($D_g = 3,5 \times 10^{-5} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, siehe Kap. 3.4). Aufgrund der Mischung von HP Xe mit ⁴He, dem homogenen Magnetfeld über dem Membranmodul innerhalb des Messmagneten und dem verschwinden geringen Sauerstoffanteil ($< 10^{-3} \text{ mbar}$) in der Gasmischung kann die Relaxationszeit des HP Xenons in der Gasphase mit $> 4,6 \text{ h}$ [38] vernachlässigt werden. Damit wird die Relaxationszeit innerhalb der Poren dominiert durch die Diffusion des HP Xenons in das Membranmaterial (Polypropylen). Die Relaxationsrate wird bestimmt durch [61], [62]:

$$\frac{1}{T_{1,p}} = L_p \frac{A_p}{V_p} \sqrt{\frac{D_p}{T_{1,d}}} \quad (5.34)$$

Dies repräsentiert eine alternative Formulierung der Wandrelaxation, wobei $L_p = 0,682 \pm 0,03$ [63] die Ostwald Löslichkeit von Xenon in Polymer, $A_p = \pi d_{Pore} l_{Kap} N$ die Oberfläche und $V_p = \pi d_{Pore}^2 l_{Kap} N/4$ das Volumen der Poren ist (N : Anzahl der Poren). $D_d = 3,8 \times 10^{-12} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ [64] und $T_{1,d} = 7,6 \pm 0,3$ bis $8,1 \pm 0,4 \text{ s}$ [65] beschreiben den Diffusionskoeffizient und die Relaxationszeit von Xenon im Polymer. Fügt man die Gleichungen zusammen und setzt die Werte ein, ergibt sich:

$$\exp\left(\frac{-\tau_p}{T_{1,p}}\right) = \exp\left(-\frac{2l_{Kap}^2 L_p}{D_g d_{Pore}} \sqrt{\frac{D_d}{T_{1,d}}}\right) \approx 0,999 \quad (5.35)$$

Damit ist die Relaxation innerhalb der Poren aufgrund der schnellen Diffusion von Xenon über die Länge der Pore $l_{Kap} = 28 \mu\text{m}$ im Vergleich zur Relaxationszeit im Polymer vernachlässigbar. Ähnlich kann auch die Relaxation innerhalb des Membranmoduls ausgedrückt werden:

$$\frac{1}{T_{1,M}} = L_p \frac{A_{m,out} + A_H}{V_M} \sqrt{\frac{D_p}{T_{1,d}}} \quad (5.36)$$

Tabelle 5.2.: Relaxationszeiten $T_{1,M}$ des HP Gases innerhalb der experimentell verwendeten Membranmodule. Die Zeiten beschreiben die Wandrelaxation auf der Hüllenseite bzw. in der Gasphase des Membranmoduls. $A_{m,out}$ stellt die äußere makroskopische Oberfläche der Hohlfasermembranen, A_H die Oberfläche der Membranmodulhülle und V_M das Hüllenvolumen des Moduls dar. Die Module werden in Kap. 3.4 beschrieben.

| | V_M [ml] | $A_{m,out}$ [cm ²] | A_H [cm ²] | $T_{1,M}$ [min] |
|-------------|------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Minimodul: | 25 | 2459 | 93 | 3,4 |
| Mikromodul: | 4,4 | 154 | 24 | 8,5 |

Dabei stellt $A_{m,out}$ die äußere makroskopische Oberfläche der Hohlfasermembranen, A_H die Oberfläche der Membranmodulhülle und V_M das Hüllenvolumen des Moduls dar. Die Zeit τ_M , die das HP Xenon braucht, um die Modulhülle zu durchqueren, kann aus dem Hüllenvolumen V_M und dem Gasfluss \dot{V} in das Membranmodul hinein berechnet werden: $\tau_M = V_M/\dot{V}$. In Tabelle 5.2 sind die Relaxationszeiten innerhalb des Mini- und Mikromoduls in der Gasphase aufgeführt. Sie liegen unter 10 min. Damit kann der Fluss durch das Membranmodul nicht zu klein gewählt werden, da sonst die Polarisationsverluste zu hoch sind. Aber fließt das HP Xenon zu schnell durch das Membranmodul, verlässt es das Modul ungenutzt und kann nicht mehr am Austauschprozess teilnehmen. Damit muss ein Kompromiss zwischen Verweildauer des HP Xe im Membranmodul und Depolarisation gewählt werden.

Die Messung der absoluten Xe-Magnetisierung in der Flüssigkeit stellt sich als sehr schwierig heraus, da NMR-Experimente ausschließlich relative Messergebnisse liefern. Um die Magnetisierung dennoch messen zu können, wird ein Referenzstoff mit bekannter Kernspinpolarisation benötigt. Da kein Referenzstoff mit ähnlicher Larmor-Frequenz (zu ¹²⁹Xe) gefunden wurde, müssen zwei unterschiedliche Probenköpfe für die jeweilige Kernspin-Spezies (¹²⁹Xe und Referenzstoff) eingesetzt werden. Da diese Probenköpfe sich aufgrund der unterschiedlichen Frequenzen in Induktivität und/oder Kapazität unterscheiden, sind die NMR-Signale nicht miteinander vergleichbar. Unter großem Aufwand und mit großen Fehlern können die Kenngrößen der Probenköpfe bestimmt werden, was eine annähernde Vergleichbarkeit der NMR-Signale ermöglichen würde. Dies konnte im zeitlichen Rahmen dieser Doktorarbeit nicht mehr realisiert werden.

Deshalb soll an dieser Stelle die Xe-Magnetisierung für das Lösungsmittel Wasser mit Hilfe des Iterationsmodells aus Gl. 5.31 exemplarisch für die Membraneinheit, die in Kapitel 6.3.2 eingesetzt wurde, für mehrere Flüssigkeitsdurchläufe durch die Membraneinheit berechnet werden. Das Ergebnis ist graphisch in Abbildung 5.21 dargestellt. Die y-Achse zeigt die Xe-Magnetisierung $m_{z,k}$ relativ zur maximal erreichbaren Magnetisierung in der Flüssigkeit $L_l m_{z,i}$ aufgetragen gegen den k-ten Durchlauf durch die Membraneinheit. Die Kenngrößen der Membraneinheit aus Kap. 6.3.2 sind: $K = 0,1844 \cdot 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$, $A_m = 0,4 \cdot 0,0125 \text{ m}^2 = 0,005 \text{ m}^2$, $V_l = 1 \text{ ml}$,

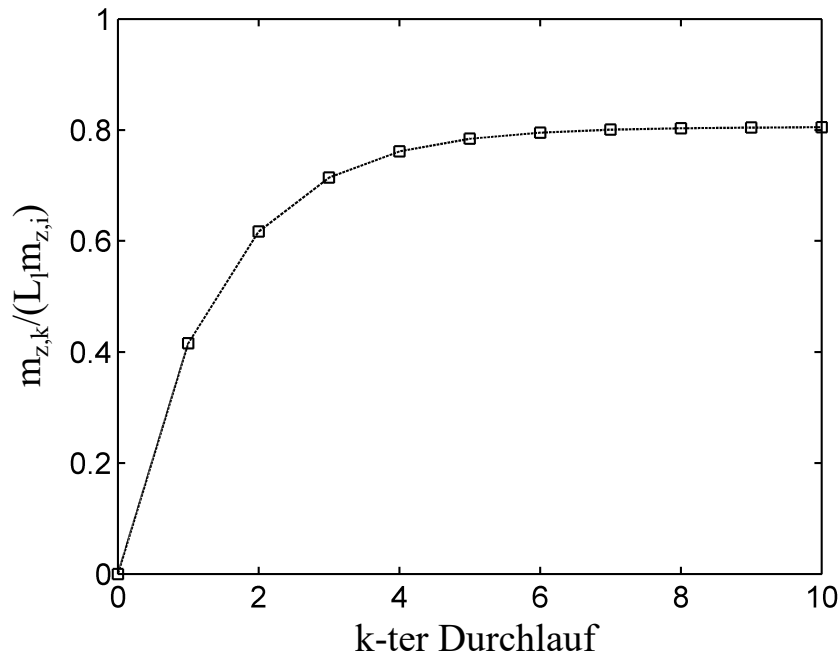


Abbildung 5.21.: Der Graph zeigt die Xe-Magnetisierung $m_{z,k}$ in destilliertem Wasser ($T_{1,l} = 125$ s) relativ zur maximalen Ostwaldlöslichkeit $L_1 m_{z,i}$ in der Flüssigkeit aufgetragen gegen den k -ten Durchlauf durch die Membraneinheit aus Kap. 6.3.2. Die Werte wurden mit dem Iterationsmodell aus Gl. 5.31 mit den Kenngrößen der Membraneinheit aus Kap. 6.3.2 berechnet: $K = 0,1844 \cdot 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$, $A_m = 0,4 \cdot 0,0125 \text{ m}^2 = 0,005 \text{ m}^2$, $V_l = 1 \text{ ml}$, $Q_l = 10 \text{ ml/min}$ (siehe Kap. 3.4), $V_K = 3,6 \text{ ml} - V_l = 2,6 \text{ ml}$.

$Q_l = 10 \text{ ml/min}$ (siehe Kap. 3.4), $V_K = 3,6 \text{ ml} - V_l = 2,6 \text{ ml}$ und $T_{1,l} = 125 \text{ s}$ [60]. Wie man sieht, wird nach etwa 5 Umwälzungen der Flüssigkeit in der Membraneinheit ein Maximum bei ca. 80% der maximalen Ostwaldlöslichkeit $L_1 m_{z,i}$ erreicht. Damit kann die Xe-Magnetisierung in der Flüssigkeit $m_{z,k}$ nach wenigen Durchläufen durch die Membraneinheit verdoppelt werden im Vergleich zu einem einzigen Durchgang der Flüssigkeit durch das Membranmodul. Dies zeigt, dass bei richtiger Wahl der Kenngrößen der Membraneinheit eine gesteigerte Xe-Magnetisierung in der Flüssigkeit erreicht werden kann, vorausgesetzt die Xe-Relaxationszeit in der Flüssigkeit ist hinreichend groß verglichen mit der Zeitdauer für eine Umwälzung.

5.5. NMR/MRT-Messungen von gelösten HP Xenon im Niederfeld-Tomograph

In diesem Abschnitt werden die Langzeit-Lösungsexperimente von HP ^{129}Xe in H_2O vorgestellt. Hierbei soll gezeigt werden, dass durch die oben beschriebene

nen Verbesserungen lange Messzeiten in der gelösten Xe-Phase bei moderatem Signalabfall erreicht werden können. Die Flüssigkeit ist natürlich austauschbar. Zu berücksichtigen ist aber, dass die Polymermembranen in Alkoholen und Alkanolen (z.B. EtOH) quellen und damit unbrauchbar werden.

5.5.1. Langzeitmessungen des Xe@H₂O-Signals

Um nun das Signalverhalten des HP ¹²⁹Xe im Kompressorvolumen, aber ebenso in der gelösten Phase für lange Gasfließzeiten zu untersuchen, wurde das HP Xenon über die Membraneinheit (Kap. 5.3) und den Gasbeutel-Kompressor (Kap. 5.1.2) in einer 5%-Butanol-H₂O-Lösungen gelöst. Das Butanol verbessert die Xe-Löslichkeit. Der Anteil wurde aber so gewählt, dass eine Quellung der Membranen noch nicht auftritt. Es wurden drei Langzeit-Lösungsexperimente mit unterschiedlichen Gasflüssen durchgeführt. Für die Experimente wurde die Kompressoreinheit im Spulensystem (Kap. 5.2) über eine etwa 60 cm lange Glasleitung (ID: 2,2 mm, Borosilikatglas) mit der Membraneinheit im Zentrum des Niederfeld-Tomographen verbunden. Die Membraneinheit hat aus dem Membranmodul MiniModule[®] 1 x 5.5 (siehe Anhang A.1), einem Puffervolumen, dem Probenkopf mit Messvolumen (Volumen: 12 ml) und der Piezopumpe BPH-214E 230V der Firma NITTO KOHKI EUROPE GmbH (Förderrate: 220 ml/min) bestanden (Gesamtvolumen: 45 ml, aufgebaut wie in Abb. 5.15 (S.101)). Nach Befüllung des Kompressors mit einer HP-Xe-⁴He-Gasmischung (Mischverhältnis: etwa 1:6) und Spülung des Membrankreislaufs mit Stickstoff für 10 min, wurde, nach dem in Kap. 5.1.2 beschriebenen Prinzip, der Gasfluss in die Membraneinheit hinein gestartet. Der Ausgang des Membranmoduls ist mit einem Rückschlagventil gegen das Eindringen von Sauerstoff gesichert worden, die HP Gasmischung konnte aber ungehindert austreten. Das NMR-Signal wurde mit Hilfe des Niederfeld-Tomographen gemessen. Dazu ist eine Sequenz von 90°-Pulsen verwendet worden, wobei nach jedem Puls ein NMR-Signal gemessen wurde.

Das Experiment ist für drei unterschiedliche Gasflüsse (10 ml/min, 15 ml/min und 20 ml/min) wiederholt worden. Abbildung 5.22 vergleicht die normierten NMR-Signale der drei Messungen, aufgetragen gegen die Fließzeit. Die blaue Linie repräsentiert die Messung mit einem Fluss von 10 ml/min, die rote Linie mit 15 ml/min und die schwarze Linie zeigt die Messung mit 20 ml/min. Alle drei Datenreihen zeigen, trotz der unterschiedlichen Flüsse, die gleiche Signalentwicklung. Die Unterschiede in den Fließzeiten der drei Messungen ergeben sich aus den unterschiedlichen Flüssen und Anfangsvolumina im Gasbeutel vor Beginn des Experiments. Zur detaillierteren Auswertung wurde eine modifizierte Form von Gleichung 5.5 (S.81) an die Daten gefittet. Die Analyse der Daten ist im Anhang A.5 zu finden.

Wie schon in Kapitel 5.4 diskutiert, können die Relaxation durch Feldinhomogenitäten und die Relaxation durch Sauerstoffverunreinigungen vernachlässigt werden.

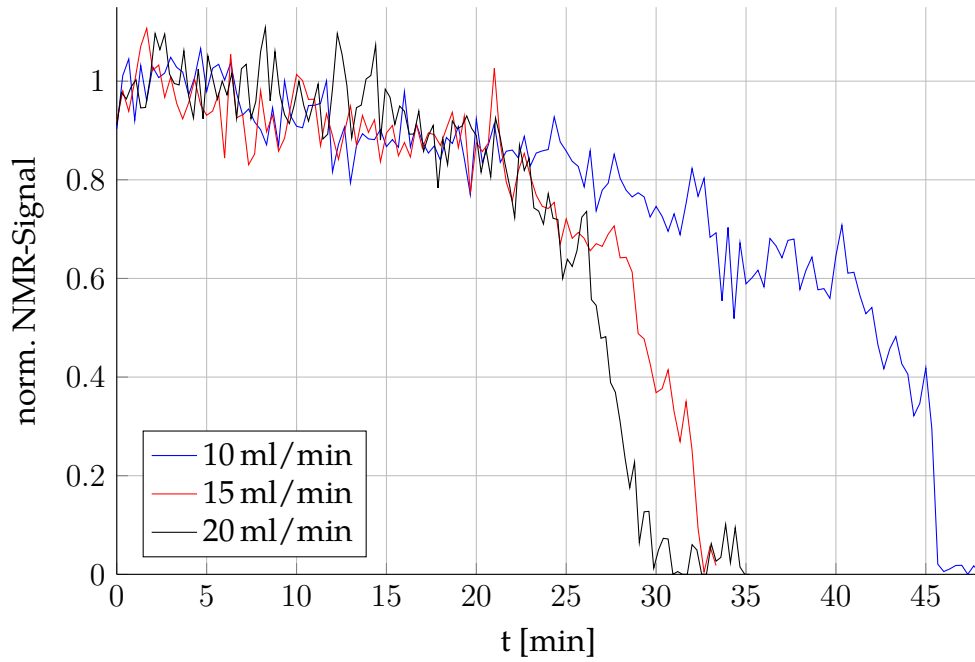


Abbildung 5.22.: Langzeitmessungen des Xe@H₂O-Signals im Vergleich. Gezeigt sind drei Messungen zu einem Gasfluss von 10 ml/min (blaue Linie), 15 ml/min (rote Linie) und 20 ml/min (schwarze Linie). Das NMR-Signal wurde zur besseren Vergleichbarkeit normiert und gegen die Fließzeit aufgetragen. Das Xe@H₂O-Signal wurde aus dem Integral über das Frequenzspektrum berechnet. Die Messfehler wurden zur besseren Übersicht weggelassen.

Tabelle 5.3.: Fitparameter zu den Gasbeutel-Langzeitmessungen: \dot{V} : Gasfluss (fix), M_0 : Anfangsamplitude; T_1^b : dominiert von der van-der-Waals-Relaxation (fix); V_0 : Anfangsvolumen im Gasbeutel, η : Relaxivität von Tedlar®; t_0 : Zeitpunkt, zu dem die Signalentwicklung durch den Puffereffekt des Membranmoduls dominiert wird; T_1^{ME} : Relaxationszeit von Xe in der Membraneinheit; x_{Xe} : Xenonanteil im HP Xe-⁴He-Gasgemisch; χ_{red}^2 : reduziertes Chi-Quadrat; DoF: Freiheitsgrade. Das dazugehörige Modell und Fits sind im Anhang A.5 zu finden.

| $\dot{V} \left[\frac{ml}{min} \right]$ | $M_0 \pm \Delta M_0 [a.u.]$ | $T_1^b [h]$ | $V_0 [ml]$ | $\Delta V_0 [ml]$ | $\eta \left[\frac{cm}{h} \right]$ | $\Delta \eta \left[\frac{cm}{h} \right]$ |
|---|-----------------------------|------------------|----------------------|-------------------|------------------------------------|---|
| 10 | 1,063±0,009 | 9,635 | 454,5 | 1,2 | 0,173 | 0,007 |
| 15 | 1,927±0,022 | 11,452 | 441,4 | 10,5 | 0,146 | 0,021 |
| 20 | 1,627±0,018 | 14,667 | 516,6 | 6,9 | 0,124 | 0,019 |
| $V_E \left[\frac{ml}{min} \right]$ | $t_0 \pm \Delta t_0 [min]$ | $T_1^{ME} [min]$ | $\Delta T_1^M [min]$ | x_{Xe} | χ_{red}^2 | DoF |
| 10 | 45,45±0,12 | 0,9 | 2,9 | 0,1859 | 0,7431 | 141 |
| 15 | 28,94±1,67 | 2,8 | 0,4 | 0,1437 | 1,8865 | 96 |
| 20 | 25,61±2,93 | 2,4 | 0,2 | 0,1025 | 0,8078 | 128 |

Damit reduziert sich die Relaxationszeit T_1^b auf die van-der-Waals-Relaxation, die mit Gleichung 2.58, dem Xenonanteil x_{Xe} und der Zerstörungsrate für ^4He $r_{He} = 0,25 \pm 0,08$ [37] für die jeweilige Messung berechnet wurde und damit als gegeben betrachtet wird. Somit dominiert die Wandrelaxation die übrigen Effekte. Dies macht die Bestimmung der Relaxivität η aus den Fits (siehe Tab. 5.3) eindeutig, da die Korrelation von T_1^b und η nun entfällt. Um diese Annahme zu bekräftigen, wurde versucht die T_1^b -Zeit mit Hilfe der von Möller et al. bestimmten Relaxivität $\eta = 0,392 \pm 0,008$ cm/h [58] an die Daten zu fitten. Jedoch haben dabei die Relaxationszeiten Werte angenommen, die größer als die berechneten van-der-Waals-Relaxationen sind. Dies ist physikalisch nicht möglich. Damit kann der von Möller et al. gemessene Wert für die Relaxivität nicht bestätigt werden.

Aus den drei Messungen ergibt sich als Maximalwert für die Relaxivität der Tedlar[®]-Folie $\eta = 0,173 \pm 0,007$ cm/h. Mit zunehmendem Gasfluss zeigt sich, dass die Relaxivität kleiner wird. Dies könnte darauf deuten, dass eine gewisse Abhängigkeit zwischen Gasbeuteloberfläche und Gasfluss bestehen könnte. Andererseits beeinflusst der Fitparameter t_0 den Wert der Relaxivität, sodass die Abnahme eventuell auf eine Fitungenauigkeit zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grund stellt die gemessene Relaxivität bei 10 ml/min den vertrauenswürdigsten Wert dar, da die Messwerte, den Fitdaten nach, alleine von $M_{z,Tedlar}(t)$ (Gl. 5.5 (S.81)) beschrieben werden ($t_0 = 45,45$ [min] = V_0/\dot{V} , $T_1^{ME} = 0,9 \pm 2,9$ min; siehe ebenso Abb. A.21 (S.175) im Anhang). Damit kann $\eta = 0,173 \pm 0,007$ cm/h als Obergrenze angenommen werden.

Des Weiteren steigt die Anfangsamplitude M_0 nach der Erhöhung des Flusses von 10 ml/min auf 15 ml/min um einen Faktor 1,8 an, obwohl der Xenonanteil um 4% abnimmt (siehe Tab. 5.3). Dies erklärt sich damit, dass die Verweildauer des HP Xenons in der Transferleitung mit höherem Fluss verkürzt wird und somit reduzieren sich die Polarisationsverluste wie in Kapitel 5.4 gezeigt. Das die Anfangsamplitude M_0 für 20 ml/min wieder abnimmt, liegt an der verkürzten Repetitionszeit³ (5 s für 10 und 15 ml/min; 4 s für 20 ml/min). Deshalb ist zwischen zwei 90°-Pulsen weniger Flüssigkeit im Messvolumen ausgetauscht worden. Außerdem ist der Xenonanteil im Gasgemisch bei der 20 ml/min-Messung im Vergleich zur 15 ml/min-Messung um etwa 22% geringer und im Vergleich zur 10 ml/min-Messung um etwa 44% geringer gewesen.

Abschließend sollen nochmals die Signalentwicklungen in Abbildung 5.22 betrachtet werden. In allen drei Graphen fällt das Signal innerhalb von 20 min um maximal 20%. Dies gewährleistet, dass das entwickelte HP ^{129}Xe -Applikationsverfahren ebenfalls für komplexere Aufnahmeverfahren, die ein konstantes Signal über die Aufnahmedauer hinweg benötigen, wie z.B. in der Magnet-Resonanz-Tomographie, eingesetzt werden kann.

³Zeitdauer zwischen zwei 90°-Pulsen

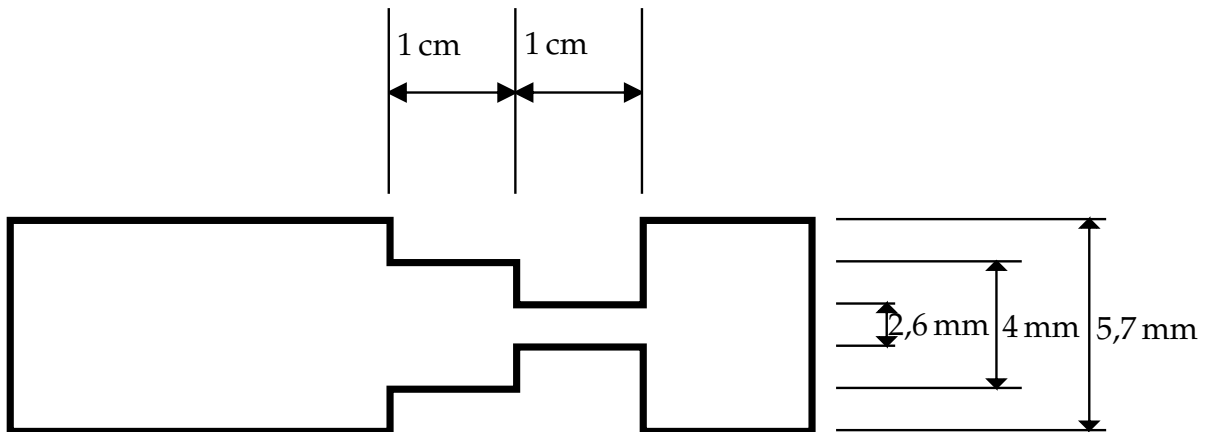


Abbildung 5.23.: Skizze des verwendeten MR-Phantoms: Das Phantom wurde aus drei FESTO-Schläuchen hergestellt. Die Innendurchmesser belaufen sich von klein nach groß auf 2,6 mm - 4 mm - 5,7 mm. Die zwei kleineren Schläuche haben eine Länge von jeweils einem Zentimeter.

5.5.2. ^{129}Xe -Bildgebung mit dem Niederfeld-Tomograph

In diesem Abschnitt soll nun die erfolgreiche Zusammenführung des Niederfeld-Tomographen (Kap. 4) und der HP ^{129}Xe -Applikationseinheit anhand von MR-Bildern demonstriert werden. Diese MR-Bilder sollen keine neuen Durchbrüche in der Bildgebung hervorbringen, sondern dienen vor allem zum Beweis der prinzipiellen Machbarkeit von MR in dem konstruierten Niederfeld-Tomographen mit Hilfe von hyperpolarisierten Substanzen in moderater Aufnahmezeit. Damit stellt diese Untersuchung eine Machbarkeitsstudie für die Anwendung von Permanentmagneten in der MR zur Kostenreduktion dar. Außerdem soll mit diesen Messungen nochmal bewiesen werden, dass die HP Xe-Applikationseinheit ein ausreichend konstantes Signal über die Aufnahmezeit hinweg aufweist, um ebenso komplexe 2D-Experiment durchzuführen.

Bildgebung in der ^{129}Xe -Gasphase

Zunächst wurden MR-Bilder in der ^{129}Xe -Gasphase aufgenommen. Dazu wurde die HP ^{129}Xe -Gasbeutel-Kompressoreinheit über eine 60 cm lange Glasleitung mit dem Messvolumen im Zentrum des Niederfeld-Tomographen verbunden. Das Messvolumen ist in Abbildung 5.23 schematisch dargestellt. Es besteht aus drei unterschiedlich dicken FESTO-Schläuchen (ID: 2,6 mm; 4 mm; 5,7 mm), die luftdicht miteinander verbunden sind.

Für das Experiment wurde eine HP-Xe- ^4He -Gasmischung im Gasbeutel mit einem Xenonanteil von 7% hergestellt (Verwendung von angereichertem Xenon, 92% ^{129}Xe). Als Messprogramm wurde eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet (siehe

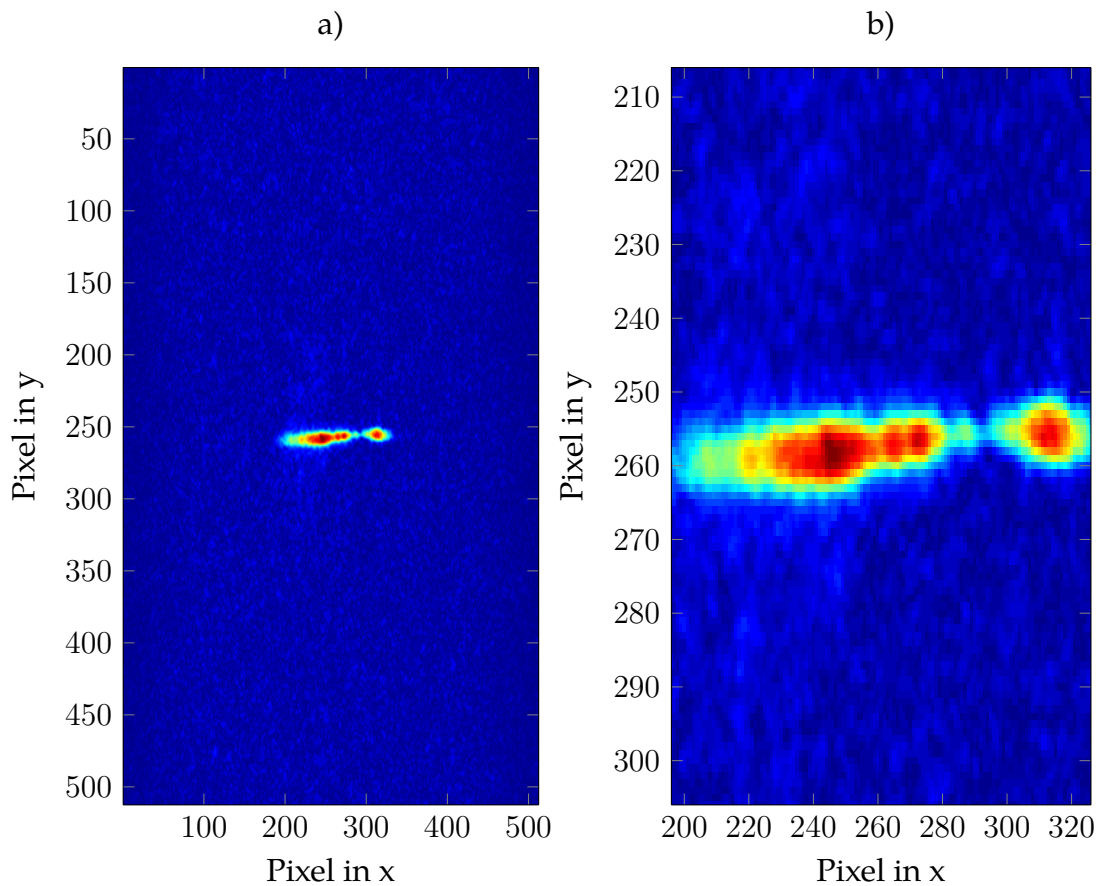


Abbildung 5.24.: MR-Gas-Bild von HP Xenon in Niederfeld-Tomographen: Für die Aufnahme wurde HP Xenon-Gas durch das Phantom aus Abb. 5.23 geleitet und 256 x 256 Pixel mit je einem Scan pro Zeile und einer Repetitionszeit von 100 ms aufgenommen. Als Sequenz wurde eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet. Zur digitalen Filterung wurden 256 x 256 Nullen dem k-Raum hinzugefügt und das Rauschen mit einem Butterworth-Filter unterdrückt. a) zeigt die Gesamtaufnahme und b) den Zoom von a). Das Phantom wird im MR-Bild wiedergegeben. Die räumlich Auflösung kann mit 2 mm abgeschätzt werden.

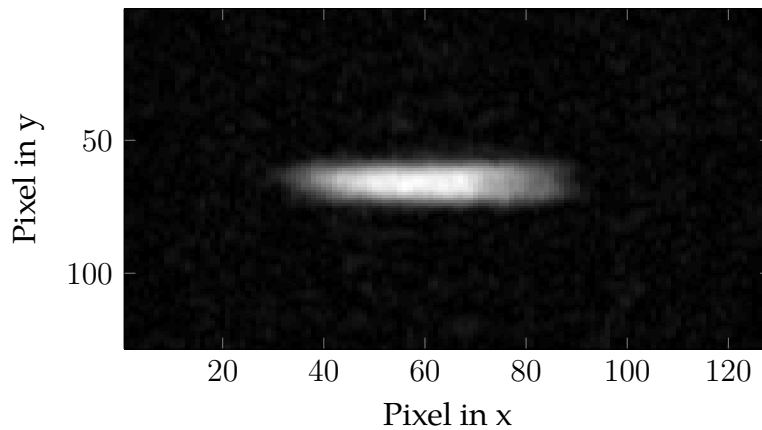


Abbildung 5.25.: MR-Bild von HP Xenon gelöst in H_2O aufgenommen mit dem Niederfeld-Tomographen: Dabei wurde in einem 5 cm langem Glaszylinder mit einem Innendurchmesser von 16 mm gemessen. Das HP Xenon wurde über ein MiniModule von LIQUI-CEL, das, wie in Abb. 5.16 zu sehen, an den Flüssigkeitskreislauf angeschlossen war, in destilliertem Wasser gelöst. Zur Aufnahme ist eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet worden. Es wurden 128 Pixel in x- und 32 Pixel in y-Richtung bei 32 Scans pro Zeile mit einer Repetitionszeit von 500 ms aufgenommen. Die restlichen fehlenden Pixel entlang y wurden mit Nullen aufgefüllt, um eine digitale Filterung zu erreichen. Des weiteren wurde das Rauschen am Rand des k-Raums mit einem Butterworth-Filter reduziert. Die Aufnahmezeit hat circa 8,5 min betragen.

Kap. 2.2.3 oder [66] S.184ff). Diese Sequenz wurde gewählt, da der 180° -Puls für Xe nicht hinreichend exakt bestimmt werden konnte. Dies hat in der Spin-Echo-Sequenz zu Artefakten geführt, die nicht durch einen Phasenzklus (siehe Kap. 2.1.10) eliminiert werden konnten. Der Gasfluss in das Phantom hinein ist auf 25 ml/min eingestellt worden.

In Abbildung 5.24 ist das zu dem Phantom passende HP-Xe-Gas-MR-Bild dargestellt. Das Bild gibt die Form des Phantom wieder. Die Aufnahme wurde in circa 25 s gemessen. Dabei ist eine Auflösung von etwa 2 mm erreicht worden.

Bildgebung in der ^{129}Xe -Flüssigphase

Für die Bildgebung in der ^{129}Xe -Flüssigphase wurde die Xe-Kompressoreinheit mit der Membraneinheit im Zentrum des Niederfeld-Tomographen verbunden. Die Membraneinheit ist genauso wie im vorherigen Abschnitt aufgebaut gewesen. Um ein hohes SNR zu gewährleisten, wurde die Detektionsspule direkt auf das Messvolumen (Glasrohr: Länge: 5 cm, Innendurchmesser: 16 mm) gewickelt. Auch für diese Messung wurde eine HP Xe- ^4He -Gasmischung mit einem Xenonanteil von 7% verwendet. Als Lösungsmittel wurde H_2O eingesetzt. Die HP Xe-Bilder

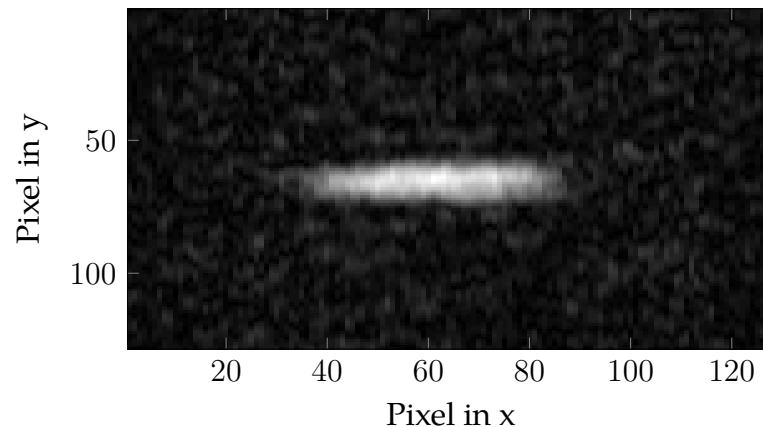


Abbildung 5.26.: MR-Bild von HP Xenon gelöst in H₂O mit verkürzter Messzeit: Das Bild wurde auf gleiche Weise wie Abb. 5.25 aufgenommen. Dabei wurde aber die Anzahl an Scans pro Zeile auf 4 Scans reduziert und die Repetitionszeit auf 1 s erhöht. Damit ergibt sich eine verkürzte Aufnahmezeit von circa einer Minute bei ausreichender Auflösung. Dabei wurde die Gradienten-Echo-Sequenz des Spektrometer-Herstellers verwendet. Diese kann noch für den verwendeten Niederfeld-Tomograph optimiert werden.

in Lösung sind in Abbildung 5.25 und 5.26 aufgeführt. Für das erste Bild wurden 128 Punkte in Leserichtung und 32 Punkte in Phasenrichtung mit 32 Scans pro Zeile aufgenommen. Die Aufnahmezeit hat etwa 8,5 min betragen. Die zweite Aufnahme wurde mit den selben Einstellungen aufgezeichnet, allerdings wurden die Scans auf 4 Scans pro Zeile reduziert und die Repetitionszeit auf 1 s erhöht. Damit verkürzt sich die Aufnahmezeit auf 2,13 min. Die Phasenrichtung wurde in beiden Bildern auf 128 Pixel erweitert und zur digitalen Filterung mit Nullen gefüllt.

Die MR-Bilder zeigen ein Auflösungsvermögen von etwa 2 bis 3 mm, das dem von kommerziellen MRTs von 1 mm schon sehr nahe kommt. Der Tomograph konnte allerdings aus Zeitgründen nicht weiter optimiert werden, da dieser während der Doktorarbeit zum Forschungszentrum Jülich weitergereicht wurde.

Dennoch konnten durch die sukzessive Untersuchung und Verbesserung der Polarisationsverluste des HP Xenons während der Transferprozesse in eine Flüssigkeit der Niederfeld-Tomograph und die HP ¹²⁹Xe-Applikationseinheit erfolgreich zusammengeführt werden, was durch diese MR-Aufnahmen bewiesen wird. Allerdings sollte in einer zukünftigen Projektfortführung der Tomograph zur Reduzierung der Aufnahmezeit weiter optimiert werden. Außerdem kann durch eine exaktere Anpassung der Membraneinheit an das jeweilige Experiment die Xe-Magnetisierung in der Flüssigkeit weiter erhöht werden, was zu einem größeren SNR führen würde.

5.6. Leitfaden zum Lösen von HP-Xe in Flüssigkeiten

Mit den gewonnenen Erkenntnissen über die Xe-Polarisationsverluste während der Transferprozesse konnte ein Leitfaden erstellt werden, der diese minimiert und somit eine hohe Magnetisierung des HP Xenons in einer Flüssigkeit gewährleistet. Diese Richtlinien sollen an dieser Stelle nochmals zusammengefasst werden.

Zum Speichern des HP Xenons im Kompressor sollte ein großes Volumen verglichen zur Oberfläche gewählt werden, sodass gerade zu Beginn des Experiments die Wandrelaxation klein ist und eine lange Speicherzeit erreicht wird. Weiche Gummis, wie Luftballons oder Fußballblasen, können aufgrund der schlechten Relaxivität nicht eingesetzt werden. Wie sich gezeigt hat, eignen sich Tedlar-Folienbeutel (mindestens 1,6l Füllvolumen) besonders gut als Speichervolumen (siehe Kap. 5.1.2). Allerdings nimmt die Wandrelaxation mit dem ausströmenden Gas aus dem Gasbeutel zu, da nur das Volumen abnimmt, während die innere Oberfläche des Beutels dabei konstant bleibt. Hingegen schrumpft beim pneumatisch betriebenen Glasrohr-Kolben-Kompressor (Kap. 5.1.3) die Oberfläche des Glasrohrs mit dem Volumen des Zylinders bei Kolbenvorschub. Dies resultiert in einer kleineren Wandrelaxation im Vergleich zum Gasbeutel.

Zur zusätzlichen Steigerung der Speicherzeit sollten Verunreinigungen mit paramagnetischen Stoffen (z.B. Sauerstoff) in der Applikationseinheit reduziert und Puffergase zum HP Xenon im Speichervolumen hinzugemischt werden. Das Puffergas unterdrückt die Bildung von Xe-Xe van-der-Waals-Molekülen. Als ideal für Lösungsexperimente hat sich 4-Helium herausgestellt, da sich dieses in Flüssigkeit quasi nicht löst (siehe Kap. 5.4.1).

Außerdem hat sich gezeigt: Je dünner die Transferleitung zwischen Applikationseinheit und Niederfeld-Tomograph, desto kleiner sind die Polarisationsverluste, solange der Fluss laminar und die benötigten Drücke experimentell umsetzbar sind. Dazu können mit dem Transferverlustmodell aus Kap. 5.4.2 die Dimensionen der Transferleitung für das jeweilige Experiment so angepasst werden, dass die Verluste beim Transfer minimiert werden. Dies gewährleistet die maximale Magnetisierung im Membranmodul.

Des Weiteren kann in einem (geeignet gewählten) Membrankreislauf durch mehrfache Umwälzung der Flüssigkeit die Xe-Magnetisierung innerhalb der Flüssigkeit annähernd auf die maximale Ostwaldlöslichkeit gesteigert werden. Dazu können die Parameter der Membraneinheit mit dem Modell aus Kap. 5.4.4 für das jeweilige Experiment berechnet werden. Anhand des Modells ist ersichtlich, dass die Verwendung eines miniaturisierten Membrankreislaufs besonders geeignet ist, da somit Relaxationsverluste in der Flüssigkeit klein während einer Umwälzung gehalten werden. Dies garantiert eine Steigerung der Xe-Magnetisierung nach jeder Umwälzung bis zu einer gewissen Sättigung.

Passt man Kompressor, Transferleitung und Membraneinheit mit den gegebenen Modellen an das experimentelle Vorhaben an, wird die maximale Xe-Magnetisierung in der Flüssigkeit erreicht, die mit der Ostwaldlöslichkeit als natürliche Gren-

ze limitiert ist. Die erfolgreiche Anwendung dieses Leitfadens wird im nächsten Kapitel demonstriert.

6. Xenon in Container-Molekülen

Die medizinischen Möglichkeiten den menschlichen Metabolismus in-situ zu beobachten, sind sehr eingeschränkt. Zur Verfügung stehen Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [67], deren Technik auf dem Nachweis einer radioaktiv markierten Substanz basiert, aber auch MRI-Methoden, wie z.B. DNP [3, 4], ^{31}P -Spektroskopie [68], etc. Eine neue Methode zur nicht-invasiven und strahlungsfreien Untersuchung des Metabolismus im Menschen könnte durch sogenannte Container- bzw. Host-Moleküle in Kombination mit hyperpolarisiertem Xenon realisiert werden. Diese Container-Moleküle weisen aufgrund ihrer Käfig-artigen Struktur eine innere Kavität auf, die von unpolaren Gastmolekülen bzw. Atomen, wie z.B. Xenon, besetzt werden kann. Eine solche Komplexierung nennt man Gast@Host-Komplex. Die Verwendung von hyperpolarisiertem Xenon als Gastatom innerhalb des Hohlraums ermöglicht eine einfache und sensitive Nachweismethode eines solchen Xe@Host-Komplexes. Dies wird zum einen durch die Signalüberhöhung des HP Xenons, die auch den Nachweis von geringen Xenonkonzentrationen gewährleistet, und zum anderen durch die hohe Empfindlichkeit der Xe-Elektronenhülle auf die chemische Umgebung ermöglicht (chemische Verschiebung der Xe-Resonanzfrequenz von bis zu 200 ppm relativ zum Gaspeak). Durch die Funktionalisierung des Containers mit einem oder mehreren bioaktiven Molekülen kann der Stoffwechsel, aufgrund der Bindung der Funktionsgruppen mit einem oder mehreren Biomolekülen zu Metaboliten und der daraus resultierenden zusätzlichen chemischen Verschiebung, nachgewiesen werden. Ein solcher funktionalisierter Xe@Host-Komplex - in der Literatur auch *Xenon Biosensor* genannt - bildet somit das Herzstück der neuen Nachweismethode. Doch welche Container-Moleküle kommen dafür in Frage?

Bekannte Moleküle für solche Gast@Host-Komplexe sind z.B. Hemicarcerand, α -Cyclodextrin, Calix[4]aren und Cryptophan. Dabei nimmt das Cryptophan aufgrund der hohen Assoziationskonstanten bezüglich Xenon einen besonderen Stellenwert ein und stellt deshalb das heute am meisten untersuchte Xe-bindende Container-Molekül dar. Die Assoziationskonstante K_a beschreibt das Verhältnis der Konzentrationen von Gast@Host-Komplexen $[GH]$ zu den freien, ungebundenen Gast- $[G]$ bzw. Host-Molekülen $[H]$.

$$K_a = \frac{[GH]}{[G][H]} \quad (6.1)$$

So beträgt z.B. die mit Hemicarcerand bei der Bindung von Xenon erreichte Assoziationskonstante 200 M^{-1} [69]; im Gegensatz zu der reversiblen Xe-Bindung mit Cryptophan-A von $K_a \approx 3900 \text{ M}^{-1}$ in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ bei 278 K [70]. Ein weiterer Schritt zur Anwendbarkeit der Xe Biosensoren in der Medizin wurde durch die Synthese von wasserlöslichen Cryptophanderivaten erreicht, das im Fall von Cryptophan-A eine fast doppelt so hohe Affinität für Xenon aufweist ($K_a \approx 6800 \text{ M}^{-1}$) [71]. Die große Bindungskonstante erwächst aus der lipophilen Umgebung, die der Hohlraum dem Xenon bietet, welches seinerseits ebenfalls lipophil ist. Diese Eigenschaften machen das Cryptophan in Kombination mit HP Xenon zu einem geeigneten Biosensor.

Ein wesentliches Problem stellt allerdings der direkte Nachweis des Xenon Biosensors im Gewebe eines Probanden dar. Der Sensor verteilt sich nach der Injektion statistisch im Körper des Probanden und wird dabei eine Konzentration im interessanten Gewebe von maximal nM bis μM erreichen. Diese Biosensorkonzentration ist zu gering für eine direkte Messung und erfordert die Anwendung von indirekten Messverfahren, wie z.B. HYPER-CEST (*HYPER Chemical Exchange Saturation Transfer*). Dieses Verfahren nutzt den relativ schnellen chemischen Austausch von freien mit den in Cryptophanen gebundenen Xenonatomten innerhalb einer Lösung. Diese Methode erfordert deshalb, dass die Lösung kontinuierlich mit frischen HP Xenon gesättigt werden kann. Dies wird in den meisten Forschungsgruppen durch Einblubbern des HP Xenons in die Lösung erreicht, was in einer medizinische Anwendung nicht möglich ist. Um diese Lücke zu schließen, wurde die HP ^{129}Xe -Applikationseinheit zum bläschenfreien Lösen von HP Xe in einer wässrigen Cryptophan-A Lösung eingesetzt. Damit konnte gezeigt werden, dass sehr lange Messzeiten des Xe@Cryptophan-Signals bei geringer Signalabnahme erzielt werden können. Diese geringe Signalabnahme ermöglichte es, in einem zeitaufwendigen 2D NMR-Experiment den chemischen Austausch von HP Xe zwischen den Containern und Wasser zu beobachten.

6.1. Cryptophan

6.1.1. Aufbau und Eigenschaften von Cryptophanen

Die erste erfolgreiche Synthese von Cryptophan gelang A. Collet in den frühen 1980er Jahren am Collège de France [72]. Das Cryptophan setzt sich generell aus zwei Cyclotribenzolen-Kappen zusammen, die durch drei Verbindungen eine sphärische Struktur ausbilden (Abb. 6.3). Diese Sphäre weist eine interne lipophile molekulare Kavität (Hohlraum) auf, die von kleinen Gastmolekülen besetzt werden kann. Die Größe des Hohlräume hängt dabei von den Verbindungsmolekülen ab und die Größe der Öffnung von den Resten R und R' . Ausgangsstoff

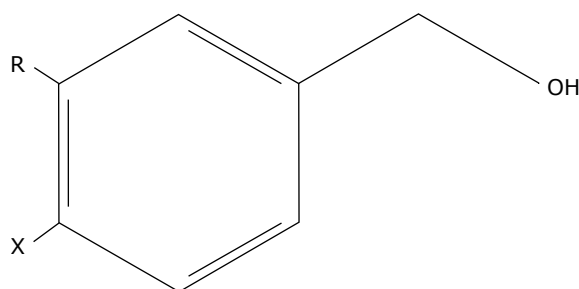


Abbildung 6.1.: 3,4 - disubstituierter Benzylalkohol

für die Bildung der Cyclotribenzylen-Kappe ist ein 3,4 - disubstituierter Benzylalkohol (Abb. 6.1). Bei der Synthese der Kappen sind den Substituenten R und X gewisse Einschränkungen gesetzt. So ist R meistens auf die stark aktivierend wirkende Methoxygruppe limitiert. Hingegen kann der Substituent X freier gewählt werden. Dennoch sollte er aktivierend wirken (z.B. $-OR$, $-SR$, $NHCOR$). Die Cyclotribenzylen-Einheit setzt sich dabei aus drei 3,4 - disubstituierten Benzylalkoholen zu einer makrocyclischen Verbindung (Makrocyclus genannt) zusammen (siehe Abb. 6.2). Dabei erhält man ein achirales Produkt, wenn $R = X$ ist¹. Für den entgegengesetzten Fall $R \neq X$ entsteht bei der Reaktion ein Racemat².

Aufgrund der Flexibilität des Cyclotribenzylens können verschiedene Konformationen, wie zum Beispiel die Kronen- oder Sattelstruktur in Abbildung 6.2, auftreten. Dadurch entstehen ebenfalls unterschiedliche Cryptophan Konformere. So kann sich ein Kronen-Kronen- (**KK**) oder ein Kronen-Sattel-Cryptophan (**KS**) bilden. Dabei ist nur eine Xe@Cryptophan-Komplexierung für die **KK**-Struktur zu beobachten. Diese Konformationen sind nicht nur auf die Flexibilität der Moleküle zurückzuführen, sondern sind ebenso abhängig von der Umgebung und von der momentanen Anwesen- oder Abwesenheit einer Gastspezies innerhalb der Kavität.

Des Weiteren weisen Cryptophane *anti* und *syn* Isomere auf. Isomere stellen Moleküle mit gleicher Summenformel und Molekülmasse aber mit unterschiedlicher chemischer Struktur dar. Die *syn-anti*-Notation wird in der organischen Chemie zur Kennzeichnung der relativen Stellung zweier Substituenten in verbrückten bicyclischen Systemen verwendet. Die *syn* und *anti* Struktur der Cryptophane ist in Abbildung 6.3 definiert. Dabei bewirkt die Chiralität der Cyclotribenzyleneinheit, dass das *anti* Cryptophan chiral ist (D_3 oder C_3 Symmetrie). Sind alle Substituenten oder Verbindungen verschieden, d.h. $X \neq X'$ und/oder $R \neq R'$, dann sind alle *anti* und *syn* Cryptophane chirale Moleküle (C_1 , C_2 oder C_3 Symmetrie).

¹Ein Molekül gilt als chiral, wenn eine Spiegelung an einer Molekülebene, nicht zu einer Selbstabbildung führt (Alltagsbeispiel: Linke und rechte Hand. Chiralität bedeutet Händigkeit).

²Ein Racemat ist ein Stoffgemisch, das aus zwei unterschiedlichen chemischen Substanzen besteht, deren Moleküle jedoch wie Bild und Spiegelbild aufgebaut sind und in äquimolarer Mischung vorliegen (Mischverhältnis 1:1).

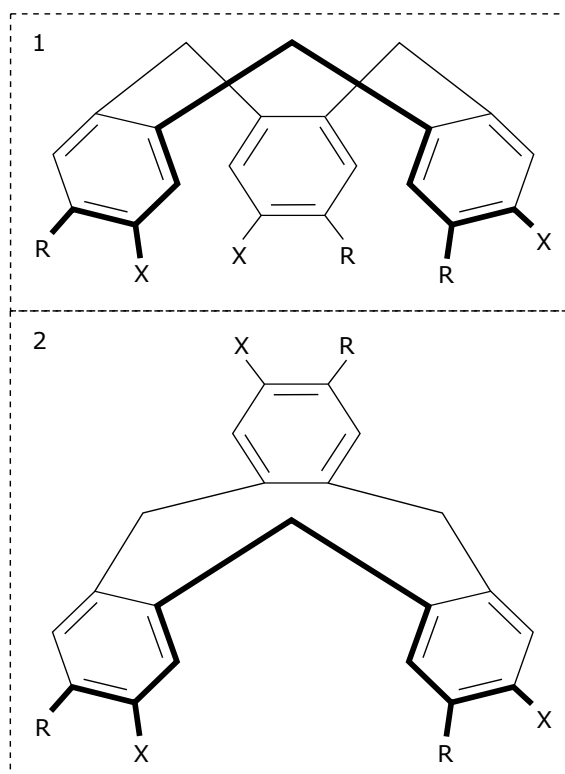


Abbildung 6.2.: Dieser Makrocyclus aus drei 3,4 - disubstituierten Benzylalkoholen bildet ein C_3 symmetrisches substituiertes Cyclotribenzylen Derivat auch bekannt als Tribenzo[*a,d,g*]cyclononatrien. Es können sich zwei verschiedene Konstitutionen ausbilden, 1: Kronenstruktur, 2: Sattelstruktur.

Zur Unterscheidung der von Collet entdeckten Cryptophane nummerierte er sie chronologisch nach ihrer Entdeckung. So heißt das erste charakterisierte Cryptophan, Cryptophan-A (*anti*, A. Collet et al. [72]). Das dazugehörige *syn* Isomer ist Cryptophan-B und so weiter. Aufgrund der großen Vielfältigkeit und Variabilität der heute bekannten Cryptophan Moleküle wurde diese Nomenklatur durch eine angepasste und komplexere Terminologie ersetzt. Darauf soll hier aber nicht weiter eingegangen werden.

Zur Synthese der Cryptophane wird meist das C_3 symmetrische substituierte Cyclotribenzylen Derivat *Cyclotrivenatrylen* (CTV, $R = X = -OCH_3$) verwendet, womit z.B. das *anti*-Cryptophan-A (van-der-Waals Volumen von ungefähr 95 \AA^3) synthetisiert werden kann. Dazu gibt es zwei mögliche Wege: die *direkte Methode* (oder zwei-Schritt Methode) und die *template Methode*. Die konkrete Beschreibung der Synthesevorschriften sind in [14] zu finden und sollen hier nicht weiter erläutert werden.

Die bisher erwähnten Cryptophane sind ausschließlich in organischen Lösungsmitteln lösbar. Da aber organische Lösungsmittel giftig für fast alle Organismen

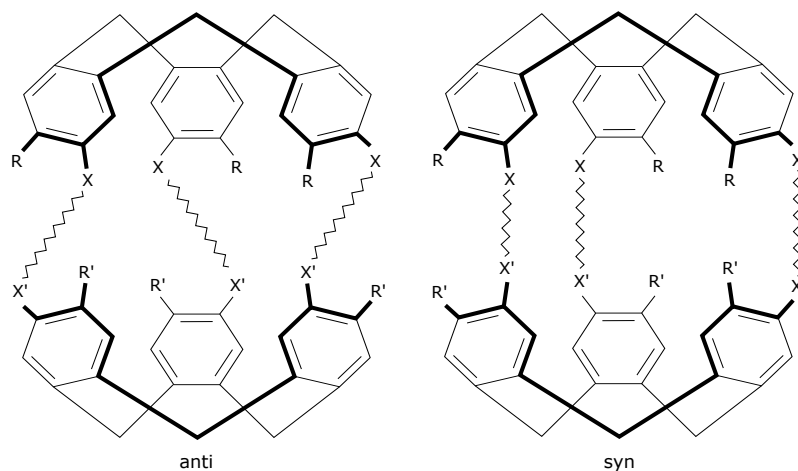


Abbildung 6.3.: Strukturformel von *anti* und *syn* Cryptophan Isomeren. Das Cryptophan setzt sich aus zwei Cyclotribenzylen-Kappen zusammen, die durch drei Brückenbindungen miteinander verbunden sind. Diese Brücken bestimmen die Größe des Hohlraums innerhalb des Cryptophans. Die Substituenten R und R' definieren dabei die Größe der Öffnung in die Kavität.

sind, finden diese Cryptophane in der Medizin keine Anwendung. Erst durch die Synthese des wasserlöslichen Cryptophan-A von Huber et al. [71] wird ein medizinischer Einsatz realistisch. Dazu ersetzt man die sechs Methoxygruppen des Cryptophan-A mit OCH_2COOH und erreicht somit eine Löslichkeit des Host-Moleküles in Lösungsmitteln mit pH-Werten > 5 . Die Gruppe konnte mit diesem wasserlöslichen Cryptophan-A eine Xe Bindung von $K_a \approx 6800 \text{ M}^{-1}$ bei 293 K messen. Durch die hohe Xe Affinität und Wasserlöslichkeit erweisen sich diese Xenon@Cryptophan-Komplexe als mögliche Xenon Biosensoren. Einen weiteren Schritt auf diesem Weg wurde durch eine Gruppe der Berkeley Universität 2001 erreicht. Diese band HP ^{129}Xe an Biotin-markiertes Cryptophan und konnte damit Avidin bei viel geringeren Konzentrationen (nM- μM) als bei typischen Kontrastverstärkenden MR Experimenten nachweisen [13]. Mittlerweile sind weitere funktionalisierte Cryptophan-Moleküle entwickelt worden.

6.1.2. Effekt der chemischen Verschiebung in Xenon Biosensoren

Die chemische Verschiebung des Xe@Cryptophan-Signals zum freien ^{129}Xe -Signal entsteht durch die Wechselwirkung der Xe-Elektronenwolke mit den Cryptophan-Substituenten. Somit weisen in Substituenten und Hohlraumgröße verschiedene Cryptophane auch entsprechend unterschiedliche Xe-Resonanzen relativ zum Xe-Gaspeak auf. Ein Beispiel dafür geben die von Huber et al. synthetisierten wasserlöslichen Cryptophane, die eine Verschiebung der verkapselten ^{129}Xe Resonanz um ~ 30 ppm Feld aufwärts mit wachsendem Kavitätswolumen hervorrufen:

Xe@222-Käfig, 64 ppm; Xe@223-Käfig, 52 ppm; Xe@233-Käfig, 42 ppm; Xe@333-Käfig, 35 ppm (relativ zum ^{129}Xe -Gassignal) [71].

Wird nun ein solches wasserlösliches Cryptophan funktionalisiert, erzeugt die Bindung eines bioaktiven Stoffes an diese Funktionsgruppe eine zusätzliche Frequenzverschiebung. Dies zeigte Pines et al. im Jahr 2001 am Beispiel des Biotinmarkierten, wasserlöslichen Cryptophan-A. Das an dieses Molekül gebundene ^{129}Xe erfährt dabei eine chemische Verschiebung von 70 ppm Feld abwärts im Vergleich zu dem im Wasser gelösten ^{129}Xe von 192 ppm (Referenz: ^{129}Xe -Gassignal). Wird das Protein Avidin der Lösung hinzugefügt, entsteht durch die Bindung des Avidins an Biotin ein weiterer Peak bei $\sim 2,3$ ppm Feld abwärts bezüglich des funktionalisierten Xenons ohne Avidinbindung [13]. Erst diese messbaren Unterschiede machen eine Beobachtung des Metabolismus in zukünftig denkbaren Patientenstudien möglich.

Diese bioaktiven Cryptophane können somit auch für das sogenannte Multiplexing eingesetzt werden. Dahinter steht die Idee, verschiedene Cryptophane mit unterschiedlichen Funktionsgruppen gemeinsam in einem Gewebe von Interesse zu applizieren und die Reaktionen der Metaboliten mit Hilfe der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen eventuell sogar zeitlich aufzulösen. Da die chemische Verschiebung durch den Metabolismus doch sehr gering ist, suchen viele Forschergruppen heute nach funktionalisierten Container-Molekülen, die eine hohe chemische Verschiebung aufgrund der bioaktiven Bindung aufweisen. Des Weiteren werden ebenfalls neue Messmethoden entwickelt, die z.B. in der MR aufgrund von Bildgebungsgradienten auftretende Peakverbreiterungen verhindern sollen und so die Auflösung der schwachen chemischen Verschiebungen weiterhin ermöglichen. Eine solche Methode soll im nächsten Abschnitt erläutert werden.

6.2. HYPER-CEST

HYPER Chemical Exchange Saturation Transfer (dt. HYPER chemischer Austausch Sättigungstransfer, HYPER-CEST) ermöglicht den indirekte Nachweis von austauschenden hyperpolarisierten Xenon-Atomen, die für kurze Zeit an funktionalisierte Container-Moleküle binden. Der große Vorteil dieser Technik zeigt sich in der hohen Sensitivität. So können kleinste Konzentrationen (nM- μM) von Metaboliten in adäquater Messzeit detektiert werden [73]. Erst damit wird eine Anwendung der funktionalisierten HP Xenon@Host-Komplexe in der Medizin denkbar.

CEST ist eine bekannte Technik aus der Kernspinresonanz mit austauschenden Wasserstoffatomen, die am Metabolismus teilnehmen, aber für eine direkte Detektion zu geringe Konzentrationen aufweisen. Durch die Kombination dieser Methode mit HP Xenon wird eine $\sim 10\,000$ mal bessere Sensitivität als bei früheren CEST-Techniken oder anderen molekularen Kernspinresonanzmethoden erreicht. Des

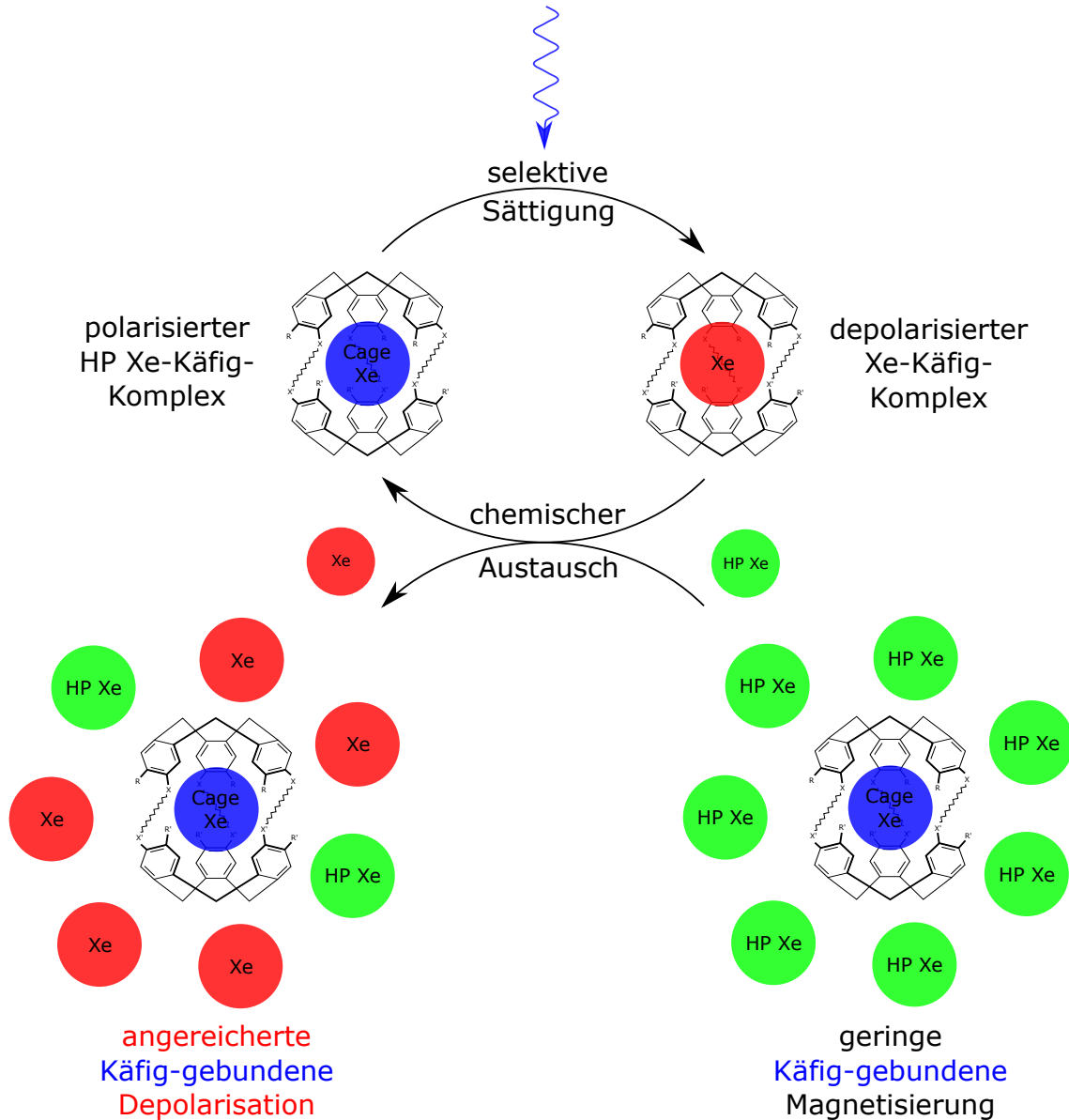


Abbildung 6.4.: Schematische Darstellung von HYPER-CEST: Rechts unten im Bild sind schematisch die freien HP Xenon-Atome (grün) mit einem hyperpolarisierten Xe-Käfig-Komplex (blau) dargestellt. Durch selektive Anregung auf der Xe@Käfig-Resonanzfrequenz wird nun das gebundene HP Xe-Atom depolarisiert (oberer Kreislauf). Durch den chemischen Austausch wird das depolarisierte gebundene Xe (rot) mit einem freien HP Xe (grün) ersetzt und wird wieder durch die selektive Sättigung depolarisiert. Damit entsteht eine angereicherte Käfig-gebundene Depolarisation der freien Xe-Atome. Misst man anschließend das freie Xe-Signal, zeigt sich eine von der selektiven Anregung abhängige Signalauslöschung. D.h. man speichert das HP Xe-Käfig-Komplex Signal in der Depolarisation der freien Xe-Atome.

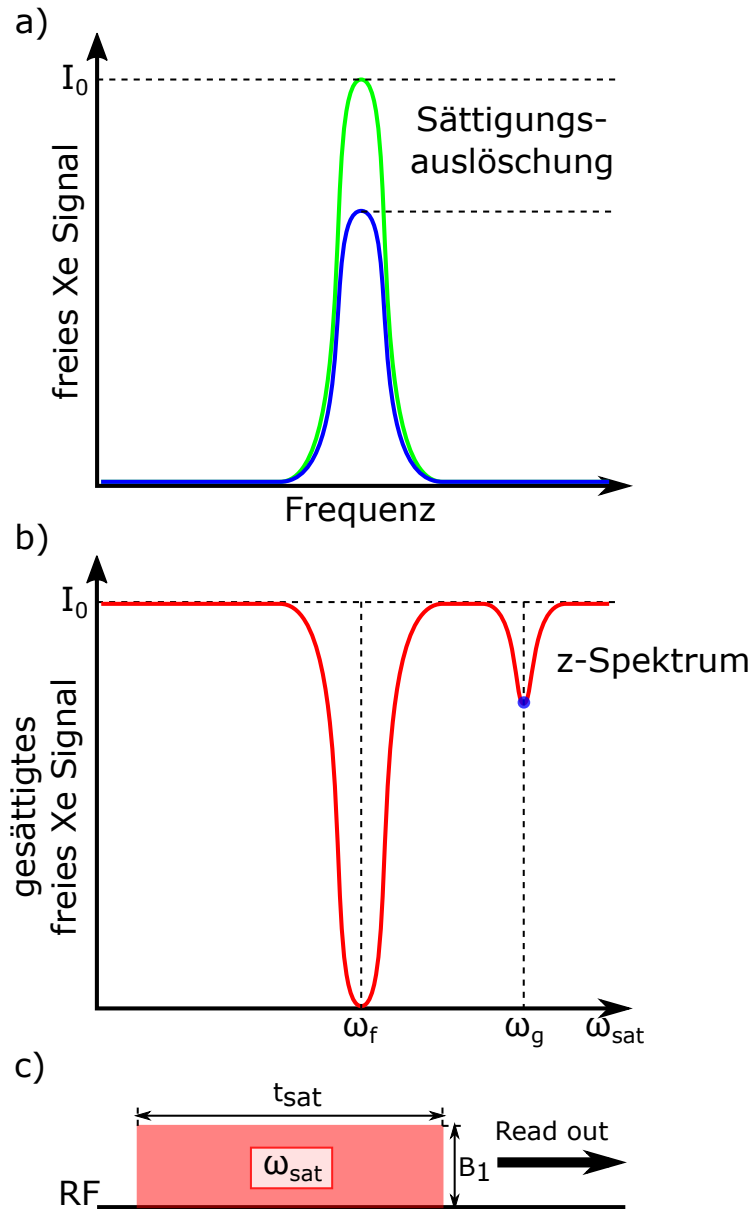


Abbildung 6.5.: Aufnahmemethodik des CEST-Verfahrens: a) zeigt das Frequenzspektrum des freien Xe Signals ohne (grüner Graph) und mit (blauer Graph) vorher appliziertem Sättigungspuls. Trifft nun die Frequenz des Sättigungspulses ω_{sat} die Resonanzfrequenz der in den Käfigen gebundenen HP Xenon-Atome, so erfährt das nach der selektiven Sättigung gemessene freie Xe Signal eine Signalreduktion (Sättigungsauslöschung), aufgrund des chemischen Austausches während der selektiven Anregung wie in der oberen Grafik beschrieben. In b) ist das Negativspektrum, auch z-Spektrum genannt, aufgetragen, welches man aus solchen HYPER-CEST-Experimenten erhält. Der blau Graph aus a) ist somit ein einzelner Punkt aus dem z-Spektrum. Um das gesamte z-Spektrum zu erhalten, muss die Pulssequenz aus c) für viele diskrete Frequenzen ω_{sat} um die Resonanz des Xe@Host-Komplexes ω_g durchgeführt werden.

Weiteren beruht diese Technik auf der chemischen Verschiebung (siehe Kap. 2.1.9) bedingt durch die Bindung der signalgebenden Spin-1/2-Atome an komplexere Moleküle. Insbesondere durch die große chemische Verschiebung zwischen in Flüssigkeiten gelöstem und an Käfigmolekülen gebundenen Xenon von ~ 100 ppm eignet sich das Edelgas hervorragend als Kontrast erhöhender Sensor.

Um das Verfahren zu verstehen, betrachtet man den Austauschprozess zwischen zwei Reservoirs: dem gelösten Reservoir (R_g), welches die an die Host-Moleküle gebundenen HP Xenon-Atomen enthält, und dem viel größeren Solvent Reservoir (R_f), welches die in Wasser gelösten freien HP Xenon-Atomen beinhaltet (Es gilt: $R_f \gg R_g$). Die Xe-Atome können nun zwischen den zwei Reservoirs mit der Austauschrate τ_{ex}^{-1} austauschen. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebung des freien und gebundenen Xenons, erfährt das gebundene zum freien Xe eine Frequenzverschiebung $\Delta\omega$. Diese muss groß im Vergleich zur Austauschrate sein $\Delta\omega \gg \tau_{ex}^{-1}$, um die Bedingung des langsamen Austausches auf der NMR Zeitskala zu erfüllen. Um solche Austauschprozesse für die Signalverstärkung zu nutzen, wird für eine Zeit t_{sat} ein selektiver Sättigungspuls mit Amplitude B_1 auf der gebundenen Xenon-Frequenz ω_g eingesendet und sorgt somit für eine Depolarisation der Xenon@Host-Komplexe. Durch den chemischen Austausch wird die künstliche Abreicherung der Polarisierung während der selektiven Sättigung im freien Xenon-Reservoir gespeichert, wie in Abbildung 6.4 dargestellt. Misst man nun das freie Xenon-Signal nach Ausschalten des Sättigungspulses, ergibt sich eine Signalreduktion im Vergleich zum freien Xenon-Signal ohne vorherige Sättigung (siehe Abb. 6.5 a)). Wiederholt man diesen Vorgang für verschiedene Sättigungsfrequenzen ω_{sat} und trägt die gemessenen Signale gegen diese Frequenzen auf, erhält man ein Negativspektrum, auch z-Spektrum genannt (siehe Abb. 6.5 b)). D.h. man speichert das HP Xe@Käfig-Komplex Signal in der Depolarisation der freien Xe-Atome. Um dies zu gewährleisten, muss der chemische Austausch schnell, verglichen mit der longitudinalen Relaxationszeit des freien Xenons ($\tau_{ex}^{-1} \gg T_1^{-1}$), und die Sättigung der gebundenen HP Xe-Atome effektiv sein (Übergangsrate $W \geq \tau_{ex}^{-1}$). Vor der Messung eines jeden Punktes im z-Spektrum muss die Probe mit frischen HP Xenon angereichert werden. Dies erfordert eine kontinuierliche HP Xe-Anlieferung.

6.3. Anwendung der HP ^{129}Xe -Applikationseinheit auf eine wässrige Cryptophan-A Lösung

Beim Einsatz von funktionalisierten Cryptophanen zur Untersuchung des Metabolismus im Körper eines Probanden zeigt sich ein wesentliches Problem: Wie können die injizierten Käfigmoleküle im Gewebe von Interesse kontinuierlich und weitestgehend polarisationserhaltend mit frischen HP-Xe beliefert werden?

Ein möglicher Weg ist die Aufnahme des HP Xe über die Lunge. Dabei wird das HP Gas zwangsläufig mit Sauerstoff gemischt, welcher durch seine paramagnetischen Eigenschaften zu einer beschleunigten Depolarisation des Xenons führt. Außerdem beträgt die Umlaufzeit des Blutes im Blutkreislauf eines Erwachsenen etwa eine bis zehn Minuten. Da die Relaxationszeit von HP Xe im Blut zwischen 5 und 20 s liegt, wird der Großteil des HP Xe depolarisiert sein bevor es im interessanten Gewebe ankommt [10, 11]. Somit kann die geringe Konzentration der funktionalisierten Käfigmoleküle mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden.

Die zweite Möglichkeit bildet die in dieser Arbeit vorgestellte HP ^{129}Xe -Applikationseinheit, die direkt mit dem Patienten verbunden werden kann. Das Prinzip basiert auf der gleichen Idee wie eine Herz-Lungen-Maschine, die die Lungenfunktion während einer Herzoperation ersetzen soll. Diese Methodik umgeht die Polarisationszerstörende Mischung mit Sauerstoff und ermöglicht, HP Xenon in der Nähe des interessanten Gewebes kontinuierlich in den Patienten zu applizieren. Damit erreicht man relativ kurze Transportwege und somit ausreichend hohe Polarisationsgrade am Ort von Interesse.

Mit Hilfe dieses Aufbaus konnten am Forschungszentrum Jülich erfolgreich Langzeitmessungen des Xe@Cryptophan-Signals innerhalb einer Cryptophan-Wasserlösung realisiert werden. Die wasserlöslichen Cryptophane wurden von Dr. Thierry Brotin (*LABORATOIRE DE CHIMIE, ENS DE LYON*) synthetisiert und zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse dieser Experimente werden im folgenden Abschnitt genauer diskutiert.

6.3.1. Experimenteller Aufbau und Ablauf

Die Langzeitexperimente wurden in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich durchgeführt. Das dortige Institut IBG-2 stellte für die Messungen einen speziellen 1,5 T supraleitenden Magneten zur Verfügung (Abb. 6.6). Dieser Magnet besteht aus zwei supraleitenden Spulen, die in einer Art Helmholtz-Spulenordnung zueinander abgebaut sind. Die Kälteschilde, in die die supraleitenden Spulen eingebettet sind, weisen einen Innendurchmesser von circa 94 cm, bei einer Länge von etwa 90 cm und einem Abstand von ungefähr 50 cm zueinander auf. Aufgrund der Abmessungen des Magneten bietet dieser genügend Platz, um die gesamte HP ^{129}Xe -Applikationseinheit auf der Magnetachse in ausreichend homogenen Feldbereichen zu positionieren. So wurde die ^{129}Xe -Kompressoreinheit (siehe Abb. 5.6) zentral in eine der supraleitenden Spulen untergebracht und über einen 4 mm dicken FESTO-Schlauch mit der Membraneinheit im Isozentrum des Magneten verbunden. Die Länge des Schlauchs betrug circa 100 cm.

Die Membraneinheit setzte sich, wie in Abbildung 5.15 (S.101) dargestellt, aus dem Eigenbau-Mikromembranmodul (siehe Kap. 3.4), einem Puffervolumen, einem Eigenbau-Probenkopf (abgestimmt auf ^{129}Xe bei 1,5 T, $\nu = 17,7$ MHz) und einer

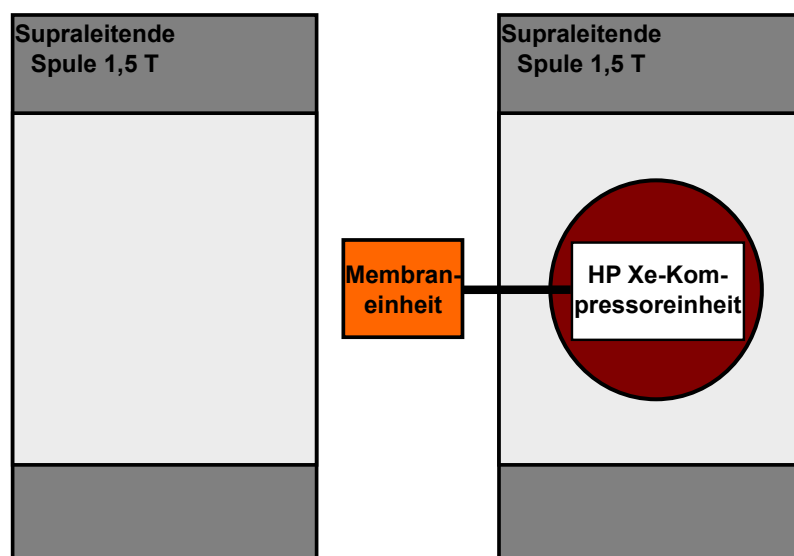


Abbildung 6.6.: Skizze des Cryptophan-Experiments im 1,5 T Magneten: Die supraleitenden Spulen in dunkel grau bilden eine Helmholtz-Anordnung mit einem Feld von 1,5 T im Isozentrum. Der Innendurchmesser der Kälteschilde der supraleitenden Spulen beträgt ca. 94 cm bei einer Länge von ca. 90 cm und der Abstand der Schilde zueinander etwa 50 cm. Die HP ^{129}Xe -Kompressoreinheit (siehe Kap. 5.1) wurde zentral in einer der supraleitenden Spulen platziert und über einen 4 mm Festschlauch mit dem Membrankreislauf im Isozentrum des Magneten verbunden. Das Isozentrum weist in einem Würfel mit 20 cm Kantenlänge eine Homogenität von 10^{-6} cm^{-1} auf.

nicht-magnetischen Piezo-Pumpe (BPS-215i 230V, NITTO KOHKI EUROPE GmbH) zusammen. Die Komponenten sind über 4 mm dicke FESTO-Schläuche miteinander verbunden worden. Der gesamte Kreislauf hatte ein Fassungsvermögen von ca. 3,6 ml. Befüllt wurde dieser mit Hilfe einer Kunststoffspritze über einen Drei-Wege-Hahn. Das Messvolumen innerhalb des Probenkopfes hat etwa 0,7 ml betragen. Die Förderrate der Piezo-Pumpe beläuft sich auf maximal 10 ml/min. Damit wälzt die Pumpe im Mittel die Flüssigkeit in 22 s einmal um.

Für den experimentellen Ablauf wurde folgendes Protokoll eingehalten. Das HP ^{129}Xe wurde in einem Labor circa einen Kilometer vom Versuchsmagneten entfernt produziert. Das verwendete Xenon für den Polarisationsprozess hat zu 92% aus ^{129}Xe bestanden. Nach dem Polarisationsprozess musste das in einer Speicherzelle (Glas: GE180, Volumen: 450 ml) abgefüllte HP Xe innerhalb einer Transportspule mit dem Auto zum Versuchsort befördert werden. Zuvor wurde aber das abgefüllte HP Xe auf einen Druck von 2 bar mit ^4He (Reinheit: 5.0) angereicht. Dies begünstigt die Speicherzeit (Unterdrückung der Xe-Xe-van-der-Waals-Wechselwirkung, Kap. 2.5). Nachdem Transport zum Versuchsort wurde die Probe zügig um den Magneten herumgetragen und an die HP Xe-Kompressoreinheit angeschlossen. Anschließend wurde die HP Xe- ^4He -Mischung nach dem oben beschriebenen Prinzip in den Gasbeutel gefüllt (siehe Kap. 5.1). Um Sauerstoffverunreinigungen in der

Transferleitung auszuschließen, wurde die Leitung vor Beginn der Experimente mit Stickstoff gespült. Nun konnte der HP Xe-⁴He-Fluss in das Membranmodul hinein gestartet werden. Wie oben beschrieben, sorgt dieser Prozess für einen ständigen Austausch von frischen hyperpolarisierten Xenon mit dem gelösten depolarisierten Xenon.

Die Experimentierflüssigkeit wurde aus destilliertem Wasser und wasserlöslichem Cryptophan-A ($\text{Cr222}(\text{OCH}_2\text{COOH})_6$, [71]) hergestellt. Da sich wasserlösliches Cryptophan-A in alkalischen Lösungsmitteln besser lösen lässt, wurde der pH-Wert des destillierten Wassers mit Hilfe von Natronlauge (NaOH) eingestellt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zugabe von wasserlöslichem Cryptophan-A den pH-Wert des Lösungsmittels stark absenkt. Dies wiederum sorgt für eine schlechtere Löslichkeit des Käfigmoleküls, weshalb der pH-Wert der Lösung nachträglich angepasst werden muss.

6.3.2. Langzeitmessung von Xe@Cryptophan-Komplexen

Wie oben schon mehrfach erwähnt, soll dieses Experiment zeigen, dass die in dieser Arbeit entwickelte Methode, es ermöglicht lange Messzeiten des Xe@Cryptophan-Signals zu erreichen. Dies garantiert zum einen die Anwendbarkeit des HYPER-CEST-Verfahrens und zum anderen die Durchführung von zeitlich aufwendigen zweidimensionalen Kernspinexperimenten.

Die für diesen Versuch angesetzte Cryptophan-Wasser-Lösung wies eine Cryptophan-Konzentration von $c_{Cr} = 2,4 \text{ mM}$ bei einem pH-Wert von 9,6 auf. Es ist erwähnenswert, dass sich der pH-Wert nach zweitägigem Aufenthalt in der Membraneinheit auf 11,48 erhöht hat. Dieser Wert wurde nach Abschluss der Experimente in der entnommenen Lösung gemessen. Der erhöhte pH-Wert deutet darauf hin, dass ein Teil der Cryptophane in den Poren der Hohlfasermembranen zurückgeblieben ist, da eine Reduktion der Cryptophan-Konzentration zu einer Erhöhung des pH-Wertes der Lösung führt. Die Cr-H₂O-Lösung wurde bläschenfrei über den Drei-Wege-Hahn in den Kreislauf eingeführt, sodass die Flüssigkeit alle Komponenten der Membraneinheit vollständig ausgefüllt hat. Die Lösung wurde kontinuierlich mit 10 ml/min umgewälzt.

Für dieses Experiment wurden 533 mbar angereichertes Xenon (92% ¹²⁹Xe) polarisiert und in der GE180-Speicherzelle (ca. 450 ml) gespeichert. Anschließend wurde der Druck in der Speicherzelle auf $p_Z = 2029 \text{ mbar}$ durch Hinzufügen von ⁴He eingestellt. Nach Transport und Anschluss der Speicherzelle an die HP Xe-Kompressoreinheit wurde durch Druckausgleich die HP Xe-⁴He-Gasmischung in den Gasbeutel gefüllt. Damit konnten 711 ml der HP Xe-⁴He-Gasmischung bei Atmosphärendruck im Gasbeutel gespeichert werden. Um die Gasmenge weiter zu erhöhen, wurde das Restvolumen des Tedlar-Beutels mit ⁴He weiter befüllt bis der Beutel augenscheinlich vollständig gefüllt gewesen ist. Daraus ergibt sich

ein HP Xenonanteil innerhalb der Gasmischung von mindestens 11,7%. Um eine kontinuierliche Messung von fast 40 min zu gewährleisten, aber andererseits die Polarisationsverluste durch Feldinhomogenität und Wandrelaxation innerhalb der Transferleitung gering zu halten, wurde der HP Xe- ^4He -Volumenstrom auf $\dot{V}_{\text{Xe}/\text{He}} \approx 30 \text{ ml/min}$ eingestellt.

Die Messprozedur bestand aus einer einfachen Folge von NMR-Messungen mit einer Repetitionszeit von 5 s. Zur Verbesserung des SNRs wurden jeweils vier Messungen akkumuliert. Damit weisen die gespeicherten NMR-Daten einen mittleren zeitlichen Abstand von 20 s zueinander auf. Bei jeder NMR-Messung wurde die Probe annähernd mit einem 90° Puls angeregt. Zur Detektion wurde das KEA 2 Spektrometer von MAGRITEK verwendet. Die NMR-Signale wurden mit 2048 Punkten und einem zeitlichen Abstand zwischen zwei Punkten von $100 \mu\text{s}$ aufgenommen. Damit ergibt sich eine spektrale Weite des Frequenzraums von 10 kHz. Auf diese Weise wurden 130 NMR-Signale gemessen. Somit ergibt sich eine Gesamtmesszeit von $130 \cdot 20 \text{ s} \approx 43,3 \text{ min}$.

Die Frequenzspektren dieser Langzeitmessung sind in Abbildung 6.7 dargestellt.

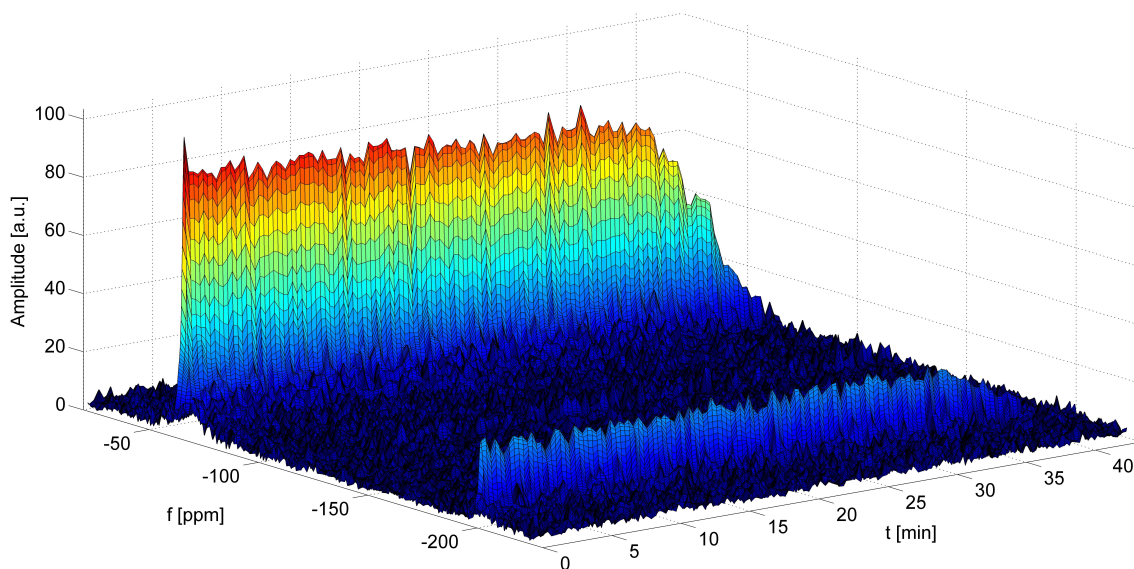


Abbildung 6.7.: Langzeitmessung des ^{129}Xe -Frequenzspektrums in der $\text{Cr}222\text{-H}_2\text{O}$ -Lösung ($c_{\text{Cr}}=2,4 \text{ mM}$): Die Frequenz ist in ppm (parts per million) relativ zum Xe-Gaspeak aufgetragen. Der Peak bei $-64,0 \pm 0,1 \text{ ppm}$ zeigt den Xe@Cr-Peak und der kleinere bei $-199,5 \pm 0,1 \text{ ppm}$ den Xe@H $_2\text{O}$ -Peak. Die zeitliche Achse gibt die Dauer des Experiments an. Es konnte circa 35 min mit fast konstantem Signal gemessen werden. Die Dauer des Experiments wurde dabei nur durch die Füllmenge des Gasbeutels und den HP Xe- ^4He -Volumenstrom begrenzt. Die T_1 -Zeit des HP Xenons innerhalb des Speichervolumens spielt keinen begrenzenden Faktor.

Zu sehen ist ein Falschfarbengraph der zeitlichen Aneinanderreihung von ^{129}Xe -Frequenzspektren gemessen innerhalb der Cr222-H₂O-Lösung mit jeweils einem Abstand von 20 s zueinander. Die Frequenzachse ist in *parts per million* (ppm) relativ zum ^{129}Xe -Gas-Peak angegeben. Das Spektrum weist zwei Peaks auf: Den Xe@Cr222-Peak bei $-64,0 \pm 0,1$ ppm und den Xe@H₂O-Peak bei $-199,5 \pm 0,1$ ppm feldabwärts relativ zum ^{129}Xe -Gas-Peak. Es konnte für etwa 33 min ein fast konstantes Signal gemessen werden. Danach fällt das Signal rapide bis zur 42sten Minute auf Null ab. Dieser Signalverlauf lässt sich sehr gut mit dem Relaxationsverhalten innerhalb eines zusammenfallenden Gasbeutels erklären (siehe Kap. 5.1.2). Um dies zu verifizieren wurde über jedes einzelne Frequenzspektrum der Langzeitmessung integriert und die Funktion aus Gleichung A.10 (S.173) an die so erhaltenen Daten gefittet. Der Fit ist in Abbildung 6.8 dargestellt und die dazugehörigen Fitparameter in Tabelle 6.1. Die blauen Datenpunkte wurden aus der Mittlung der ersten acht Punkte des Betrags jedes NMR-Signals berechnet. Diese Vorgehensweise ist legitim, da der erste Punkt des FIDs dem Integral über das gesamte Frequenzspektrum entspricht. Außerdem ist der Betrag des FIDs innerhalb der ersten acht Punkte konstant gewesen. Der Fehler ergibt sich aus dem aufgenommenen Rauschen innerhalb der jeweiligen Messung. Dieser wurde aus den letzten 1000 Punkten des Real- und Imaginärteils der NMR-Rohdaten gemittelt. Aufgrund der Berechnung der Datenpunkte aus acht Punkten wurde das Rauschen durch $\sqrt{7}$ dividiert. Wie im Graph zu erkennen, beschreibt das aufgenommene Rauschen die Schwankung innerhalb des Signalverlaufs.

Wie schon in Abschnitt A.5 für die Langzeitmessungen in Wasser diskutiert, resultiert die Form der Fitfunktion zum einen aus dem Puffereffekt, der durch die Membraneinheit hervorgerufen wird und zum anderen aus der schrittweisen Reduktion des Gasflusses bei fast leerem Gasbeutel. Die einzelnen Ausreißer in den Daten können mit dem Zusammenfallen des Gasbeutels erklärt werden. Aufgrund der Starrheit der Tedlar-Folie muss wahrscheinlich ein gewisser Druck aufgebracht werden, um den Beutel zu falten. Faltet sich der Gasbeutel plötzlich, kommt es zu einem unkontrollierten Gasausstoß, der die Anzahl an HP Xenonatomen im Membranmodul kurzzeitig erhöht.

Die mit diesem Fit berechnete T_1^b -Zeit beinhaltet die van-der-Waals-Relaxation und die Relaxation bedingt durch Feldinhomogenitäten. Der Einfluss von Sauerstoff kann ausgeschlossen werden, da das System zuvor auf Dichtigkeit geprüft wurde. Der große Fehler von T_1^b ist auf den langsamen Signalabfall und die Korrelation mit der Relaxivität η zurückzuführen. Dennoch soll nun mit Hilfe der berechneten Relaxationzeit T_1^b die Homogenität am Ort des Kompressor-Speichervolumens abgeschätzt werden:

$$\frac{1}{T_1^b} \approx \frac{1}{T_1^{vdW}} + \frac{1}{T_1^{dB}} \quad (6.2)$$

Die Gleichung für T_1^{vdW} und T_1^{dB} sind der Theorie zu entnehmen (Gl. 2.58 (S.33) und 2.60 (S.34)). T_1^{vdW} kann mit Hilfe der Zerstörungsrate für ^4He $r_{He} = 0,25 \pm 0,08$

Tabelle 6.1.: Fitparameter zur Abschätzung der T_1 -Zeit innerhalb des Gasbeutels während des Xe@Cr-Experiments.

| | Wert | Einheit | |
|----------------|---------------------|---------------|---------|
| $S_{0,T}$ | $802,9 \pm 5,7$ | cm^2 | bekannt |
| V_0 | $1071,2 \pm 17,4$ | ml | aus Fit |
| M_0 | $1,1039 \pm 0,0120$ | a.u. | aus Fit |
| \dot{V} | 30 | ml/min | bekannt |
| η | $0,104 \pm 0,049$ | cm/h | aus Fit |
| T_1^b | $6,9 \pm 4,1$ | h | aus Fit |
| t_0 | $35,55 \pm 0,01$ | min | aus Fit |
| T_1^{ME} | $3,11 \pm 0,23$ | min | aus Fit |
| χ^2 | 121,8 | | |
| χ_{red}^2 | 0,98238 | | |

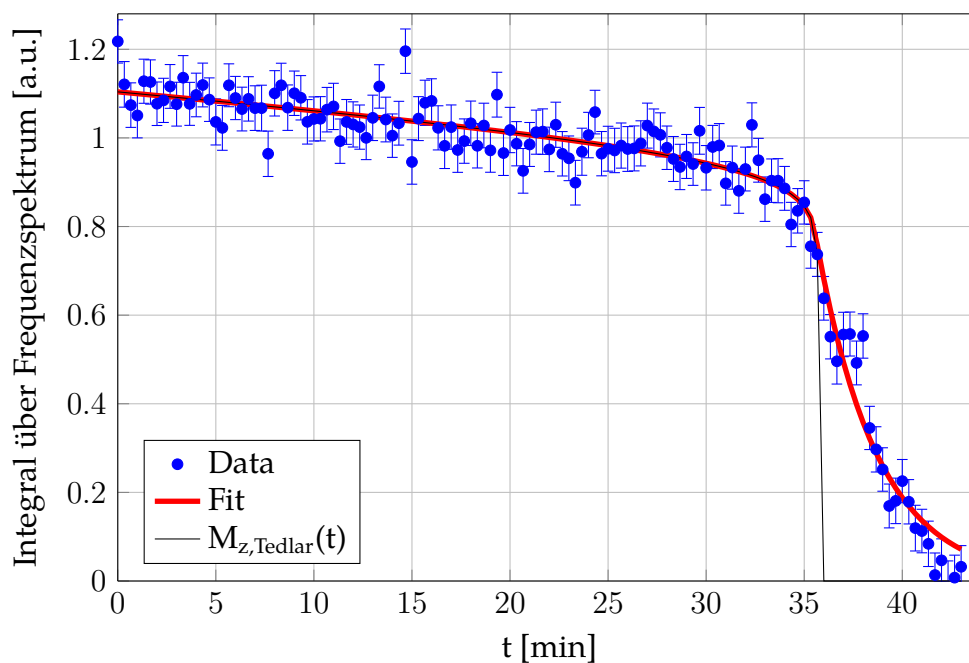


Abbildung 6.8.: Fit zur Abschätzung der T_1 -Zeit am Ort des Speichervolumens während der Xe@Cr222-Langzeitmessung. Die blauen Datenpunkte stellen die Integrale über die jeweiligen Frequenzspektren dar. Die Fehler repräsentieren das Rauschen während der jeweiligen Messung und beschreiben die Schwankung der Daten bis auf ein paar Ausreißer. Der rote Graph weist den Fit aus Gl. A.10 auf. Für den Fit wurden 130 Punkte einbezogen. Die Fitparameter sind in Tab. 6.1 aufgelistet. Aus den Residuen und den Fehlern ergibt sich ein reduziertes χ^2 von $\chi_{red}^2 = 0,98238$.

[37], den Gasanteilen $[He] = 0,883$ und $[Xe] = 0,117$ und der intrinsischen Xe-Xe-Relaxation $T_1^{Xe-Xe} = (4,6 \pm 0,1) \text{ h}$ [38] abgeschätzt werden zu:

$$T_1^{vdW} = 4,6 \text{ h} \cdot \left(1 + 0,25 \cdot \frac{0,883}{0,117} \right) = (13,3 \pm 2,8) \text{ h} \quad (6.3)$$

Damit wird nun die Relaxationszeit bedingt durch Inhomogenitäten abgeleitet:

$$\begin{aligned} T_1^{dB} &= \left(\frac{1}{T_1^b} - \frac{1}{T_1^{vdW}} \right)^{-1} \pm \left(\frac{1}{T_1^b} - \frac{1}{T_1^{vdW}} \right)^{-2} \left[\left(\frac{\Delta T_1^b}{(T_1^b)^2} \right)^2 + \left(\frac{\Delta T_1^{vdW}}{(T_1^{vdW})^2} \right)^2 \right]^{1/2} \\ T_1^{dB} &= (14,3 \pm 18,0) \text{ h} \end{aligned} \quad (6.4)$$

Formt man Gleichung 2.60 (S.34) um und setzt diesen Wert ein, lässt sich die Homogenität über dem Speichervolumen abschätzen:

$$\begin{aligned} \frac{|\nabla B_\perp|}{B_0} &= \sqrt{\frac{1}{D_g T_1^{dB}}} \pm \frac{\Delta T_1^{dB}}{\sqrt{D_g (T_1^{dB})^3}} \\ &= (0,0078 \pm 0,0098) \frac{1}{\text{cm}} \end{aligned} \quad (6.5)$$

Der Diffusionskoeffizient der HP Xe-⁴He-Mischung berechnet sich mit Gleichung 3.14 (S.49) und den jeweiligen Gasanteilen zu $D_g = 0,32 \text{ cm}^2/\text{s}$ bei $T = 294 \text{ K}$. Damit kann für die Homogenität, bedingt durch den großen Fehler, eine Obergrenze von $0,0176 \text{ cm}^{-1}$ angegeben werden.

Wie in Abbildung 6.8 zu sehen ist, ist die Signalentwicklung über die Fließzeit hinweg relativ stabil. Das Signal fällt dabei innerhalb von 30 min nur um etwa 10% ab. Diese geringe Abnahme ermöglicht es, komplexere und zeitlich aufwendige Experimente wie z.B. das HYPER-CEST-Verfahren mit anschließender Bildgebung durchzuführen. Damit rückt das in Kapitel 5 vorgestellte HP ¹²⁹Xe-Applikationsverfahren die Anwendung von funktionalisierten Cryptophanen als Biosensoren der Medizin näher. Außerdem vereinfacht dieses Verfahren die Messprozedur für die grundlegenden Untersuchungen von Xe-Cryptophan-Komplexen, welche wiederum für eine erfolgreiche zukünftige Bioanwendung essentiell sind. Um dies unter Beweis zu stellen, wird im nächsten Abschnitt mit einem zeitaufwendigen einfachen 2D-NMR-Experiment der chemische Austausch von Xenon zwischen Cryptophan und Wasser untersucht.

6.3.3. 2D - Austauschexperimente (EXSY)

In einer ¹²⁹Xe-Cryptophan-Wasser-Lösung treten, wie oben gezeigt wurde, zwei Spin-Spezies von ¹²⁹Xe auf: Xe@H₂O und Xe@Cr222, die sich im Frequenzspektrum mit einer chemischen Verschiebung von ca. 135 ppm unterscheiden (siehe

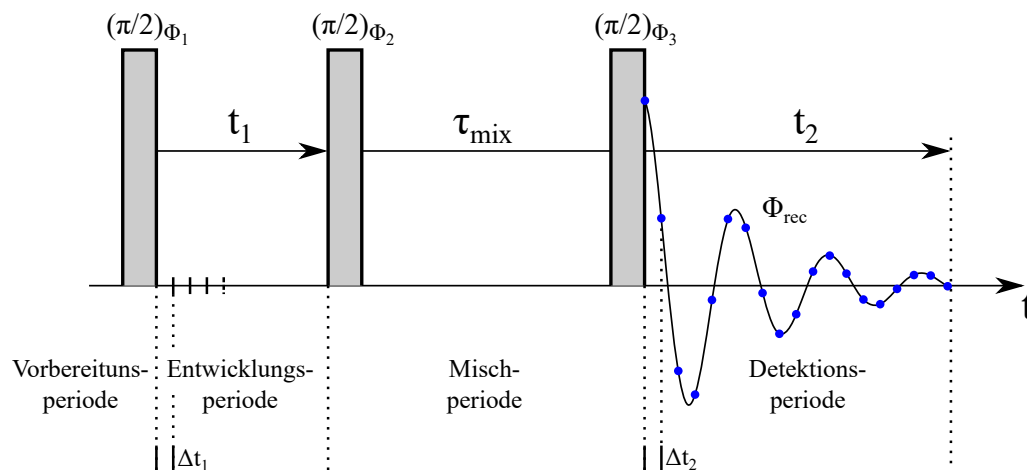


Abbildung 6.9.: EXSY-Sequenzschema: Die Sequenz besteht aus drei $(\pi/2)$ -Pulsen. Sie kann in vier Perioden eingeteilt werden: die Vorbereitungs-, Entwicklungs-, Misch- und Detektionsperiode (siehe Kap. 2.1.11). t_1 und t_2 sind die zwei Zeitdimensionen und τ_{mix} die konstante Mischzeit, in der die zwei Spezies miteinander austauschen können.

Abb. 6.7). Es ist bekannt, dass Xenon nur für eine bestimmte Verweildauer im Cryptophan-Käfig verbleibt. D.h. es tritt ein ständiger Austausch zwischen im Wasser gelöstem und in Cryptophanen eingeschlossenem Xenon auf. Die hervorragenden Messergebnisse (stabiles Xe@Cr- und Xe@H₂O-Signal für ausreichend lange Zeit) des letzten Abschnitts garantieren, mit dem oben beschriebenen experimentellen Aufbau den chemischen Austausch zwischen den zwei Spin-Spezies Xe@Cr und Xe@H₂O zu untersuchen. Dazu wurde ein zweidimensionales NMR-Experiment (vgl. Kap. 2.1.11) genannt 2D Austauschspektroskopie (EXchange spectroscopY, EXSY) durchgeführt. Nachfolgend wird nun die entsprechende Pulssequenz und die Datenauswertung beschrieben.

EXSY-Sequenz

Die EXSY-Sequenz wird dazu eingesetzt, um den chemischen Austausch von zwei oder mehr Kernspin-Spezies zu beobachten. Die Pulssequenz ist in Abbildung 6.9 dargestellt. Sie besteht aus drei $(\pi/2)$ -Pulsen mit unterschiedlichen Zeitintervallen zwischen den Pulsen. Die Pulsdauer jedes Pulses wird dabei so gewählt, dass alle Kernspin-Spezies gleichzeitig angeregt werden. Die Pulsphasen und Empfangsphase ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 und ϕ_{rec} deuten auf die Verwendung eines Phasenzklus hin (siehe Phase Cycling, Kap. 2.1.10). Der verwendete Phasenzklus wird weiter unter beschrieben.

Die Sequenz kann in vier Stufen eingeteilt werden: die Vorbereitungs-, Entwicklungs-, Misch- und Detektionsperiode (siehe Kap. 2.1.11). Innerhalb der Vorbereitungsperiode werden die Kernspins, die entlang des homogenen Magnetfeldes ausgerichtet sind, mit dem ersten 90° -Puls in die xy -Ebene gekippt. Während der Entwicklungsperiode können die Spinzustände für die Zeit t_1 frei präzedieren. Dieser variable Zeitparameter stellt die erste Zeitdimension dar. Zu Beginn der Mischperiode werden die Kohärenzen der Spins durch einen zweiten RF-Puls zunächst in einen Zustand überführt, in dem das Spin-Ensemble für die konstante Mischzeit τ_{mix} chemisch austauschen kann. Am Ende der Mischperiode werden dann die Kohärenzen durch einen dritten 90° -Puls in ein detektierbares Signal überführt. Und schließlich in der letzten Periode wird das NMR-Signal entlang der zweiten Zeitdimension t_2 detektiert. Dieses Signal entspricht einem einfachen FID eines eindimensionalen NMR-Experiments (siehe Kap. 2.1.8). Hingegen muss für die erste Zeitdimension t_1 eine ganze Reihe von Spektren der gewählten Pulssequenz erstellt werden, wobei von einem Spektrum zum nächsten die Zeitdimension t_1 um ein fixes Inkrement Δt_1 erhöht wird. Damit erhält man eine zweidimensionale Datenmatrix (siehe Abb. 2.7), die nach der *States Methode* (siehe unten) in ein absorptives Frequenzspektrum mit zwei Frequenzachsen transformiert werden kann.

Man betrachte nun die beiden ^{129}Xe -Spezies $\text{Xe@H}_2\text{O}$ und Xe@Cr222 . Durch den ersten Anregungspuls werden beide Spezies gleichzeitig angeregt. Während der Zeit t_1 entwickelt sich das Spin-Ensemble in einen bestimmten Zustand, der mit dem zweiten RF-Puls gespeichert wird. Anschaulich bedeutet dies, dass im Vektorbild ein Teil der Spins wieder entlang der z -Achse gespeichert wird. Damit sind nun die $\text{Xe@H}_2\text{O}$ und Xe@Cr222 -Spezies kodiert. Während der nun folgenden Mischphase τ_{mix} tauschen die zwei Spezies untereinander chemisch aus. Dabei wechselt ein Teil der Spins, die zuvor in der $\text{Xe@H}_2\text{O}$ -Spezies kodiert wurden, zu der Xe@Cr222 -Spezies und umgekehrt. Der dritte RF-Puls dreht die entlang der z -Achse gespeicherten Spins wieder in die xy -Ebene und erzeugt ein NMR-Signal, welches dann in der zweiten Zeitachse t_2 gemessen wird. Ein Teil der Spins, die zuvor in der t_1 -Dimension zu der $\text{Xe@H}_2\text{O}$ -Spezies gehört haben, tragen nun in der t_2 -Dimension zu dem Xe@Cr222 -Signal bei und umgekehrt. An dieser Stelle wird ersichtlich, dass ein Phasenzzyklus benötigt wird, der zum einen koordiniert, dass die richtigen Zustände manipuliert werden. Zum anderen werden durch die RF-Pulse nur Teile des Spin-Ensembles in die richtigen Zustände gebracht. Die Spins in den „falschen“ Zuständen können dabei zu Pseudo-NMR-Signalen führen, die mit einem Phasenzzyklus unterdrückt werden können. Zur Reduzierung der Messzeit wurde für diese Messung ein zweistufiger Phasenzzyklus, der in Tabelle 6.2 gezeigt ist, eingesetzt.

In Abbildung 6.10 ist das Ergebnis eines solchen Experiments an zwei schematischen Frequenzspektren mit unterschiedlichen Mischzeiten τ_{mix} skizziert. Hierbei steht A für die Xe@Cr222 - und B für die $\text{Xe@H}_2\text{O}$ -Spezies. Ist die Mischzeit τ_{mix} kurz, können die Spin-Spezies nicht austauschen und nur die „Diagonalpeaks“

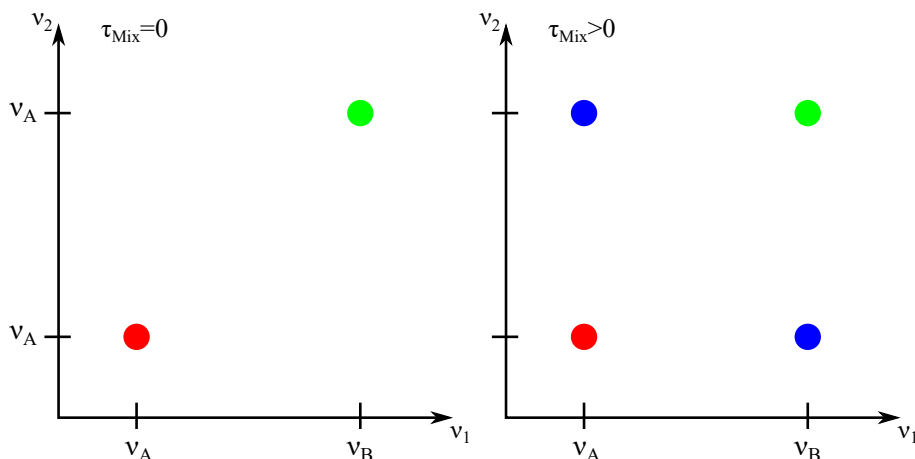


Abbildung 6.10.: Schematische Darstellung des EXSY-Frequenzspektrums: Links ist das Spektrum für eine Mischzeit $\tau_{\text{Mix}} = 0$ dargestellt. Es werden nur zwei Resonanzpeaks auf der Diagonalen aufgenommen. Rot für Spezies A und grün für Spezies B. Wählt man die Mischzeit größer null, können die Spezies chemisch miteinander austauschen. Deshalb entstehen aufgrund des Austauschs Kreuzpeaks (blau).

bei den Frequenzen $(\nu_1, \nu_2) = (\nu_A, \nu_A)$ (rot) und $(\nu_1, \nu_2) = (\nu_B, \nu_B)$ (grün) sind zu sehen. Wird die Mischzeit τ_{Mix} erhöht, erscheinen sogenannte „Kreuzpeaks“ (blau). Diese Peaks stellen eine Signatur des dynamischen Austauschprozesses zwischen den beiden Spezies dar. Die Kreuzpeakamplituden ermöglichen eine quantitative Abschätzung der Austauschraten von Xenon zwischen den beiden Reservoirs. Wie ein solches Spektrum nach der *States Methode* erzeugt wird, soll nun erklärt werden.

States Methode

Die *States Methode*³ ermöglicht es, dispersive Anteile eines zweidimensionalen Frequenzspektrums zu unterdrücken, indem zwei verschiedene Datensätze auf bestimmte Weise miteinander kombiniert werden. Das Ergebnis ist ein zweidimensionales absorptives Frequenzspektrum.

Zur Erzeugung eines solchen zweidimensionalen absorptiven Frequenzspektrums sind mehrere Schritte erforderlich:

1. Zunächst wird das zweidimensionale EXSY-Experiment unter Verwendung des Phasenzklus aus Tab. 6.2 so durchgeführt, dass ein Kosinus-moduliertes zweidimensionales Signal $s^{\text{cos}}(t_1, t_2)$ der Form

$$s^{\text{cos}}(t_1, t_2) = S_0 \cos(\omega_1 t_1) \exp(-\lambda_1 t_1) \exp([i\omega_2 - \lambda_2] t_2) \quad (6.6)$$

³„States“ ist der Nachname eines der Erfinder dieser Technik.

erzeugt wird. S_0 ist die Amplitude des 2D-Signals, (ω_1, ω_2) die Resonanzfrequenzen der zwei Spezies und $(\lambda_1 = 1/T_{2,1}^*, \lambda_2 = 1/T_{2,2}^*)$ die Zerfallsraten.

2. Nun berechnet man die Fourier Transformierte bezüglich t_2 , um die Datenmatrix $S^{cos}(t_1, \omega_2)$ zu erhalten.

$$S^{cos}(t_1, \omega_2) = \int_0^\infty dt_2 s^{cos}(t_1, t_2) \exp(-i\omega_2 t_2) \quad (6.7)$$

3. Als nächstes wird ein weiteres 2D EXSY-Experiment durchgeführt, wobei diesmal das Sinus-modulierte zweidimensionale Signal $s^{sin}(t_1, t_2)$ aufgezeichnet wird (vgl. Tab.6.2).

$$s^{sin}(t_1, t_2) = S_0 \sin(\omega_1 t_1) \exp(-\lambda_1 t_1) \exp([i\omega_2 - \lambda_2] t_2) \quad (6.8)$$

4. Für dieses Signal wird erneut die Fourier Transformierte bezüglich t_2 berechnet, um die Datenmatrix $S^{sin}(t_1, \omega_2)$ zu erhalten.

$$S^{sin}(t_1, \omega_2) = \int_0^\infty dt_2 s^{sin}(t_1, t_2) \exp(-i\omega_2 t_2) \quad (6.9)$$

5. Dann wird der Realteil von $S^{cos}(t_1, \omega_2)$ und $S^{sin}(t_1, \omega_2)$ als komplexes Paar kombiniert, womit man die Datenmatrix $S_{States}(t_1, \omega_2)$ erhält.

$$S_{States}(t_1, \omega_2) = \text{Re}(S^{cos}(t_1, \omega_2)) + i\text{Re}(S^{sin}(t_1, \omega_2)) \quad (6.10)$$

6. Nun berechnet man die Fourier Transformierte bezüglich t_1 . Damit erhält man das zweidimensionale absorptive Frequenzspektrum.

Weiterführende Informationen findet man in [18] S.109 ff.

Tabelle 6.2.: Zweistufiger Phasenzzyklus für das 2D-Austauschexperiment (EXSY). Die Phasenvariable β wird für die Kosinus-modulierte Datenmatrix als $\beta = 3\pi/2$ und für die Sinus-modulierte Datenmatrix als $\beta = \pi$ gewählt. Daraus kann schließlich nach der States Methode ein rein absorptives 2D-Frequenzspektrum berechnet werden (siehe unten).

| Phasenzzyklus | ϕ_1 | ϕ_2 | ϕ_3 | ϕ_{rec} |
|---------------|----------|----------|----------|--------------|
| 0 | 0 | β | 0 | 0 |
| 1 | 0 | β | π | π |

Messungen und Ergebnisse

Um den chemischen Austausch nachzuweisen, wurden vier EXSY-Spektren nach der *States Methode* zu unterschiedlichen Mischzeiten τ_{Mix} aufgenommen und ausgewertet.

Das Ergebnis ist in Abbildung 6.11 dargestellt. Es wurden vier 2D-Frequenzspektren (Konturdarstellung der Peaks) zu $\tau_{Mix} = 5\text{ ms}$, $\tau_{Mix} = 40\text{ ms}$, $\tau_{Mix} = 100\text{ ms}$ und $\tau_{Mix} = 200\text{ ms}$ mit 32 Punkten in der ν_1 -Dimension und 1024 Punkten in der ν_2 -Dimension aufgenommen. Die Aufnahmezeit eines 2D-Spektrums hat ca. 10 min betragen. Die Frequenzbandbreite in beiden Frequenzachsen liegt bei 10 kHz. Die Achsen sind in ppm relativ zum Xe-Gaspeak angegeben. Um einen Angleich der Punkteanzahl in beiden Dimensionen zu erreichen, wurden die 32 Punkte der ersten Zeitachse auf 1024 extrapoliert. Anschließend wurden beide Dimensionen mit einer Exponentialfunktion zur Rauschunterdrückung gefiltert. Die Diagonalpeaks zeigen den Xe@Cr222-Peak oben rechts und den Xe@H₂O-Peak unten links. Ab dem zweiten Spektrum werden die Kreuzpeaks, die den chemischen Austausch repräsentieren, sichtbar. Der Peak links oben zeigt den Austausch von Xenon aus dem Wasser in die Cryptophan-Käfige. Die Austauschrate für diesen Transfer wird mit k' bezeichnet. Der zweite Kreuzpeak rechts unten stellt den Transfer von Xenon aus den Käfigen ins Wasser dar. Diese Austauschrate wird mit k gekennzeichnet. Für kurze Mischzeiten $\tau_{Mix} < k^{-1}$ und $\tau_{Mix} < k'^{-1}$ sind die Kreuzpeaks abwesend und das Spektrum besteht nur aus den diagonalen Peaks. Sobald die Mischzeit anwächst, werden die Kreuzpeaks intensiver und die Diagonalpeaks schwächer bis ein gewisses Gleichgewicht erreicht ist.

Würde man danach die Mischzeit weiter erhöhen, würden normalerweise die Peaks aufgrund von Relaxationseffekten wieder abnehmen. Allerdings gewährleistet die in diesem Experiment eingesetzte HP ^{129}Xe -Applikationseinheit einen kontinuierlichen Austausch des depolarisierten Xe mit frischem HP Xe, weshalb die Relaxationseffekte entfallen und sich für lange Mischzeiten ein Gleichgewicht zwischen den Diagonal- und Kreuzpeaks einstellt.

Zur Bestimmung der Austauschraten zwischen den zwei Spezies müssen die Amplituden der Peaks betrachtet werden. Diese kann man wie folgt angeben (vgl. [18] S.531):

$$\begin{aligned}
 a_{AA} &= \cosh(k\tau_{Mix}) \exp\left(-(k + T_A^{-1})\tau_{Mix}\right) \\
 a_{BB} &= \cosh(k'\tau_{Mix}) \exp\left(-(k' + T_B^{-1})\tau_{Mix}\right) \\
 a_{AB} &= \sinh(k\tau_{Mix}) \exp\left(-(k + T_{AB}^{-1})\tau_{Mix}\right) \\
 a_{BA} &= \sinh(k'\tau_{Mix}) \exp\left(-(k' + T_{BA}^{-1})\tau_{Mix}\right)
 \end{aligned} \tag{6.11}$$

Dabei ist a_{AA} die Amplitude des Xe@Cr-Peaks, a_{BB} die Amplitude des Xe@H₂O-Peaks, a_{AB} die Peakamplitude für den Xe-Transfer aus dem Käfig heraus und a_{BA} stellt den Kreuzpeak für den Xe-Austausch in den Käfig hinein dar. T_i mit $i = (AA, BB, AB, BA)$ stehen für die Relaxationszeiten von Xenon in der jeweiligen

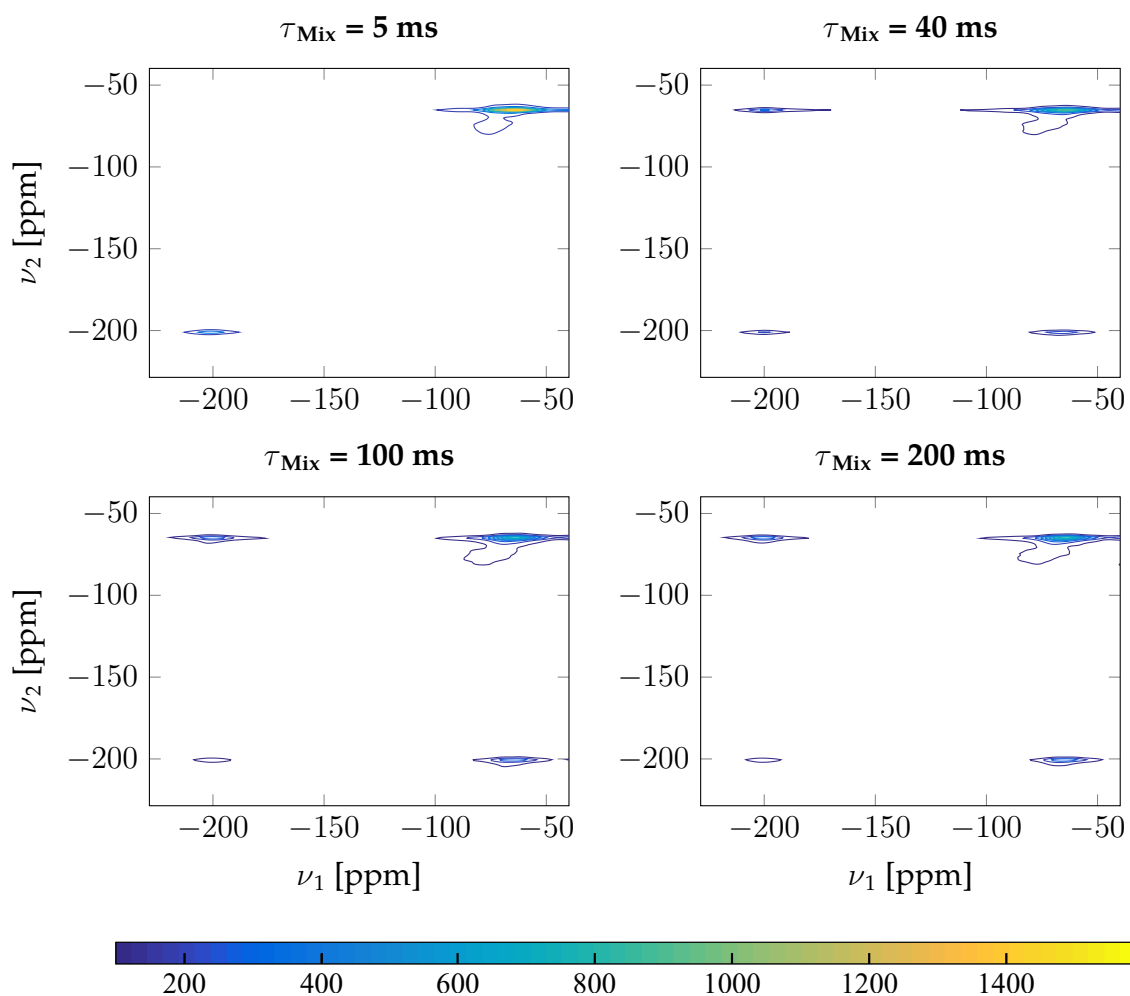


Abbildung 6.11.: Vier EXSY-Spektren zum chemischen Austausch zwischen Xe@Cr222 und Xe@H₂O für die Mischzeiten $\tau_{\text{Mix}} = 5 \text{ ms}$, $\tau_{\text{Mix}} = 40 \text{ ms}$, $\tau_{\text{Mix}} = 100 \text{ ms}$ und $\tau_{\text{Mix}} = 200 \text{ ms}$. Die Frequenzachsen sind in ppm relativ zum Xe-Gaspeak angegeben. Die Diagonalpeaks stellen den Xe@Cr222-Peak (oben rechts, AA) und den Xe@H₂O-Peak (unten links, BB) dar. Die Kreuzpeaks (AB und BA), die ab dem zweiten Spektrum auftauchen, repräsentieren den chemischen Austausch zwischen den Spezies. Peak links oben: Transfer von Xe@H₂O nach Xe@Cr222. Peak rechts unten: Transfer von Xe@Cr222 nach Xe@H₂O. Die Intensität ist als Falschfarbendarstellung in willkürlichen Einheiten angegeben.

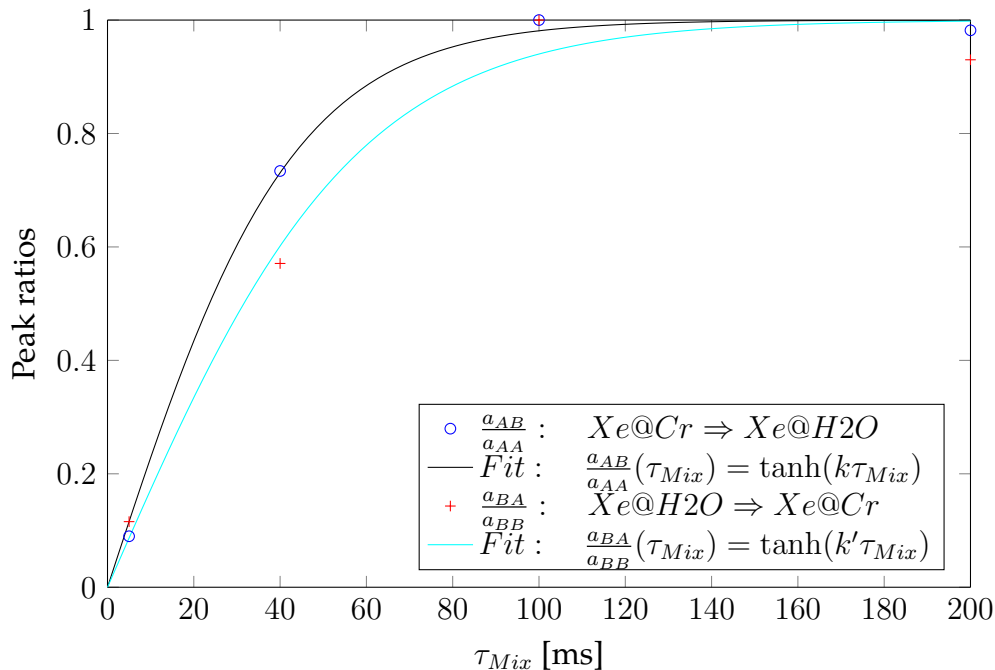


Abbildung 6.12.: Darstellung der Peakverhältnisse der 2D-EXSY-Messung: Die Peakverhältnisse wurden zur besseren Vergleichbarkeit normiert. Die blauen Kreise zeigen den Xe-Transfer vom Käfig in Wasser und die schwarze Linie den dazugehörigen Fit. Die roten Kreuze stellen den umgekehrten Xe-Transfer dar mit dem dazugehörigen Fit in Cyan. Die Amplituden wurden durch Integration über den jeweiligen Peak berechnet. Es wurden 50×50 Punkte einbezogen.

Umgebung. Die Austauschzeiten k^{-1} , k'^{-1} sind in der Größenordnung von Millisekunden (z.B. 30 ± 8 ms für Xenon in mit Biotin funktionalisierten Cryptophan-A [74]), wohingegen die Relaxationszeiten im Bereich von Sekunden sind ($T_A = 12, 1$ s [71], Relaxationszeit von Xe in Cryptophan-A; $T_B \approx 120$ s, Xe-Relaxationszeit in reinem Wasser). Somit können die Relaxationszeiten für die Untersuchung des Austauschprozesses vernachlässigt werden. Das Verhältnis aus Kreuzpeaks und Diagonalpeaks ergibt somit eine hyperbolische Tangensfunktion:

$$\begin{aligned} \frac{a_{AB}}{a_{AA}}(\tau_{Mix}) &= \tanh(k\tau_{Mix}) \\ \frac{a_{BA}}{a_{BB}}(\tau_{Mix}) &= \tanh(k'\tau_{Mix}) \end{aligned} \quad (6.12)$$

Die Amplitudenverhältnisse sind in Abbildung 6.12 dargestellt. Dazu wurden die Amplituden durch Integration über den jeweiligen Peak (50×50 Punkte) berechnet. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Verhältnisse normiert. Die Austauschraten k und k' konnten mit Hilfe der Fitfunktionen aus Gleichung 6.12

zu folgenden Werten berechnet werden:

$$k^{-1} = (42,9 \pm 3,3) \text{ ms} \quad k'^{-1} = (57,5 \pm 10,9) \text{ ms} \quad (6.13)$$

Der Transfer aus dem Käfig heraus ist von der Bindungskonstanten des Cryptophanes für Xenon abhängig. Damit ist die Austauschrate k eine Stoffkonstante, die für das jeweilige Käfigmolekül charakteristisch ist. Hingegen ist der Transfer in den Käfig hinein von der Xe-Konzentration in Wasser abhängig, da aufgrund der Lipophilie eine Affinität von Xe für eine Einkapselung in Cryptophan (seinerseits lipophil) besteht. D.h. ist die Xe@H₂O-Konzentration kleiner als die Xe@Cr222-Konzentration (bei voll besetzten Käfigen), dann sinkt die Wahrscheinlichkeit für ein Aufeinandertreffen eines freien HP Xe-Atoms auf ein unbesetztes Käfigmolekül und damit sinkt auch die Austauschrate k' . Steigt andererseits die Xe@H₂O-Konzentration, während die Xe@Cr222-Konzentration konstant bleibt, nähern sich die Austauschraten k und k' an, da nur ein freier Käfig besetzt werden kann. Damit stellt $k^{-1} = (42,9 \pm 3,3) \text{ ms}$ die mittlere Lebensdauer des Xe-Cryptophan-Komplexes dar.

Die Messung aller Spektren dauerte ca. 50 min. Dennoch scheinen die Messergebnisse plausibel zu sein und lassen sogar eine relativ genaue Bestimmung des Austauschprozesses zwischen Xe und Cryptophan zu. Dies beweist somit die Anwendbarkeit der HP Xe-Applikationseinheit für komplexe zweidimensionale NMR-Experimente.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Arbeit bezeugt den erfolgreichen Aufbau eines Niederfeld-Tomographen zur Bildgebung von HP Substanzen sowie die erfolgreiche Entwicklung einer HP ^{129}Xe -Applikationseinheit zur schnellen, polarisationserhaltenden und kontinuierlichen Lösung von HP Xe in wässrigen Flüssigkeiten.

Der **Niederfeld-Tomograph** weist ein Magnetfeld von 0,18 T auf. Das Konzept der über Feingewindeschrauben verstellbaren passiven Shims ermöglicht die Homogenität an die jeweilige Probe anzupassen. So konnte in einer 10 ml-Probe eine Homogenität von 9,4 ppm und in einer 0,6 ml-Probe eine Homogenität von 2,9 ppm erreicht werden. In ersten Testbildern, die mit Hilfe eines ^1H -Auflösungsphantoms durchgeführt wurden, konnte mit dem MRT eine Auflösung von ca. 1 mm erzielt werden. Damit gewährleistet der Prototyp annähernd das Auflösungsvermögen eines kommerziellen MRTs.

Des Weiteren wurde eine Methode zur Gradientenpulsformung entwickelt, die keine zusätzliche Elektronik, wie in kommerziellen Pre-Emphasis-Modulen, benötigt. Sie nutzt Zusatzgradientenpulse, die den Wirbelströmen entgegenwirken und so eine steile Schaltflanke des Gradientenpulses erzeugen. Dieses Verfahren ermöglicht einen annähernd rechteckigen Gradientenpuls, der in Experimenten, wie z.B. der Diffusion-Tensor-Bildgebung, notwendig ist.

Die **HP ^{129}Xe -Applikationseinheit** setzt sich aus der Kompressoreinheit, dem magnetischen Haltefeld und der Membraneinheit zusammen. Für die Kompressoreinheit wurden zwei verschiedene Konzepte vorgestellt: Der Gasbeutel- und der pneumatisch betriebene Kolben-Kompressor. Der Gasbeutel-Kompressor ist nicht druckbeständig, allerdings lässt sich der Fluss aus dem Speichervolumen des Kompressors heraus sehr exakt steuern, da nur geringe Druckunterschiede zur Kontrolle notwendig sind. Hingegen weist der pneumatisch betriebene Kompressor eine hohe Druckbeständigkeit auf. Allerdings konnte ein gleichmäßiges Gleiten des Kolbens, und damit ein gleichmäßiger Gasfluss, ohne Schmiermittel bis jetzt nicht erreicht werden (schnellere Relaxation durch Schmiermittel). Bezüglich des Relaxationsverhaltens bei kollabierenden Speichervolumen des Kompressors sollte der pneumatisch betriebene Kompressor mit den richtigen Materialien theoretisch eine längere Speicherzeit der Hyperpolarisation gewährleisten im Vergleich zum Gasbeutel-Kompressor. Im experimentellen Vergleich aber scheinen die Systeme annähernd gleiche Signalentwicklungen während des Kollapses der Speichervolumen zu erreichen, wobei die direkte Vergleichbarkeit erschwert ist, da die

Messungen bei unterschiedlichen HP Gasflüssen und Kompressormaterialien aufgenommen wurden.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden die Polarisationsverluste in der Kompressoreinheit, während des Transfers des HP Gases und während des Lösens in der Flüssigkeit identifiziert. Anhand von Modellen wurde eine Vorschrift entwickelt, die die Polarisationsverluste reduziert und die Magnetisierung des HP Xe in der Lösung maximiert. Dazu wurde zum einen darauf geachtet, dass die Kompressoreinheit in einem homogenen Magnetfeld sitzt, sodass T_1 -Verluste durch Magnetfeldinhomogenitäten vernachlässigt werden können ($T_1^{dB} > 1000$ h). Zum anderen konnte durch Optimierung der Verbindungen und Ventile der Sauerstoffanteil im System auf etwa 10^{-6} bar verbessert werden. Dies entspricht einer Relaxationszeit von $T_1^{O_2} \approx 800$ h. Abgesehen von der Wandrelaxation, werden damit die Polarisationsverluste im Speichervolumen im wesentlichen von der van-der-Waals-Relaxation dominiert. Diese kann aber durch Hinzumischen von Puffergasen verlängert werden. Hierzu hat sich Helium-4 als ideales Puffergas herausgestellt, da es sich in Flüssigkeiten nicht löst und somit medizinisch unbedenklich ist. Natürlich muss man berücksichtigen, dass das Gassignal mit dem Xe Partialdruck linear abnimmt. Wird allerdings das HP Xenon zum Lösen in wässrigen Flüssigkeiten über die Membraneinheit verwendet, so kann nicht die gesamte Menge an HP Xe, die sich auf der Gasseite des Membranmoduls befindet, in die Flüssigkeit überführt werden. Dies liegt vor allem daran, dass für den Gasaustausch zwischen der Gas- und Flüssigphase eine gewisse Zeit benötigt wird. In dieser Austauschzeit relaxiert allerdings der HP Zustand des Gases, weshalb das HP ^{129}Xe auf der Gasseite des Membranmoduls ständig ausgetauscht werden muss. Das heißt, bei einem sehr hohen Xenonanteil im Gasgemisch verlässt der Großteil des HP Xenons das Membranmodul ungenutzt. Um dem entgegen zu wirken, kann durch Hinzumischen von Puffergasen die Menge von Xenon in der Mischung für die jeweilige Anwendung optimal eingestellt und somit der Verbrauch des teuren angereicherten ^{129}Xe verringert werden.

Des Weiteren hat sich gezeigt, je dünner die Transferleitung bei gleichem Fluss, desto geringer sind die Verluste, solange die Strömung laminar bleibt. Außerdem kann durch mehrfaches Umwälzen der Flüssigkeit durch die Membraneinheit bei kontinuierlichen HP Xe-Gasfluss, abhängig vom Volumen des Kreislaufs und des Flüssigkeitsflusses, die Magnetisierung in der Flüssigkeit gesteigert werden.

In den anschließenden Testmessungen wurde H_2O in die Membraneinheit gefüllt und zunächst das Xe@ H_2O -Signal bei kollabierendem Gasbeutelvolumen beobachtet. Dabei fällt das Signal in einer Zeitspanne von 25 min um 20%. Dieser geringe Signalabfall gewährleistet, dass die HP Xe-Applikationseinheit ebenso in komplexen Aufnahmeverfahren, wie der Magnetresonanztomographie, eingesetzt werden kann. Um dies zu beweisen und die erfolgreiche Zusammenführung des Niederfeld-Tomographen mit der HP ^{129}Xe -Applikationseinheit zu demonstrieren, wurden MR-Bilder an zwei Phantomen, zunächst in der Gasphase und anschließend in der Flüssigphase, aufgenommen. Dabei wurde ein Auflösungsvermögen von etwa 2 mm bis 3 mm erreicht, das dem von kommerziellen MRTs von 1 mm

schon sehr nahe kommt. Aus Zeitgründen konnte der Tomograph nicht weiter optimiert werden. Dennoch belegen die Aufnahmen die Machbarkeit von MR in einem Niederfeld-Tomographen in Kombination mit HP Substanzen.

Alle oben diskutierten Entwicklungen und Verbesserungen haben darauf gezielt, die Anwendbarkeit der HP Xe-Applikationseinheit für „molecular imaging“ zu demonstrieren. Dazu wurde das wasserlösliche Cryptophan-A ($\text{Cr222}(\text{OCH}_2\text{COOH})_6$) mit einer Konzentration von $c_{Cr} = 2,4 \text{ mM}$ in Wasser gelöst und in eine miniaturisierte Membraneinheit (Füllvolumen: 3,6 ml) gefüllt. Das Experiment wurde in einem 1,5 T-Magneten durchgeführt. Durch kontinuierliches Lösen des HP Xe über die Applikationseinheit konnte das eingekapselte Xe-Signal zunächst über 35 min mit fast konstantem Signalverlauf nachgewiesen werden (Signalabfall um 10%). In anschließenden zweidimensionalen Austauschspektroskopie-Experimenten wurde diese Signalstabilität ausgenutzt, um den chemischen Austausch zwischen Xe@Cr222 und $\text{Xe@H}_2\text{O}$ zu beobachten. Dazu wurden innerhalb von 50 min vier 2D-Frequenzspektren gemessen. Damit konnte eine mittlere Lebensdauer des Xe-Cryptophan-Komplexes von $k^{-1} = (42,9 \pm 3,3) \text{ ms}$ bestimmt werden.

Diese Experimente demonstrieren nicht nur die Anwendbarkeit der HP ^{129}Xe -Applikationseinheit für „molecular imaging“, sondern zeigen auch aufgrund der sehr guten Signalstabilität für lange Messzeiten, dass auch komplexe langwierige NMR-Experimente durchgeführt werden können. Außerdem verhindert die bläschenfreie Applikation des HP Xe die Schaumbildung von biologischen Flüssigkeiten (z.B. Blut) und ermöglicht damit das Verhalten von Xenon-Biosensoren in solchen Flüssigkeiten schonend zu untersuchen.

Aufgrund des Erfolgs des Verfahrens hinsichtlich der Cryptophane wird im April 2018 ein DFG-Förderantrag in Kooperation mit den Arbeitsgruppen von Thierry Brotin (ENS de Lyon) und Patrick Berthault (CEA Saclay) eingereicht. In diesem Nachfolgeprojekt soll ein neuer Prototyp entwickelt werden, der es ermöglicht den Metabolismus des Menschen mit Hilfe von funktionalisierten Cryptophanen und HP Xe außerhalb des menschlichen Körpers zu untersuchen. Denn ein in-vivo Einsatz solcher Biosensoren ist weiterhin problematisch. So stellt zum einen die kurze Relaxationszeit des HP Xenons in Biofluiden sowie Cryptophanen ein wesentliches Problem dar und zum anderen ist die Bioverträglichkeit der bisher verwendeten Cryptophane nicht ausreichend erforscht. Deshalb soll mit dem neuen Konzept nur eine quasi in-vivo Untersuchungen durchgeführt werden, indem kontinuierlich eine kleine Menge Blut entnommen, durch eine geeignete Apparatur geleitet, vermessen, und abschließend wieder zurück in den Körper gegeben wird. Die Apparatur wird im Wesentlichen aus zwei Teilen bestehen: Zum ersten einem Begasungsmodul, welches eine verkleinerte Version der oben bereits beschriebenen HP Xe-Applikationseinheit darstellt und dafür sorgt, dass kontinuierlich eine kleine aber ausreichende Menge HP Xenons in die biologische Flüssigkeit eingeleitet/gelöst wird. Diese mit HP-Xe angereicherte Flüssigkeit fließt anschließend in den zweiten Teil der Apparatur, die eine Vielzahl von funktionalisierten Cryptophanen enthält, welche aber nicht mehr in die Flüssigkeit übergehen können, da

sie auf einer stationären Matrix (z.B. einem Gel) immobilisiert worden sind. Dadurch vermeidet man mögliche toxische Reaktionen der Cryptophane im Körper und gleichzeitig wird eine sehr hohe lokale Konzentration der Sensoren erreicht, die dann gut nachweisbar sein sollte. Befindet sich nun ein bestimmtes Target (z.B. Antikörper, Chemikalie, Protein etc.) im Blut, so wird es durch eine entsprechende Funktionalisierung des Biosensors im Xenonspektrum sehr empfindlich nachweisbar und im abfließenden Blut bleibt nur eine kleine Menge (bezogen auf den ganzen Organismus) an biologisch unbedenklichem Xenon zurück. Die Empfindlichkeit wird dabei zum einen durch das kleine Detektionsvolumen und weiterhin durch die sehr kurze Wegstrecke zwischen Einleitung und Detektion des HP-Xenons erreicht. Damit erlaubt das Verfahren die Verwendung höherer Magnetfelder in einem deutlich kleineren Volumen, was die Methodik unabhängig von den kostenintensiven Ganzkörpermagneten macht.

Damit könnten wir einen neuen Sensor entwickeln, der durchaus Chancen für eine kommerzielle Verwendung in der biomedizinischen aber auch Umwelt-Analytik hat.

Appendices

A. Anhang

A.1. MiniModule[®] - Membrankontaktor

In diesem Abschnitt werden die technischen Zeichnungen zu dem Membrankontaktor MiniModule[®] 1 × 5.5 der Firma LIQUI-CEL[®] MEMBRANE CONTACTORS aufgeführt. Dieses Modul wurde in den meisten Experimenten, die innerhalb dieser Arbeit durchgeführt worden sind, eingesetzt.

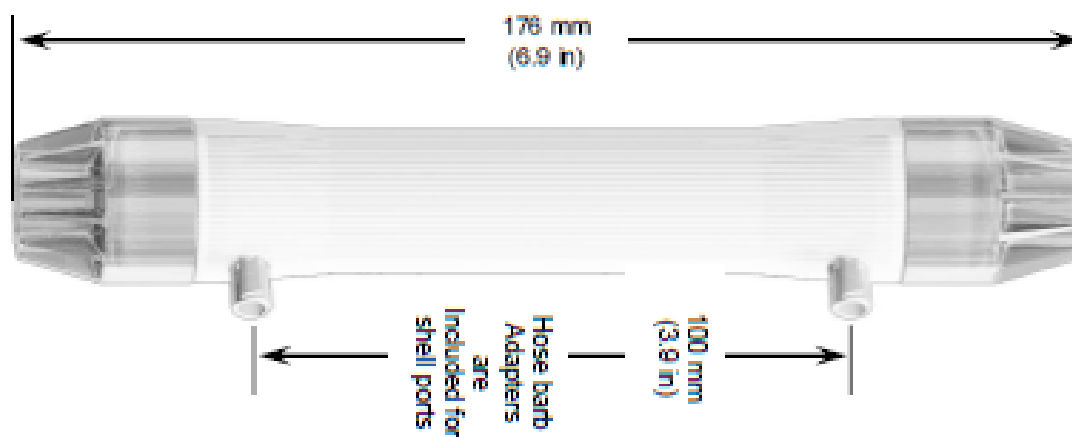


Abbildung A.1.: Foto MiniModule[®] der Firma LIQUI-CEL[®] MEMBRANE CONTACTORS. Das Modul hat eine Länge von 176 mm. Die Gaseinlässe sind 100 mm auseinander. Innerhalb des Moduls sind CELGRAD-Membranen mit einer typischen Membraninnenfläche von 0,18 m² in Epoxidharz an den Enden eingebettet, um eine Trennung der Lumen- und Shellseite zu gewährleisten. Das Volumen innerhalb der Membran beträgt 16 ml und außerhalb 25 ml. Um einen effizienten Gastransfer zu gewährleisten sollte die anzureichende Flüssigkeit innerhalb der Hohlfaser-Membranen fließen und das Gas die Membranen im Gegenstromprinzip umspülen. Dabei sollte der Flüssigkeitsfluss 500 ml/min nicht überschreiten (Quelle: LIQUI-CEL[®] MEMBRANE CONTACTORS).

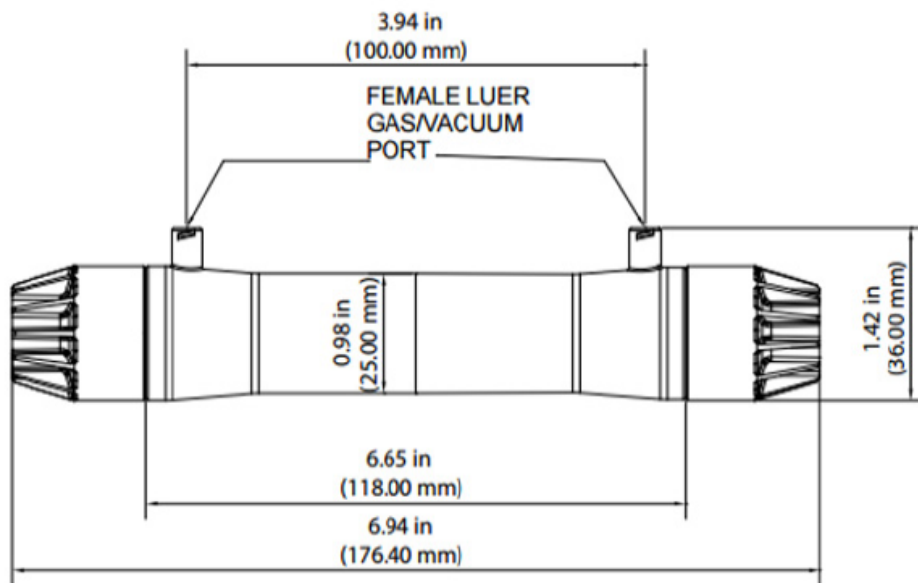


Abbildung A.2.: Technische Zeichnung des MiniModule[®] der Firma LIQUI-CEL[®] MEMBRANE CONTACTORS (Quelle: LIQUI-CEL[®] MEMBRANE CONTACTORS).

A.2. **Bebilderung des Magnetaufbaus bei SEKELS**

In diesem Abschnitt werden die beim Aufbau des Magneten von SEKELS aufgenommenen Bilder aufgeführt. Sie zeigen den komplexen und aufwendigen Aufbau des Magnetsystems.



Abbildung A.3.: *Verklebung der Magnete auf einer der Polplatten.*



Abbildung A.4.: *Fixierung der letzten beiden Magnete. Zur Aushärtung wurde die Platte in einer Art Schraubstock verklemmt. Aufgrund der magnetischen Kräfte konnten pro Tag nur zwei Magnete auf diese Weise verklebt werden.*

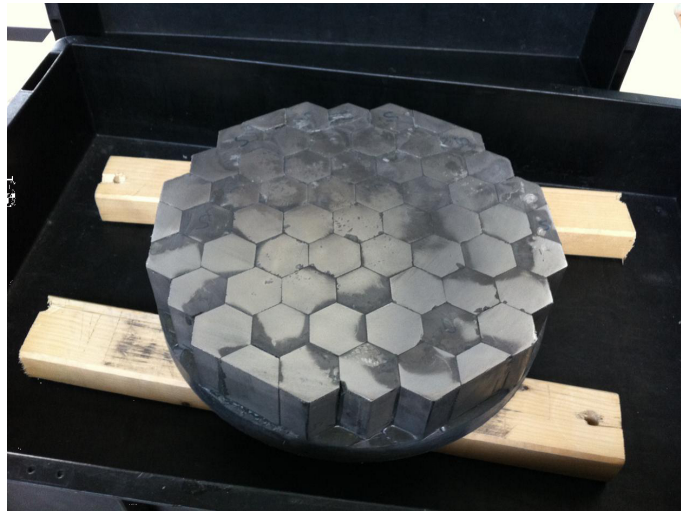


Abbildung A.5.: Fertiggestellte Magnetplatte: Die zwei runden Polplatten wurden jeweils mit 55 ganzen und sechs halben hexagonalen $\text{Sm}_2\text{Co}_{17}$ -Dauermagneten bestückt. Nach der Verklebung wurden die überstehenden Klebereste abgeschliffen, um eine saubere und genaue Positionierung bei der weiteren Montage zu gewährleisten.



Abbildung A.6.: Absenkvorrichtung für die Montage der Jochplatten auf die Magnetplatten (Oberteil).

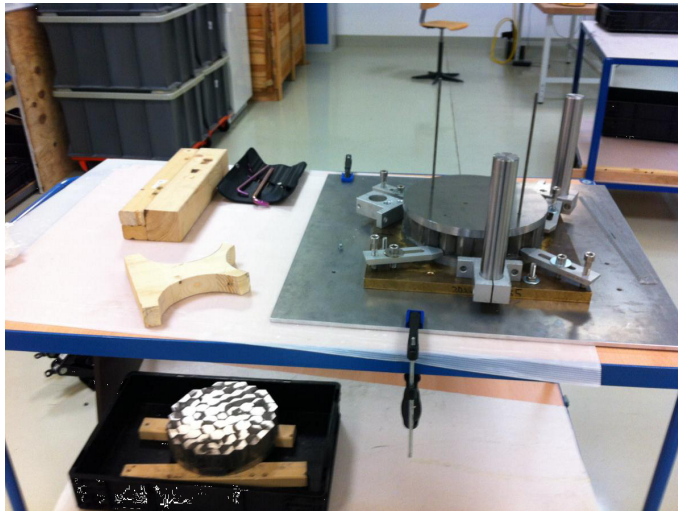


Abbildung A.7.: *Absenkvorrichtung für die Montage der Jochplatten auf die Magnetplatten (Unterteil) mit einer vollständig montierten Platte sowie der zweiten Magnetplatte noch ohne Jochplatte. Diese Vorrichtung wurde verwendet, um die im letzten Moment auftretenden magnetischen Anziehungskräfte von über 6 kN zu kompensieren und so ein kontrolliertes Absenken zu gewährleisten.*

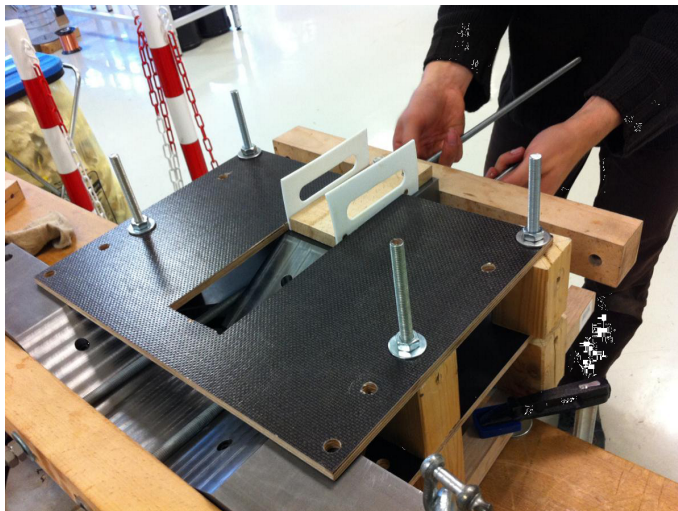


Abbildung A.8.: *Montagevorrichtung eines kurzen Jocharms. Zur Anbringung der horizontalen Jocharme wurden diese mit Hilfe einer Montageführung auf die fest fixierten Magnetplatten geschoben.*



Abbildung A.9.: Fixierung des unteren Magnetteils mit Hilfe von massiven Hebemitteln kurz vor der Endmontage.



Abbildung A.10.: Endmontage des Magneten. Der untere Teil des Magneten wurde auf Paletten mit Bandschlingen fixiert und mit zwei Gabelstaplern beschwert. Der obere Teil wurde mit Hilfe eines Krans und Gewindestangen zur Führung der Seitenjochs auf den unteren Teil abgesenkt. Die zu beherrschenden Kräfte kurz vor dem Zusammenschluss des Ober- und Unterteils betragen fast 20 kN.

A.3. Gradientenspulen des Niederfeld-Tomographen

A.3.1. Entwürfe

Zur Simulation der Gradientenspulen wurde mit MATLAB von Dr. Peter Blümli (JGU Mainz, Institut für Physik) eine Routine geschrieben. Diese Optimierungsroutine berechnet über das Biot-Savartsche Gesetz aus den gegebenen Abständen innerhalb des Magnetzentrums und den gewählten Spulen-Systemen (Maxwell-Spule und Sattelspule) die jeweiligen Abstände und Abmessungen der Leiterbahnen. Nachfolgend sind die erhaltenen Spulendesigns dargestellt.

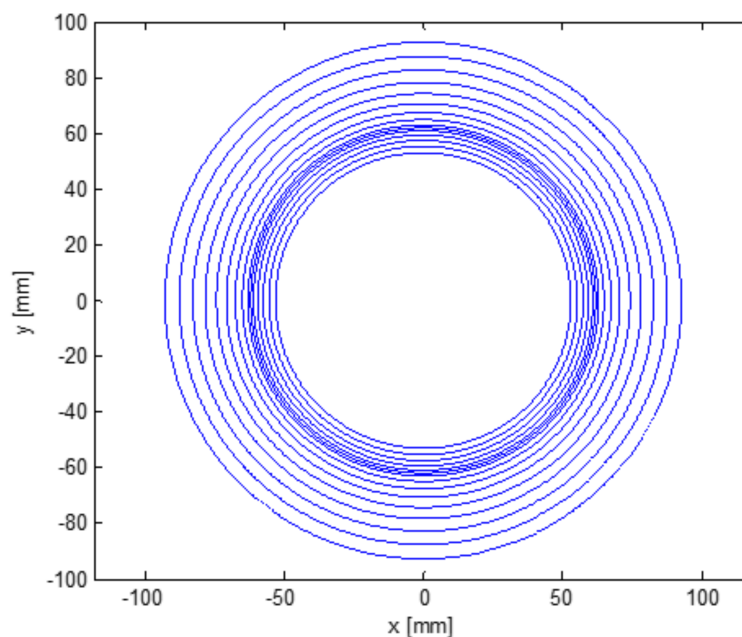


Abbildung A.11.: Entwurf der G_z -Gradientenspule. Mittlere simulierte Gradientenstärke: $G_z = 2,61 \text{ mT/m/A}$.

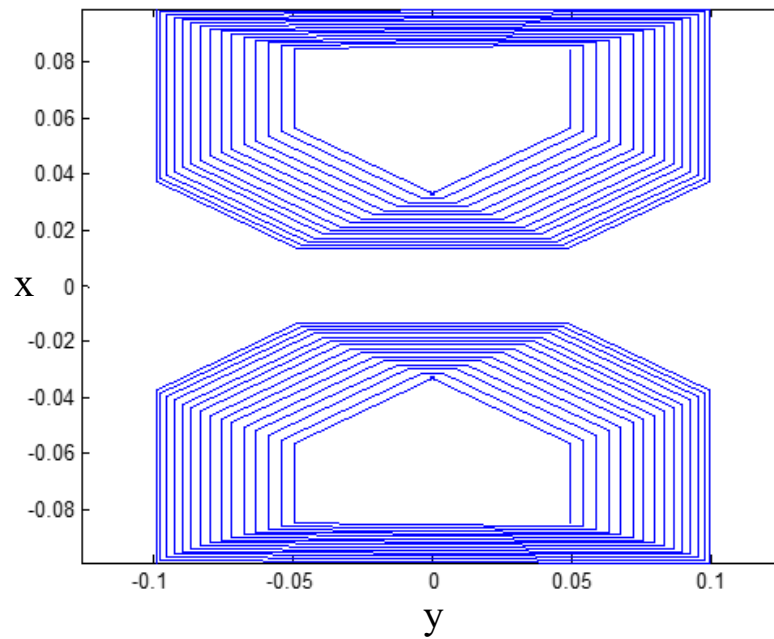


Abbildung A.12.: Entwurf der G_x -Gradientenspule. Mittlere simulierte Gradientenstärke: $G_x = 2,381 \text{ mT/m/A}$.

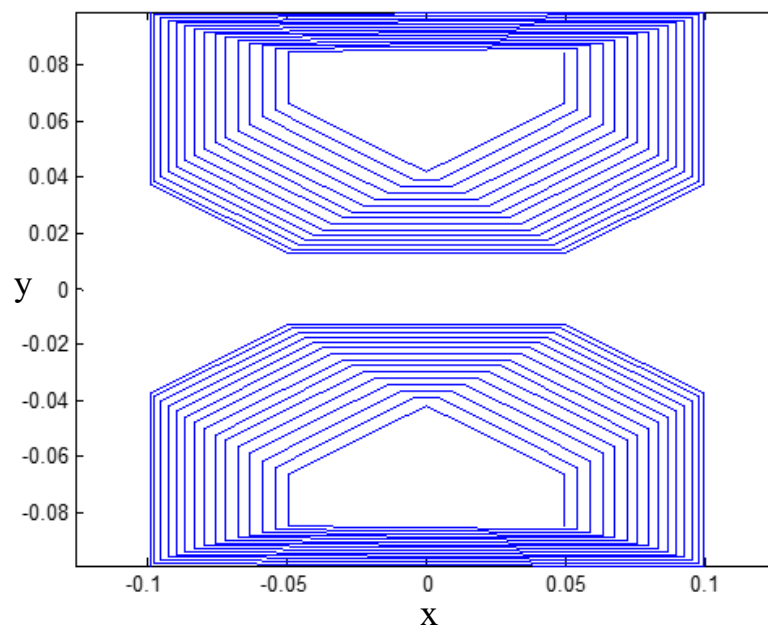


Abbildung A.13.: Entwurf der G_y -Gradientenspule. Mittlere simulierte Gradientenstärke: $G_y = 1,9188 \text{ mT/m/A}$.

A.3.2. Kalibrierung des Gradientensystems

In diesem Abschnitt wird die Kalibrierung des Gradientensystems beschrieben. Die Eichung soll am Beispiel des x-Gradienten diskutiert werden. Dazu wird ein Phantom bestehend aus einer 12 ml Spritze mit einem PVC-Stück bekannter Abmessung im Inneren mit Wasser gefüllt und entlang der x-Achse des Magneten ausgerichtet. Wird nun eine eindimensionale Projektionsbildgebungssequenz, wie in Abbildung A.14a) dargestellt, ausgeführt, wird aufgrund der Ortskodierung des angelegten x-Gradienten und der Spindichtevertelung im Phantom die Form des PVC-Stücks im Frequenzspektrum abgebildet. Damit ist die Breite des Objektes im Frequenzspektrum $\Delta\omega$ proportional zur realen Breite Δx . Die Proportionalitätskonstanten bestehen aus der Gradientenstärke G_x und dem gyromagnetischen Verhältnis γ des betrachteten Kerns (siehe Kap. 2.2.1).

$$\Delta\omega = \gamma G_x \Delta x \Leftrightarrow G_x = \frac{\Delta\omega}{\gamma \Delta x} \quad (\text{A.1})$$

Damit kann nun die Gradientenstärke aus den Messwerten (Δx , $\Delta\omega$) berechnet und in Beziehung mit dem am Spektrometer eingestellten Gradientenwert¹ gesetzt werden. Variiert man die Gradientenwerte am Spektrometer, erhält man eine Eichgerade, wie in Abbildung A.15 am Beispiel des x-Gradienten dargestellt. Die Kalibrierungen des y- und z-Gradienten sind im Abb. A.16 und A.17 zu finden. Die dazugehörigen Eichgeraden sind Tabelle A.1 zu entnehmen. Der y-Achsenabschnitt der Fitgeraden zeigen an, dass bei ausgeschalteten Gradientensystem ein konstanter Gradient in x-, y-, und z-Richtung über der Probe liegt. Dies ist auf eine unzureichende Homogenisierung des Magnetfeldes vor der Messung zurückzuführen.

Tabelle A.1.: Eichgeraden der x-, y-, und z-Gradientenspulen. Diese geben den Zusammenhang zwischen den am Spektrometer eingestellten Gradientenwerten G_{Kea} und den realen Gradientenstärken G_i mit $i = x, y, z$ an.

| Fit: | $G_i = p_1 \cdot G_{Kea} + p_2$ | | |
|------|---------------------------------|------------------|----------------|
| G | p_1 [mT/m] | p_2 [mT/m] | χ_{red}^2 |
| Gx | $0,02512 \pm 0,0014$ | $-9,06 \pm 3,55$ | 0,9868 |
| Gy | $0,0153 \pm 0,0006$ | $9,89 \pm 1,66$ | 1,0276 |
| Gz | $0,01930 \pm 0,0018$ | $-9,07 \pm 5,56$ | 1,0656 |

¹Das Bildgebungsmodul des Spektrometers gibt eine Spannung zwischen ± 10 V an den Gradientenverstärker weiter. Die Spannungswerte werden vom Spektrometer mit Zahlenwerten zwischen -32768 und +32767 kodiert. Der Verstärkungsfaktor des Verstärkers ist nicht bekannt.

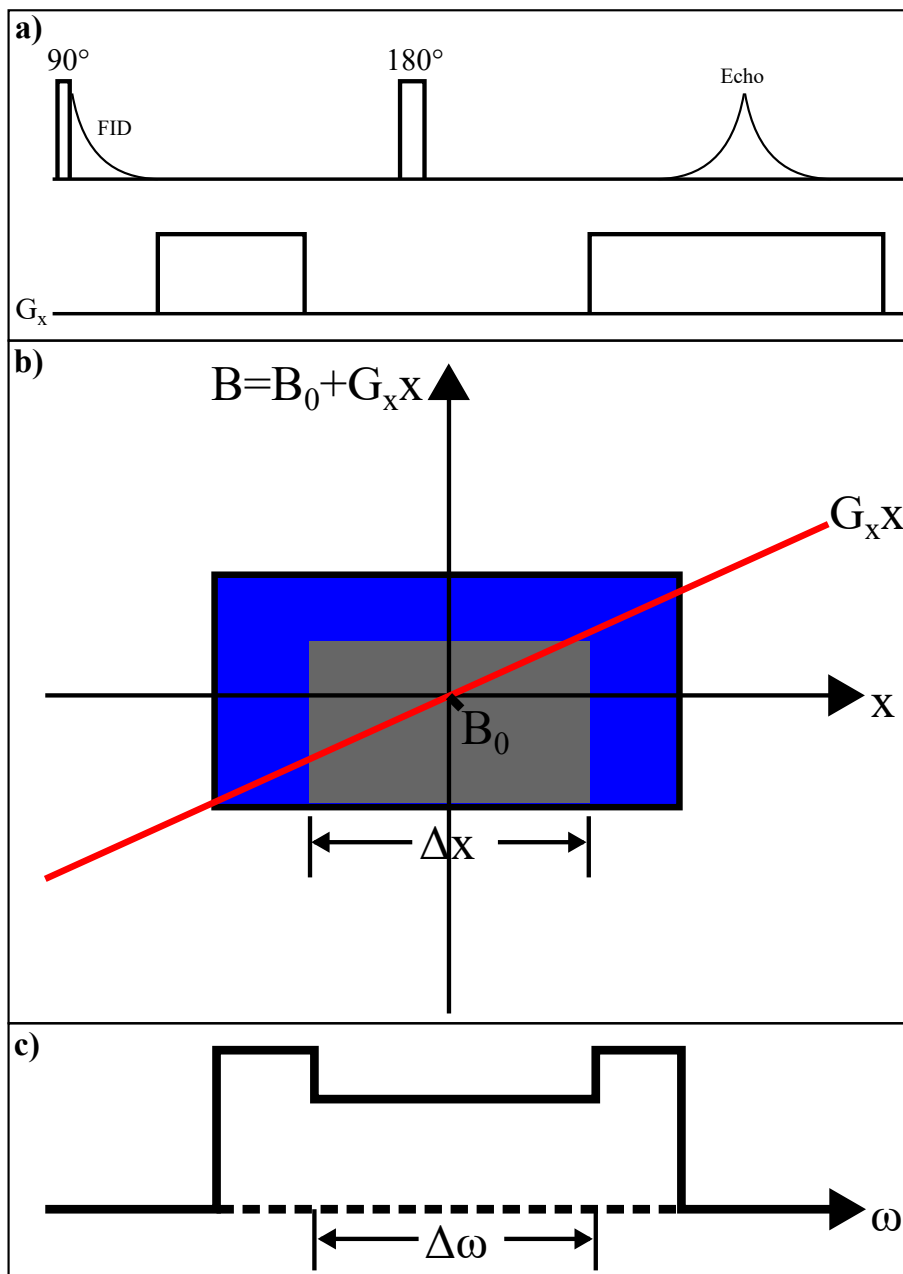


Abbildung A.14.: Schematische Darstellung zur Projektionsabbildung: a) zeigt die Pulssequenz für die 1D Bildgebung. Sie besteht aus einem Spin-Echo mit zusätzlich angelegtem Gradienten. Der Gradient sorgt für eine Kodierung des Ortes in der Frequenz. b) zeigt eine Skizze des Phantoms. Das graue Rechteck deutet das PVC-Stück und die blaue Fläche Wasser an. Wird während der Datenakquisition der Gradient angeschaltet, wird aufgrund der Ortskodierung des angelegten x -Gradienten und der Spindichteverteilung im Phantom die Form des PVC-Stücks im Frequenzspektrum abgebildet, wie es in c) gezeigt.

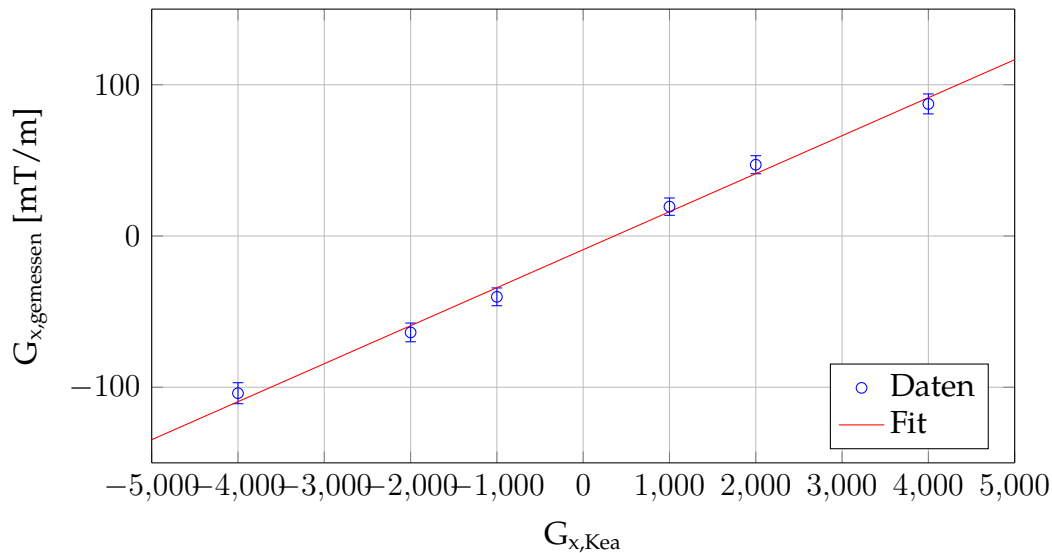


Abbildung A.15.: Eichgerade des x -Gradienten: $G_{x,Kea}$ definiert den am Spektrometer einstellbaren Gradientenwerte. Die einstellbaren Werte liegen zwischen -32768 und $+32767$ und entsprechen dabei einer Spannung von ± 10 V. Dass die Eichgerade (Fit) nicht durch null geht, bedeutet, dass bei ausgeschalteter Spule ein konstanter Gradient über der Probe liegt. Dies ist auf eine unzureichende Homogenisierung des Magnetfeldes vor der Messung zurückzuführen.

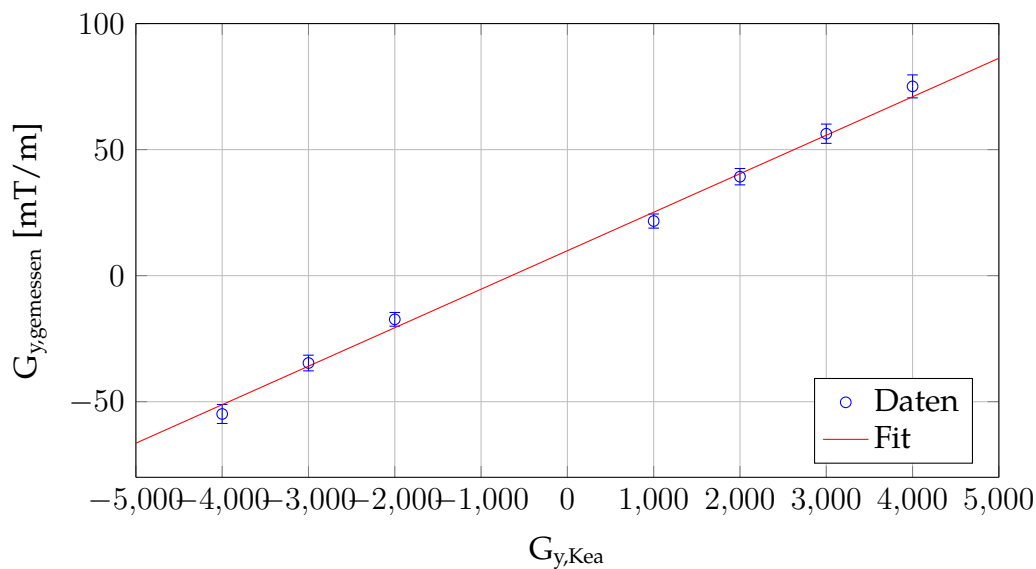


Abbildung A.16.: Eichgerade des y -Gradienten: $G_{y,Kea}$ definiert den am Spektrometer einstellbaren Gradientenwerte. Die einstellbaren Werte liegen zwischen -32768 und $+32767$ und entsprechen dabei einer Spannung von ± 10 V.

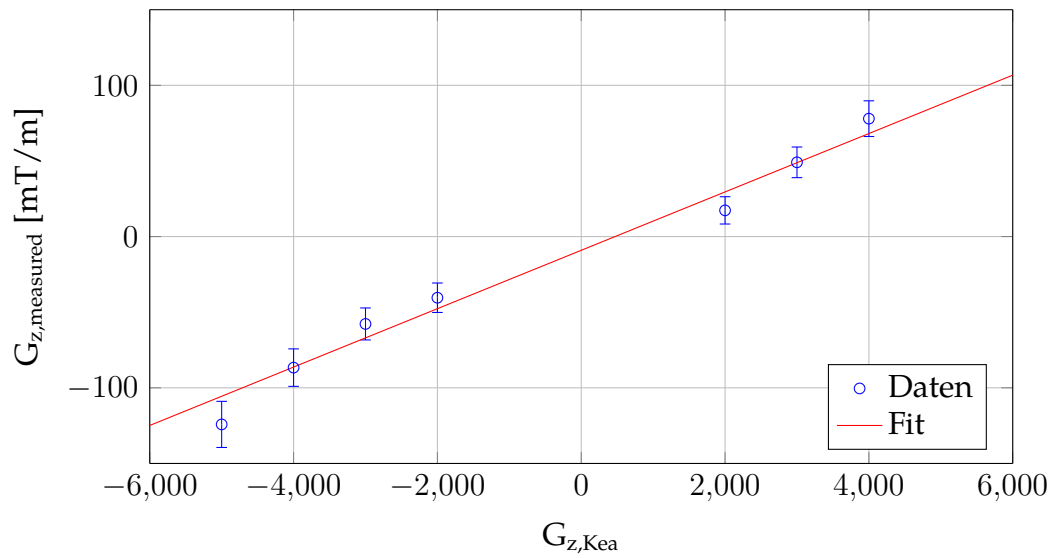


Abbildung A.17.: Eichgerade des z-Gradienten: $G_{z,Kea}$ definiert den am Spektrometer einstellbaren Gradientenwerte. Die einstellbaren Werte liegen zwischen -32768 und +32767 und entsprechen dabei einer Spannung von ± 10 V.

A.3.3. Herleitung von Gleichung 4.2 (S.64)

Für die Herleitung von Gl. 4.2 (S.64) betrachten wir den Spezialfall von drei Sekundärpulsen ($n = 3$). Die Entladekurve $G_0(t)$ des Hauptgradientenpulses mit Amplitude A setzt sich dabei aus m Exponentialfunktionen mit unterschiedlichen Zeitkonstanten T_i und Amplituden p_i zusammen:

$$G_0(t) = A \cdot f(t) = A \cdot \sum_{i=1}^m f_i(t) = A \cdot \sum_{i=1}^m p_i \cdot e^{-t/T_i} \quad (\text{A.2})$$

Zur Kompensation dieser Entladekurve werden hinter den Hauptgradientenpuls zu diesem mehrere negative Sekundärpulse geschaltet. Die Aufladekurve $G_1(t)$ des ersten zusätzlichen Pulses mit Amplitude B_1 muss folgende Bedingungen erfüllen: $G_1(t = t_0) = 0$ und $G_1(t \rightarrow \infty) = B_1$ mit $t \in [t_0, t_1]$. Setzt man voraus, dass die Zusatzpulse mit den gleichen e-Funktion wie die Entladekurve des Hauptpulses beschrieben werden, ergibt sich somit:

$$G_1(t) = \sum_{i=1}^m B_1 \left(f_i(0) - f_i(t - t_0) \right) H(t - t_0) H(t_1 - t) \quad (\text{A.3})$$

$H(t)$ stellt dabei die Heaviside-Funktion dar. Es gilt $B_1 > B_2 > \dots > 0$. D.h. die Amplitude der Sekundärpulse wird schrittweise auf null gesetzt. Mit diesem Ansatz wird versucht, die Entladekurve des Hauptgradientenpulses negativ nachzuformen und somit zu kompensieren. Damit gilt für die Entladekurve des ersten Zusatzpulses $G_2(t)$: $G_2(t_1) = G_1(t_1)$ und $G_2(t \rightarrow \infty) = B_2$. Damit ergibt sich:

$$\begin{aligned} G_2(t) &= \sum_{i=1}^m \left\{ \left[G_1(t_1) - f_i(0)B_2 \right] \frac{f_i(t - t_1)}{f_i(0)} + f_i(0)B_2 \right\} H(t - t_1) H(t_2 - t) \\ &= \sum_{i=1}^m \left\{ B_1 \left(f_i(t - t_1) - \frac{f_i(t_1 - t_0) f_i(t - t_1)}{f_i(0)} \right) + B_2 \left(f_i(0) - f_i(t - t_1) \right) \right\} \cdot \\ &\quad \cdot H(t - t_1) H(t_2 - t) \end{aligned}$$

Der unterstrichene Teil kann wie folgt vereinfacht werden:

$$\begin{aligned} f_i(t_n - t_{n-1}) \frac{f_i(t - t_n)}{f_i(0)} &= p_i \cdot e^{-(t_n - t_{n-1})/T_i} e^{-(t - t_n)/T_i} = p_i \cdot e^{-(t - t_{n-1})/T_i} \\ &= f_i(t - t_{n-1}) \quad (\text{A.4}) \end{aligned}$$

Damit ergibt sich für $G_2(t)$:

$$\Rightarrow G_2(t) = \sum_{i=1}^m \left\{ B_1 \left(f_i(t - t_1) - f_i(t - t_0) \right) + B_2 \left(f_i(0) - f_i(t - t_1) \right) \right\} \cdot H(t - t_1) H(t_2 - t) \quad (\text{A.5})$$

Die Berechnung der nächsten Entladekurve $G_3(t)$ folgt der selben Prozedur. 1. Bedingung: $G_3(t = t_2) = G_2(t_2)$, 2. Bedingung: $G_3(t \rightarrow \infty) = B_3$:

$$\begin{aligned}
 G_3(t) &= \sum_{i=1}^m \left\{ \left(B_1 \left(f_i(t_2 - t_1) - f_i(t_2 - t_0) \right) + B_2 \left(f_i(0) - f_i(t_2 - t_1) \right) - f_i(0) B_3 \right) \cdot \right. \\
 &\quad \left. \cdot \frac{f_i(t - t_2)}{f_i(0)} + f_i(0) B_3 \right\} \cdot H(t - t_2) H(t_3 - t) \\
 &= \sum_{i=1}^m \left\{ B_1 \left(f_i(t - t_1) - f_i(t - t_0) \right) + B_2 \left(f_i(t - t_2) - f_i(t - t_1) \right) + \right. \\
 &\quad \left. + B_3 \left(f_i(0) - f_i(t - t_2) \right) \right\} \cdot H(t - t_2) H(t_3 - t) \\
 &= \sum_{i=1}^m \left\{ \sum_{j=1}^{3-1} B_j \left(f_i(t - t_j) - f_i(t - t_{j-1}) \right) + B_3 \left(f_i(0) - f_i(t - t_2) \right) \right\} \cdot \\
 &\quad \cdot H(t - t_2) H(t_3 - t) \tag{A.6}
 \end{aligned}$$

Die letzte Entladekurve $G_4(t)$ fällt von $G_4(t_3) = G_3(t_3)$ für $t \rightarrow \infty$ auf null ab. Damit erhält man folgende Gleichung:

$$\begin{aligned}
 G_4(t) &= \sum_{i=1}^m \left\{ \sum_{j=1}^{3-1} B_j \left(f_i(t_3 - t_j) - f_i(t_3 - t_{j-1}) \right) + B_3 \left(f_i(0) - f_i(t_3 - t_2) \right) \right\} \cdot \\
 &\quad \cdot \frac{f_i(t - t_3)}{f_i(0)} H(t - t_3) \\
 &= \sum_{i=1}^m \left\{ \sum_{j=1}^{3-1} B_j \left(f_i(t - t_j) - f_i(t - t_{j-1}) \right) + B_3 \left(f_i(t - t_3) - f_i(t - t_2) \right) \right\} \cdot \\
 &\quad \cdot H(t - t_3) \\
 &= \sum_{i=1}^m \left\{ \sum_{j=1}^3 B_j \left(f_i(t - t_j) - f_i(t - t_{j-1}) \right) \right\} H(t - t_3) \tag{A.7}
 \end{aligned}$$

Es ist einfach Gl. A.5, A.6 und A.7 zu dem allgemeinen Gleichungssystem aus Gl. 4.2 (S.64) zu erweitern.

A.4. Untersuchung der Magnetfelddrehung zwischen magnetischen Haltefeld und Niederfeld-Tomograph auf Adiabasie

In diesem Abschnitt soll die Änderung des Magnetfeldes zwischen magnetischen Haltefeld und Niederfeld-Tomograph diskutiert werden. In diesem Bereich befindet sich die Transferleitung, die die Kompressoreinheit mit dem Messvolumen im Niederfeld-Tomographen verbindet. Zu berücksichtigen ist, dass das Feld des Tomographen senkrecht auf dem Feld des Spulensystems steht. Der Feldverlauf entlang der Transferleitung ist in Abbildung A.18 und die Magnetfelddrehung in A.19 dargestellt. Dabei steigt das Feld von 11 G auf 1800 G an und dreht auf einer Länge von circa 20 cm um 90° .

Damit die Spins der Xe-Atome der Felddrehung folgen, muss diese adiabatisch ablaufen. Betrachten wir dazu die ruhenden Spins in einem mit der Winkelgeschwindigkeit Ω um eine Achse drehenden Magnetfeld. Ist dabei Ω viel kleiner als die Larmorfrequenz der Xenonatom in dem Magnetfeld ω_L ($\Omega \ll \omega_L$), dann folgen die Spins der Magnetfelddrehung (adiabatisch). Die Winkelgeschwindigkeit Ω für eine Felddrehung von 90° auf einer Länge z_0 mit einer Gasgeschwindigkeit v_{Gas} kann wie folgt abgeschätzt werden.

$$\Omega = \frac{\pi}{2t_0} = \frac{\pi v_{Gas}}{2z_0} \quad (\text{A.8})$$

Für die Gasgeschwindigkeit wird die Schallgeschwindigkeit c als größter Wert angenommen. Sie berechnet sich für Edelgase unter Annahme eines idealen Gases aus der Gaskonstanten $R = 8,314472$ (J/(K mol)), der Temperatur $T = 293$ K und den molaren Massen $M_{Xe} = 131,29$ (g/mol) und $M_{He} = 4,003$ (g/mol) ([19]).

$$c_{idealesGas} = \sqrt{\frac{5}{3} \frac{RT}{M}} = \sqrt{\frac{5}{3} \frac{RT}{x_{Xe}M_{Xe} + x_{He}M_{He}}} \quad (\text{A.9})$$

Bei einem Mischverhältnis von 1:9 (Xe:He) berechnet sich die Schallgeschwindigkeit zu circa $c_{Xe/He} = 500$ (m/s) und damit erhält man eine Winkelgeschwindigkeit für die Felddrehung auf einer Länge von 20 cm von $\Omega \approx 4$ kHz. In Abbildung A.20 ist die Larmorfrequenz im Bereich der Felddrehung dargestellt. Sie variiert dabei zwischen 50 kHz und 220 kHz. Geht man davon aus, dass die Frequenzbreite des Pseudopulses des drehenden Magnetfeldes maximal 10 kHz beträgt, kann man eine adiabatische Drehung der Spins annehmen, ohne dass ein Teil der Spins ausgelenkt wurde.

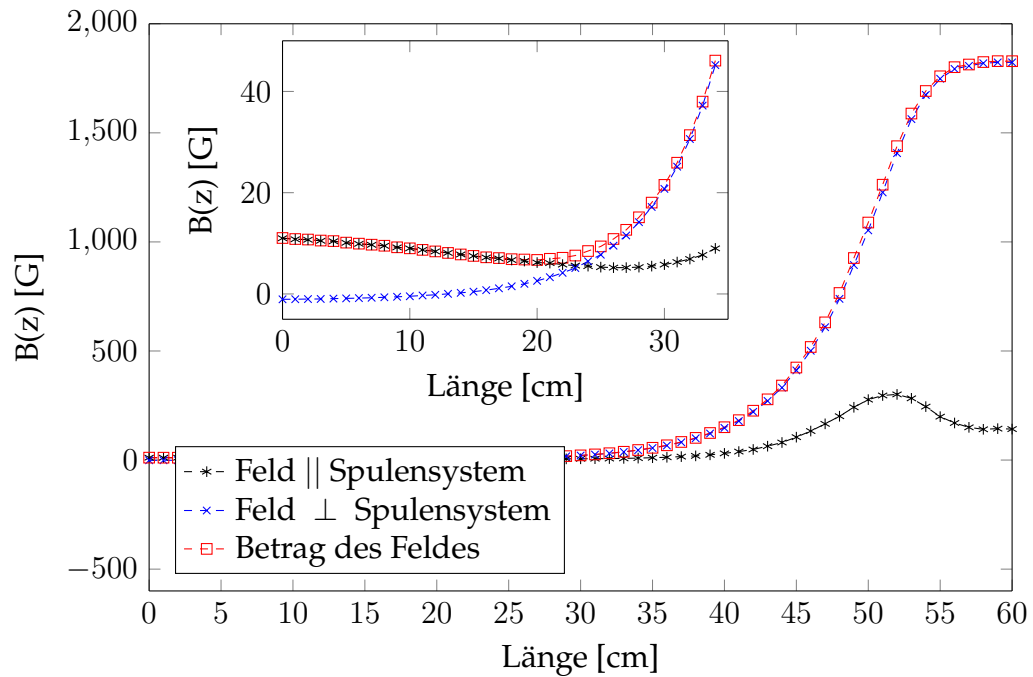


Abbildung A.18.: Transfermagnetfeldverlauf vom Spulensystem in den Niederfeld-Tomograph: Dargestellt sind der magnetische Fluss parallel zum Spulensystem (schwarze Linie, Sterne), senkrecht zum Spulensystem (damit parallel zum Tomographenfeld, blaue Linie, Kreuze) und der Betrag des Feldes (rote Linie, Quadrate). Die Messung wurde entlang der Transferleitung mit einer einachsigen Hallsonde durchgeführt. Dabei wurde von Ende Spulensystem bis Eintritt homogener Bereich des Tomographen gemessen. Zur Messung der senkrechten Feldrichtung musste die Hallsonde getauscht werden. Diese Messung dient zur Abschätzung des Feldeinflusses auf die Relaxation. Das Integral über die quadratische Homogenität berechnet sich näherungsweise aus dem Betrag des Feldes zu: $\int_0^z \left(\frac{|dB_0/dz'|}{B_0(z')} \right)^2 dz' \approx 100 \text{ m}^{-1}$.

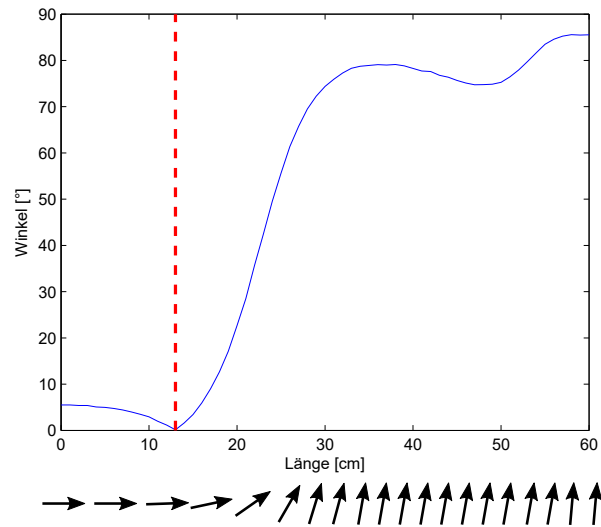


Abbildung A.19.: Darstellung der Magnetfelddrehung zwischen den zwei Magnetsystemen: Dargestellt ist der Winkel zwischen dem parallelen und senkrechten Feldanteil aus Abb.A.18 gegen den Ort. Die rote Linie markiert den ungefähren Beginn der Magnetfelddrehung. Hiermit ergibt sich eine Felddrehung von ca. 90° auf einer Länge von ca. 20 cm. Die schwarzen Pfeile unter dem Graph sollen die Felddrehung symbolisieren.

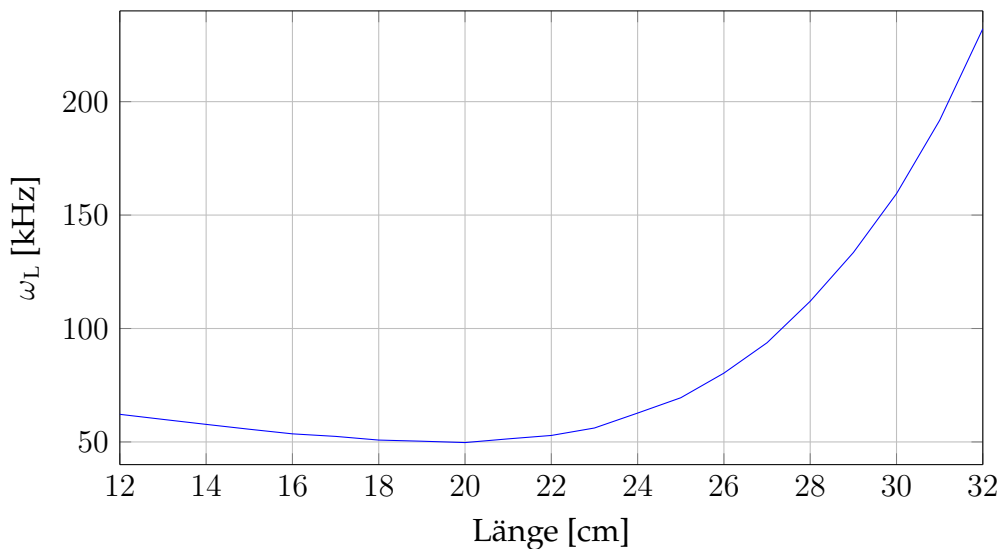


Abbildung A.20.: Darstellung der Larmorfrequenz für ^{129}Xe entlang der Transferleitung zwischen Spulensystem und Tomograph: Dieser Graph stellt die Larmorfrequenz im Bereich der Felddrehung dar und dient der Adiabasieabschätzung.

A.5. Analyse der Xe@H₂O-Langzeitmessungen

In diesem Abschnitt werden die Analysen der Xe@H₂O-Langzeitmessungen an drei Beispielen diskutiert.

Abbildung A.21, A.22 und A.23 zeigen die gemessenen HP ¹²⁹Xe-Signalentwicklungen zu 10 ml/min, 15 ml/min und 20 ml/min Gasfluss in gelöster Phase, aufgetragen gegen die Fließzeit des Gases. Die Repetitionszeit (Wartezeit zwischen zwei 90°-Pulsen) für die Messungen bei 10 ml/min und 15 ml/min wurde auf 5 s und für die Messung bei 20 ml/min auf 4 s festgelegt. Zur Verbesserung des SNRs wurde über vier Messpunkte gemittelt. Jeder Datenpunkt in den Graphen berechnet sich aus dem Integral über das gesamte Frequenzspektrum einer jeden NMR-Messung und wurde anschließend auf den Xenonanteil in der Gasmischung normiert. Der Fehler ergibt sich aus der Standardabweichung des Rauschens jeder Messung. Man sieht, dass einige Ausreißer durch den Fehler nicht beschrieben werden. Wie oben diskutiert, faltet sich der Gasbeutel beim Kollaps zusammen. Durch die Starrheit des Materials wird wahrscheinlich ein gewisser Druck benötigt, um das Material zu falten. Deshalb sinkt das Signal zunächst ab bis der Druck zur Faltung erreicht ist, um dann bedingt durch den unkontrollierten Gasausstoß nach der Faltung wieder anzusteigen. Dieser Effekt sollte nach einer gewissen Anzahl an Füllungs- und Leerungszyklen des selben Gasbeutels verschwinden, da mehrfache Nutzung ein bestimmtes Faltverhalten dem Material aufprägt.

Zur Auswertung der Daten wurde eine modifizierte Form von Gleichung 5.5 an die Datenpunkte unter Berücksichtigung der Fehler gefittet. Diese wurde mit MATLAB 2015 durchgeführt.

$$f(t) = \Theta(t_0 - t) \cdot M_{z, \text{Tedlar}}(t) + \Theta(t - t_0) \cdot M_{z, \text{Tedlar}}(t_0) \cdot \exp(-t/T_1^{ME}) \quad (\text{A.10})$$

Durch Addition der zusätzlichen Exponentialfunktion soll die steil abfallende Flanke am Ende der Messreihe berücksichtigt werden, die nicht von der theoretischen Magnetisierungsentwicklung $M_{z, \text{Tedlar}}(t)$ des kollabierenden Kompressorvolumens aus Gl. 5.5 beschrieben wird. Diese Diskrepanz hat mehrere Ursachen. Zum einen dient das hüllenseitige Volumen des Membranmoduls als Puffervolumen, d.h. ist der Gasbeutel leer, ist immer noch HP Xe in diesem Volumen gespeichert, das innerhalb weniger Minuten relaxiert. Zum anderen kann es beim Zusammenfallen des Gasbeutel dazukommen, dass sich die Folie auf den Ausgang des Beutels legt, bevor der Gasbeutel gänzlich geleert ist. Dies sorgt für eine schrittweise Reduzierung des Gasflusses, da nun mehr Druck benötigt wird, um das Gas aus dem Beutel zu drücken. Damit reduziert sich das NMR-Signal ebenfalls schrittweise und die Fließzeit verlängert sich. Diese Effekte sollen näherungsweise mit der Relaxationszeit T_1^{ME} beschrieben werden. $\Theta(t)$ steht für die Heaviside-Funktion:

$$\Theta(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases} \quad (\text{A.11})$$

In Tabelle A.2 sind alle Fitparameter mit Fehlern aufgeführt.

Tabelle A.2.: Fitparameter zu den Gasbeutel-Langzeitmessungen: \dot{V} : Gasfluss (fix), M_0 : Anfangsamplitude; T_1^b : dominiert von der van-der-Waals-Relaxation (fix); V_0 : Anfangsvolumen im Gasbeutel, η : Relaxivität von Tedlar[®]; t_0 : Zeitpunkt, zu dem die Signalentwicklung durch den Puffereffekt des Membranmoduls dominiert wird; T_1^{ME} : Relaxationszeit von Xe in der Membraneinheit; x_{Xe} : Xenonanteil im HP Xe-⁴He-Gasgemisch; χ_{red}^2 : reduziertes Chi-Quadrat; DoF: Freiheitsgrade.

| $\dot{V} \left[\frac{ml}{min} \right]$ | $M_0 \pm \Delta M_0 [a.u.]$ | $T_1^b [h]$ | $V_0 [ml]$ | $\Delta V_0 [ml]$ | $\eta \left[\frac{cm}{h} \right]$ | $\Delta \eta \left[\frac{cm}{h} \right]$ |
|---|-----------------------------|------------------|----------------------|-------------------|------------------------------------|---|
| 10 | 1,063±0,009 | 9,635 | 454,5 | 1,2 | 0,173 | 0,007 |
| 15 | 1,927±0,022 | 11,452 | 441,4 | 10,5 | 0,146 | 0,021 |
| 20 | 1,627±0,018 | 14,667 | 516,6 | 6,9 | 0,124 | 0,019 |
| $V_E \left[\frac{ml}{min} \right]$ | $t_0 \pm \Delta t_0 [min]$ | $T_1^{ME} [min]$ | $\Delta T_1^M [min]$ | x_{Xe} | χ_{red}^2 | DoF |
| 10 | 45,45±0,12 | 0,9 | 2,9 | 0,1859 | 0,7431 | 141 |
| 15 | 28,94±1,67 | 2,8 | 0,4 | 0,1437 | 1,8865 | 96 |
| 20 | 25,61±2,93 | 2,4 | 0,2 | 0,1025 | 0,8078 | 128 |

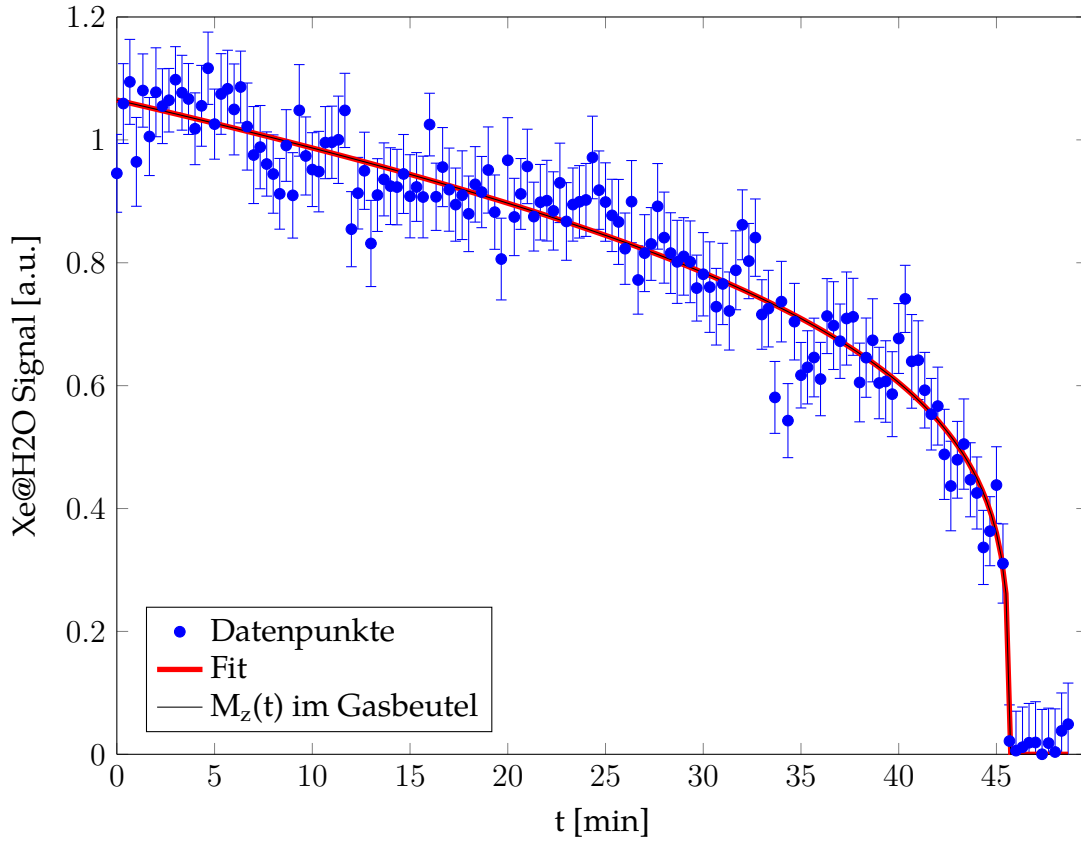


Abbildung A.21.: Langzeitmessung des Xe@H₂O-Signals bei einem Gasfluss von 10 ml/min aufgetragen gegen die Gasfließzeit t . Das Xe@H₂O-Signal wurde über das Integral über das Frequenzspektrum berechnet und auf den Xenonanteil $x_{Xe} = 0,1859$ in der Gasmischung normiert. Der Fehler berechnet sich aus dem Rauschen der jeweiligen FID-Messung. Die Einheit ist willkürlich. Der rote Graph zeigt den Fit aus Gl. A.10. Die dazugehörigen Parameter sind in Tab. A.2 aufgeführt. Zu beachten ist, dass der Puffereffekt der Membraneinheit am Ende des Signalverlaufs hier nicht auftritt. Der schwarze Graph zeigt die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung im Gasbeutel $M_{z, Tedlar}(t)$.

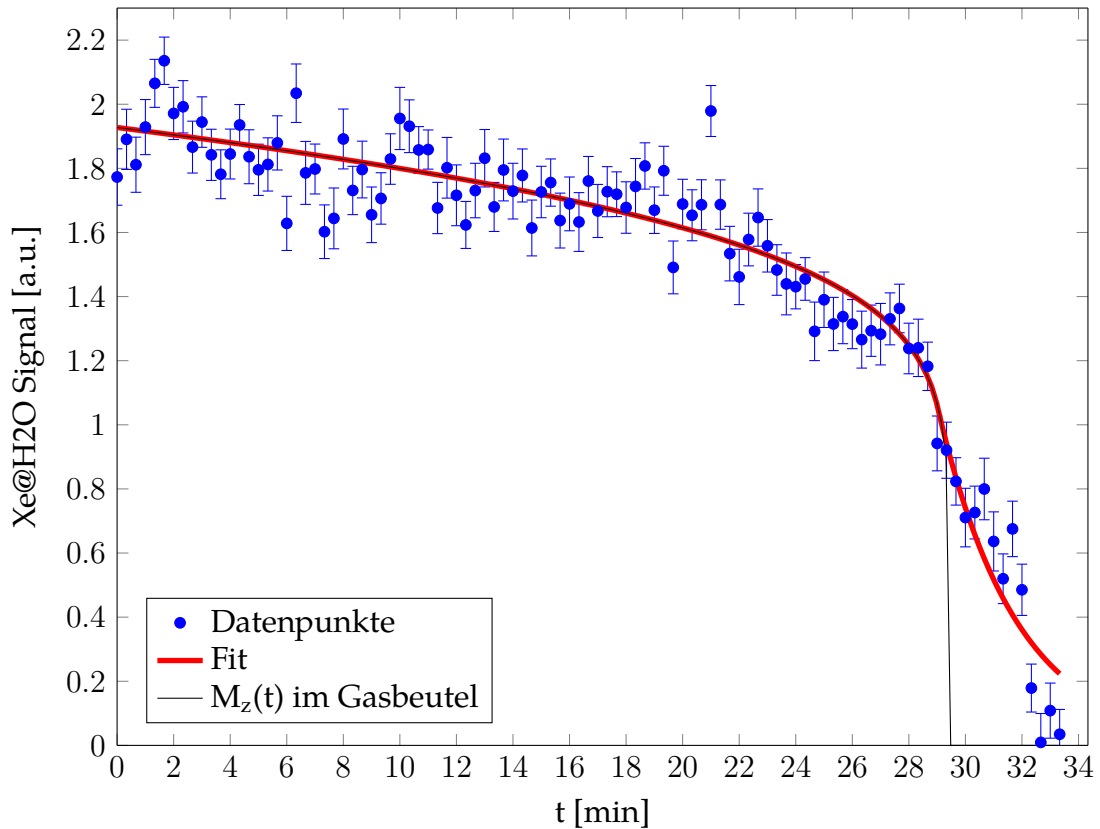


Abbildung A.22.: Langzeitmessung des Xe@H₂O-Signals bei einem Gasfluss von 15 ml/min. Das Xe@H₂O-Signal wurde über das Integral über das Frequenzspektrum berechnet und auf den Xenonanteil $x_{Xe} = 0,1437$ in der Gasmischung normiert. Der Fehler berechnet sich aus dem Rauschen der FIDs. Die Einheit ist willkürlich. Der rote Fit folgt dem Datenverlauf. Dabei beeinflusst der Zeitpunkt t_0 , zu dem der Puffereffekt der Membraneinheit einsetzt, den Wert der Relaxivität und erschwert damit die Konvergenz des Fits im globalen Minimum. Der schwarze Graph zeigt die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung im Gasbeutel $M_{z,Tedlar}(t)$.

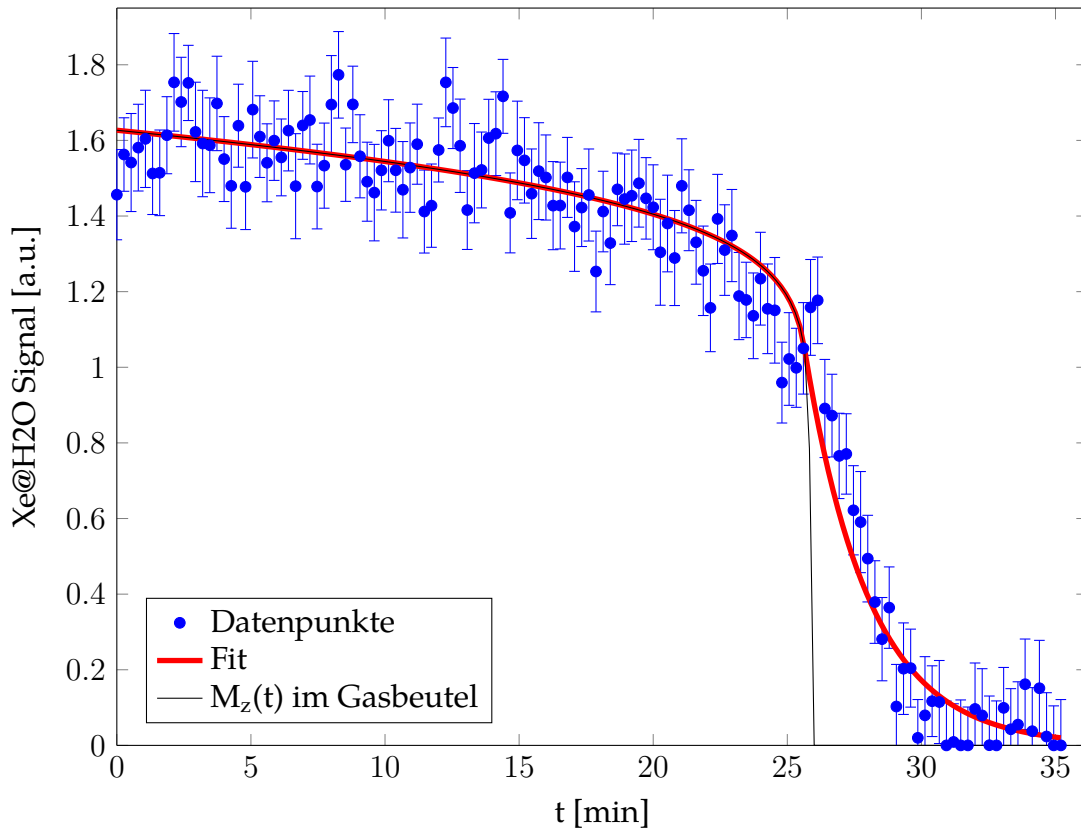


Abbildung A.23.: Langzeitmessung des Xe@H₂O-Signals bei einem Gasfluss von 20 ml/min. Das Xe@H₂O-Signal wurde über das Integral über das Frequenzspektrum berechnet und auf den Xenonanteil $x_{Xe} = 0,1025$ in der Gasmischung normiert. Hier beschreibt der rote Fit den steilen Signalabfall am Ende der Messreihe nicht ausreichend. Diese Diskrepanz erklärt die Abweichung der hier bestimmten Relaxivität η zu den beiden anderen Fits. Der Signaleinbruch kurz vor dem steilen Abfall kann eventuell auf die Blockierung des Gasbeutelaustrags durch die Folie selbst oder auf die Starrheit der Tedlar-Folie, wie im Text erklärt wurde, zurückgeführt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] M. L. James, S. S. Gambhir. A Molecular Imaging Primer: Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiol. Rev.*, 92:897–965, 2012.
- [2] L. T. Kuhn, editor. *Hyperpolarization Method in NMR Spectroscopy*. Springer, Heidelberg, 2013.
- [3] U. L. Günther. Dynamic Nuclear Hyperpolarization in Liquids. *Modern NMR Methodology*, 335:23–69, 2011.
- [4] J. H. Ardenkjaer-Larsen. On the present and future of dissolution-DNP. *J. Magn. Reson.*, 264:3–12, 2016.
- [5] R. A. Green, R. W. Adams, S. B. Duckett, R. E. Mewis, D. C. Williamson, G. G. R. Green. The theory and practice of hyperpolarization in magnetic resonance using parahydrogen. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spect.*, 67:1–48, 2012.
- [6] J. R. MacFall, B. Driehuys. Hyperpolarized Gas Imaging. *eMagRes*, 2007.
- [7] T. Meersmann und E. Brunner, editor. *Hyperpolarized Xenon-129 Magnetic Resonance*. Royal Society of Chemistry, 2015.
- [8] M. Wolf. *Erzeugung höchster ^3He Kernspinpolarisation durch metastabiles optisches Pumpen*. PhD thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Fachbereich Physik, 2004.
- [9] M. A. Bouchiat, T. R. Carver, C. M. Varnum. Nuclear polarization in ^3He gas induced by optical pumping and dipolar exchange. *Physical Review*, 5(8):373–375, 1960.
- [10] A. Cherubinia, A. Bifone. Hyperpolarised xenon in biology. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spect.*, 42:1–30, 2003.
- [11] J. Wolber, A. Cherubini, A. S. K. Dzik-Jurasz, M. O. Leach, A. Bifone. Spin-lattice relaxation of laser-polarized xenon in human blood. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96:3664–3669, 1999.
- [12] H. C. Torrey. Chemical Shift and Relaxation of Xe-129 in Xenon Gas. *Phys. Rev.*, 130:2306, 1963.
- [13] M. M. Spence, S. M. Rubin, I. E. Dimitrov, E. J. Ruiz, D. E. Wemmer, A. Pines, S. Q. Yao, F. Tiani, P. G. Schultz. Functionalized xenon as a biosensor. *PNAS*, 98(19):10654–10657, 2001.

- [14] T. Brotin, J.-P. Dutasta. Cryptophanes and Their Complexes - Present and Future. *Chem. Rev.*, 109:88–130, 2009.
- [15] A. Bifone, Y.-Q. Song, R. Seydoux, R. E. Taylor, B. M. Goodson, T. Pietrass, T. F. Budinger, G. Navon, A. Pines. Nmr of laser-polarized xenon in human blood. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93:12932–12936, 1996.
- [16] D. Baumer, E. Brunner, P. Blümmler, P. P. Zänker, H. W. Spiess. Nmr spectroscopy of laser-polarized ^{129}Xe under continuous flow: A method to study aqueous solutions of biomolecules. *Angewandte Chemie*, 45(43):7282–7284, 2006.
- [17] A. M. Coffey, M. L. Truong, E. Y. Chekmenev. Low-field MRI can be more sensitive than high-field MRI. *J. Magn. Reson.*, 237:169–174, 2013.
- [18] M. H. Levitt. *Spin Dynamics*. John Wiley & Sons, Ltd, 2 edition, 2008.
- [19] David R. Lide, ed. *CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2005*. CRC Press, Boca Raton, FL, 85 edition, 2005.
- [20] F. Bloch. Nuclear Induction. *Phys. Rev.*, 70(7-8):460–474, 1946.
- [21] S. Meiboom, D. Gill. Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times. *Rev. Sci. Instrum.*, 29(8):688, 1958.
- [22] E. L. Hahn. Spin Echoes. *Phys. Rev.*, 80(4):580–594, 1950.
- [23] G. D. Cates, S. R. Schaefer, and W. Happer. Relaxation of spins due to field inhomogeneities in gaseous samples at low magnetic fields and low pressures. *Phys. Rev. A*, 37(8):2877–2885, 1988.
- [24] M. Repetto. *Improvements in production and storage of $\text{HP-}^{129}\text{Xe}$* . PhD thesis, Johannes Gutenberg Universität, Oktober 2015.
- [25] A. K. Jameson, C. J. Jameson, H. S. Gutowsky. Density Dependence of ^{129}Xe Chemical Shifts in Mixtures of Xenon and Other Gases. *The Journal of Chemical Physics*, 53:2310, 1970.
- [26] P.C. Lauterbur. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242:190–191, 1973.
- [27] A. Kumar, D. Welte, and R. Ernst. NMR Fourier zeugmatography. *J. Magn. Reson.*, 18(1):69–83, 1975.
- [28] T. J. Killian. Thermionic phenomena caused by vapors of rubidium and potassium. *Phys. Rev.*, 27(5):578–587, 1936.
- [29] M. E. Wagshul and T. E. Chupp. Laser optical pumping of high-density Rb in polarized ^3He targets. *Phys. Rev. A*, 49(5):3854–3869, 1994.
- [30] S. Appelt, A. Ben-Amar Baranga, C. J. Erickson, M. V. Romalis, A. R. Young, and W. Happer. Theory of spin-exchange optical pumping of ^3He and ^{129}Xe . *Phys. Rev. A*, 58:1412–1439, 1998.

- [31] X. Zeng, E. Miron, W. V. Wijngaarden, D. Schreiber, and W. Happer. Wall relaxation of spin polarized ^{129}Xe nuclei. *Physics Letters A*, 96(4):191–194, 1983.
- [32] Y. Y. Jau, N. N. Kuzma, W. Happer. Magnetic decoupling of ^{129}Xe -Rb and ^{129}Xe -Cs binary spin exchange. *Phys. Rev. A*, 67(2):022720, 2003.
- [33] G. D. Cates, R. J. Fitzgerald, A. S. Barton, P. Bogorad, M. Gatzke, N. R. Newbury, and B. Saam. Rb- ^{129}Xe spin-exchange rates due to binary and three-body collisions at high Xe pressures. *Phys. Rev. A*, 45:4631–4639, 1992.
- [34] J. Pascale and J. Vandeplanque. Excited molecular terms of the alkali-rare gas atom pairs. *J. Chem. Phys.*, 60(6):2278–2289, 1974.
- [35] X. Zeng, Z. Wu, T. Call, E. Miron, D. Schreiber, W. Happer. Experimental determination of the rate constants for spin exchange between optically pumped K and Rb and Cs atoms and ^{129}Xe nuclei in alkali-metal-noble-gas van der Waals molecules. *Phys. Rev. Lett. A*, 31:260–278, 1985.
- [36] E. R. Hunt and H. Y. Carr. Nuclear magnetic resonance of Xe^{129} in natural xenon. *Phys. Rev.*, 130:2302–2305, Jun 1963.
- [37] B. Chann, I. A. Nelson, L.W. Anderson, B. Driehuys, and T. G. Walker. ^{129}Xe -Xe molecular spin relaxation. *Phys. Rev. Lett.*, 88(11):113201, 2002.
- [38] M. Repetto, E. Babcock, P. Blümner, W. Heil, S. Karpuk, and K. Tullney. Systematic t_1 improvement for hyperpolarized ^{129}Xe . *Journal of Magnetic Resonance*, 252:163–169, 2015.
- [39] B. C. Anger, G. Schrank, A. Schoeck, K. A. Butler, M. S. Solum, R. J. Pugmire, and B. Saam. Gas-phase spin relaxation of ^{129}Xe . *Phys. Rev. A*, 78:043406, Oct 2008.
- [40] B. Driehuys, G. D. Cates, and W. Happer. Surface relaxation mechanisms of laser-polarized ^{129}Xe . *Phys. Rev. Lett.*, 74:4943–4946, Jun 1995.
- [41] R. H. Acosta, L. Agulles-Pedrós, S. Komin, D. Sebastiani, H. W. Spiess, P. Blümner. Diffusion in binary gas mixtures studied by nmr of hyperpolarized gases and molecular dynamics simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 8:4182–4188, 2006.
- [42] Cynthia J. Jameson, A. Keith Jameson, and Joseph K. Hwang. Nuclear spin relaxation by intermolecular magnetic dipole coupling in the gas phase. ^{129}Xe in oxygen. *The Journal of Chemical Physics*, 89(7):4074–4081, 1988.
- [43] L. Agulles-Pedrós. *Diffusion of laser polarized gases in MRI*. PhD thesis, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2007.

- [44] N. Amor, P.P. Zänker, P. Blümmler, F.M. Meise, L.M. Schreiber, A. Scholz, J. Schmiedeskamp, H.W. Spiess, K. Münnemann. Magnetic resonance imaging of dissolved hyperpolarized ^{129}Xe using a membrane-based continuous flow system. *Journal of Magnetic Resonance*, 201:93–99, 2009.
- [45] P. Blümmler, H.-D. Lemke, D. Krieter, H.-W. Spiess, F. Wiese, P. P. Zänker. Method for dissolution of gases with short-lived physical properties in a liquid, 2008.
- [46] N. Amor, K. Hamilton, M. Küppers, U. Steinseifer, S. Appelt, B. Blümich, T. Schmitz-Rode. Nmr and mri of blood-dissolved hyperpolarized Xe-129 in different hollow-fiber membranes. *ChemPhysChem*, 12:2941–2947, 2011.
- [47] B.W. Reed, M.J. Semmens, E.L. Cussler. *Membrane Separations Technology. Principles and Applications*. Elsevier Science, 1995.
- [48] L. Meagher, V. S. J. Craig. Effect of dissolved gas and salt on the hydrophobic force between polypropylene surfaces. *Langmuir*, 10:2736–2742, 1994.
- [49] E.L. Cussler. *Diffusion, mass transfer in fluid systems*. Cambridge University Press: New York, 2nd edition, 1992.
- [50] E. Drioli, A. Criscuoli, E. Curcio. *Membrane Contactors: Fundamentals, Applications and Potentialities*. Elsevier Science, 2005.
- [51] M.-C. Yang, E.L. Cussler. Designing hollow-fiber contactors. *AIChE Journal*, 32(11):1910–1916, 11 1986.
- [52] M. Mavroudi, S.P. Kaldis, G.P. Sakellaropoulos. A study of mass transfer resistance in membrane gas–liquid contacting processes. *Journal of Membrane Science*, 272:103–115, 2006.
- [53] H. Kreulen, C.A. Smolders, G.F. Versteeg, W.P.M. Van Swaaij. Determination of mass transfer rates in wetted and non-wetted microporous membranes. *Chemical Engineering Science*, 48(11):2093–2102, 1992.
- [54] A. Gabelman, S.-T. Hwang. Hollow fiber membrane contactors. *Journal of Membrane Science*, 159(1-2):61–106, 1999.
- [55] H. Lawrence Clever, editor. *SOLUBILITY DATA SERIES, vol.2*. International Union of Pure and Applied Chemistry, 1979.
- [56] J. D. Jackson. *Classical Electrodynamics*. John Wiley & Sons, Inc., 1999.
- [57] P.J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1):259 – 267, 1994.
- [58] H.E. Möller, Z.I. Cleveland, B. Driehuys. Relaxation of hyperpolarized ^{129}Xe in a deflating polymer bag. *Journal of Magnetic Resonance*, 212(1):109–115, September 2011.

- [59] R. H. Acosta, L. Agulles-Pedros, S. Komin, D. Sebastiani, H. W. Spiess, P. Blüm-ler. Diffusion in binary gas mixtures studied by nmr of hyperpolarized gases and molecular dynamics simulations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8:4182–4188, 2006.
- [60] Z. I. Cleveland, H. E. Möller, L. W. Hedlund, B. Driehuys. Continuously Infusing Hyperpolarized ^{129}Xe into Flowing Aqueous Solutions Using Hydrophobic Gas Exchange Membranes. *J. Phys. Chem.*, 113:12489–12499, 2009.
- [61] D.M. Deaton, P.A. Cella, K.C. Hasson, D. Zollinger, B. Driehuys. Containers for hyperpolarized gas and associated methods, 2000.
- [62] R.E. Jacob, B. Driehuys, B. Saam. Fundamental mechanisms of ^3He relaxation on glass. *Chemical Physics Letters*, 370(1-2):261–267, 2003.
- [63] D.M. Deaton. Master's thesis, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, 1998.
- [64] F. Junker, W.S. Veeman. Xenon Self-Diffusion in Organic Polymers by Pulsed Field Gradient NMR Spectroscopy. *Macromolecules*, 31(20):7010–7013, 1998.
- [65] J. P. Butler, R. W. Mair, D. Hoffmann, M. I. Hrovat, R. A. Rogers, G. P. Topulos, R. L. Walsworth, S. Patz. Measuring surface-area-to-volume ratios in soft porous materials using laser-polarized xenon interphase exchange nuclear magnetic resonance. *J. Phys.: Condens. Matter*, 14(13):L297–L304, 2002.
- [66] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, Inc., 1999.
- [67] G. Muehlllehner und J. S Karp. Positron emission tomography. *Physics in Medicine & Biology*, 51(13):R117, 2006.
- [68] E.B. Cady, M. Joan Dawson, P.L. Hope, P.S. Tofts, A.M. De L. Costello, D.T. Delpy, E.O.R. Reynolds, D.R. Wilkie. Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *The Lancet*, 321(8333):1059 – 1062, 1983.
- [69] T.A. Robbins, C.B. Knobler, D.R. Bellew, D.J. Cram. Host-guest complexation. 67. a highly adaptive and strongly binding hemicarcerand. *J. Am. Chem. Soc.*, 116(1):111–122, 1994.
- [70] K. Bartik, M. Luhmer, J.-P. Dutasta, A. Collet, J. Reisse. ^{129}Xe and ^1H nmr study of the reversible trapping of xenon by cryptophane-a in organic solution. *J. Am. Chem. Soc.*, 120:784–791, 1998.
- [71] G. Huber, T. Brotin, L. Dubois, H. Desvaux, J.P. Dutasta, P. Berthault. Water soluble cryptophanes showing unprecedented affinity for xenon: Candidates as nmr-based biosensors. *J Am Chem Soc*, 128:6239–6246, 2006.

- [72] J. Gabard, A. Collet. Synthesis of a (d₃)-bis(cyclotrimeratrylenyl) macrocage by stereospecific replication of a (c₃)-subunit. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, pages 1137–1139, 1981.
- [73] L. Schröder, T. J. Lowery, C. Hilty, D. E. Wemmer, A. Pines. Molecular imaging using a targeted magnetic resonance hyperpolarized biosensor. *Science*, 314:446–449, 2006.
- [74] M. M. Spence, E. J. Ruiz, S. M. Rubin, T. J. Lowery, N. Winssinger, P. G. Schultz, D. E. Wemmer, A. Pines. Development of a functionalized xenon biosensor. *J. Am. Chem. Soc.*, 126:15287–15294, 2004.