

7. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war der Aufbau einer Apparatur zur Produktion von hyperpolarisiertem ^{129}Xe -Gas in ausreichender Menge und Polarisation und es als Kontrastmittel für *in vivo* Untersuchungen am 3-T Kernspin-Tomographen der PTB Berlin einzusetzen. Die hierfür benötigte Menge wurde zu $V_{\text{nat.Xe}} = 0,51$ nat. Xe-Gas (@ 1 bar) mit einer ^{129}Xe -Kernspinpolarisation $P_{\text{Xe}} > 2\%$ aus den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen angesetzt. Mit den letztlich erzielten $P_{\text{Xe}} \approx 20\%$ bei $V_{\text{nat.Xe}} = 0,51$ wurde es möglich, nicht nur eine Bildgebung der Lunge, sondern auch eine spektroskopische Bildgebung des Gehirns eines Probanden durchzuführen. Bisher veröffentlichte Ergebnisse einer spektroskopischen Bildgebung des Gehirns unter Verwendung von hyperpolarisiertem ^{129}Xe wurden nur am Tiermodell (Ratte) erzielt. Darüber hinaus wurde im Laufe dieser Arbeit ein gänzlich anderes Einsatzgebiet für hyperpolarisierte Gase aufgezeigt, dessen Schwerpunkt zuerst rein physikalischer Natur war: die SQUID-Detektion der freien Spin-Präzession in Magnetfeldern im nT-Bereich. Hier konnte u.a. eine bestehende Theorie der Druckabhängigkeit der Relaxationsraten in einem bisher nicht getesteten Bereich experimentell verifiziert werden.

Es wurde zunächst eine zyklisch (statisch) zu betreibende Apparatur zur Polarisation von ^{129}Xe durch optisches Spinaustausch-Pumpen unter Verwendung von Rb-Dampf und nat. Xe-Gas aufgebaut. Dieser experimentelle Aufbau wurde später durch eine Apparatur ersetzt, die im kontinuierlichen Gas-Durchfluss arbeitet und es gestattet, ^{129}Xe -Polarisationsverluste zu minimieren.

Die zyklisch betriebene Pumpapparatur wurde benutzt, um in der ersten Hälfte dieser Arbeit Polarisationsverluste, die beim Umgang mit hyperpolarisierten Gasen auftreten, quantitativ zu untersuchen und Verfahren zu ihrer Vermeidung zu entwickeln. So wurden optische Absorptionsmessungen zur Bestimmung der Rb-Polarisation P_{Rb} durchgeführt, da P_{Xe} proportional zur mittleren Rb-Polarisation $\overline{P_{\text{Rb}}}$ ist. Die Erkenntnis, dass die aus den Absorptionsmessungen abgeleitete Größe nicht direkt proportional zu $\overline{P_{\text{Rb}}}$ in der Pumpzelle ist, führte zum Aufbau einer *on-line* ^{129}Xe -NMR, um eine direkte und aussagekräftige Messmethode zur Charakterisierung der Effektivität des optischen Spinaustausch-Pumpens zu erhalten. Die Nachweisempfindlichkeit der *on-line* NMR wurde im Laufe der Arbeit derart verbessert, dass die Erzeugung der Kernspin-Polarisation einschließlich Polarisationsverluste quantitativ verfolgt werden konnte. So war es z.B. möglich, Pumpaufbauzeiten von P_{Xe} in der statisch betriebenen Pumpapparatur zu messen oder an der Durchfluss-Apparatur die optimale Zelltemperatur zu bestimmen. Der *on-line* NMR-Nachweis war empfindlich genug, dass selbst bei den kleinen Xe-Partialdrücken, die in der Durchfluss-Apparatur verwendet werden, mit kleinen Flipwinkeln ($\alpha \approx 10^\circ$) und wenigen Mittelungen genügend Signal gewonnen wurde, um ohne große Polarisationsverluste die NMR-Messungen durchführen zu können.

Bereits mit der zyklisch betriebenen Pumpapparatur konnte das optische Pumpen soweit optimiert werden, dass Experimente unter Verwendung einer mit hyperpolarisiertem Xe-Gas gefüllten Glaskugel am 3-T Tomographen durchgeführt werden konnte. Neben der Kalibrierung der NMR-Signale zur Bestimmung der absoluten Polarisation P_{Xe} wurden bereits bildgebende und spektroskopische Verfahren der ^{129}Xe -NMR durchgeführt und optimiert.

Ebenso konnte mit der statisch betriebenen Apparatur bereits ^{129}Xe -Gas mit genügend hoher Polarisation ($P_{Xe} \approx 10\%$) erzeugt werden, um die Messung der freien Spinpräzession des hyperpolarisierten Xe-Gases bei niedrigen Magnetfeldern (4 – 30 nT) in einer magnetisch geschirmten Kabine der PTB Berlin mittels SQUID-Detektion durchführen zu können. Nicht-adiabatische Prozesse, welche Polarisationsverluste bewirken, wurden ausgenutzt, um die Präzession der ^{129}Xe -Magnetisierung in der Kabine anzuregen. Diese Präzession erzeugt Änderungen der magnetischen Flussdichte von bis zu ± 100 pT am Ort der SQUIDs. Durch das niedrige Restfeld in der geschirmten Kabine $B_{rest} \approx 4,5$ nT konnten LARMOR-Präzessionszeiten $T_L = \frac{2\pi}{\omega_L}$ von bis zu 18 s und T_2 -Relaxationszeiten von bis zu 8000 s gemessen werden. Durch Variation des Gesamtdruckes in der Glaskugel, in der sich das hyperpolarisierte ^{129}Xe befand, wurde die durch Diffusion in magnetischen Feldgradienten hervorgerufene T_2 -Relaxation im Bereich des *motional narrowing* vermessen und die in diesem Bereich noch nicht getestete Theorie von Cates et al. [Cat88a] darauf erfolgreich angewendet.

Aus den an der zyklisch betriebenen Pump-Apparatur durchgeführten Versuchen, hyperpolarisiertes ^{129}Xe durch Ausfrieren in einem Magnetfeld zu akkumulieren, wurde die Erkenntnis gewonnen, dass aufgrund magnetischer Feldgradienten nur langsam strömendes hyperpolarisiertes Xe-Gas ohne große Polarisationsverluste ausgefroren werden kann. Deshalb wurde in der zweiten Hälfte dieser Arbeit die statisch betriebene Apparatur durch eine Apparatur ersetzt, die sowohl statisch als auch im Durchfluss betrieben werden kann. Mit dieser Durchfluss-Apparatur gelang es nach Optimierungen, eine ^{129}Xe -Polarisation von $P_{Xe} \approx 20\%$ in einem Volumen von $V_{nat.Xe} \geq 0,51$ (@ 1 bar) nach einstündiger Akkumulation zu erzielen. Dies entspricht einer Steigerung um etwa 5 % (absolut) gegenüber bisher in der Literatur berichteten ^{129}Xe -Polarisationsgraden bei vergleichbaren Volumina [Has99]. Im statischen Betrieb erlaubte die neue Apparatur, ein Volumen von 70 cm^3 (@ $p_{Xe} = 100$ mbar) innerhalb weniger Minuten hoch zu polarisieren ($P_{Xe} \approx 50\%$). Der Gewinn an ^{129}Xe -Polarisation durch Steigerung der eingesetzten Laserleistung hat gezeigt, dass Potential zur Erhöhung der ^{129}Xe -Polarisation weiterhin vorhanden sein sollte. So könnte durch Einengung der Bandbreite der Hochleistungs-Halbleiterlaser mehr Pumpleistung innerhalb der Rb-Absorptionslinie bereitgestellt werden. Über erste Erfolge diesbezüglich wurde in der Literatur berichtet. Weiterhin bestehen noch Möglichkeiten, Polarisationsverluste beim Ausfrieren und Auftauen zur Akkumulation des hyperpolarisierten Xe-Gases weiter zu reduzieren, so dass insgesamt die Erzeugung von 0,51 nat. Xe-Gas (@ 1 bar) in einer Stunde mit $P_{Xe} \approx 40\%$ als möglich erscheint.

In ersten Messungen wurde versucht, Signale von hyperpolarisiertem Xe-Gas nach Einatmen mittels SQUID-Detektion in der magnetisch geschirmten Kabine zu erhalten. Hier wurden erste Anhaltspunkte gewonnen, unter welchen Bedingungen solche Signale beobachtet werden können. Vermutlich wurde erstmals eine Präzession der Magnetisierung des hyperpolarisierten Xe-Gases in der menschlichen Lunge bei Feldstärken von 170 nT beobachtet. Nach den Messungen zu schließen, könnte ebenso die Relaxation der ^{129}Xe -Polarisation *in vivo* aufgrund einer kurzen T_1 -Zeit nachweisbar sein. Diese in der Literatur noch nicht beschriebenen, im Rahmen dieser Arbeit erstmals durchgeführten Versuche

stellen eine neuartige Anwendung hyperpolarisierter Edelgase dar, deren Bedeutung erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden kann.

Wesentlich weiterführende Ergebnisse wurden mit Hilfe der 3-T Kernspin-Tomographie *in vivo* unter Verwendung von hyperpolarisiertem ^{129}Xe erzielt, so dass ein Einsatz in ersten klinischen Studien denkbar ist. Unter Verwendung von eigens an der PTB Berlin gebauten Sende-Empfangs-Spulen für ^{129}Xe wurde die Lungen-Bildgebung soweit verbessert, dass schichtselektive Aufnahmen (Voxelgröße: $4 \times 4 \times 20 \text{ mm}^3$) im gesamten Lungenvolumen möglich wurden. Durch weitere HF-technische Verbesserungen und mit den zuletzt erzielten ^{129}Xe -Polarisationen $P_{\text{Xe}} \approx 20\%$, sollte eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses um einen Faktor zwei bis vier gegenüber den in dieser Arbeit gezeigten Aufnahmen möglich sein. Durch Einsatz von Pulssequenzen, die innerhalb einer Atem-Anhalte-Periode sowohl eine ^{129}Xe -Bildgebung, als auch Protonen-Bildgebung der Lunge durchzuführen gestatten, könnte die medizinische Aussagekraft gegenüber den in dieser Arbeit sequentiell, d.h. während verschiedener Atem-Anhalte-Perioden aufgenommenen Lungenbildern verbessert werden. Ebenso wären dynamische Studien, wie sie unter Verwendung von schnellen Bildgebungssequenzen mit spiralförmiger k -Raum-Abtastung möglich sind, aus medizinischer Sicht sehr interessant. Wegen des um einen Faktor 2,75 geringeren magnetischen Momentes von ^{129}Xe verglichen mit ^3He und der Isotopenhäufigkeit (26,4% ^{129}Xe in nat. Xe-Gas) ist bei gleicher Polarisation und Gasmenge für hyperpolarisiertes Xe-Gas ein um den Faktor 10 kleineres NMR-Signal zu erwarten. Sollte es gelingen, durch Optimierung der Erzeugung von hyperpolarisiertem ^{129}Xe in nat. Xe-Gas sowie des NMR-Nachweises Lungenbilder mit für medizinische Zwecke ausreichendem Signal-Rausch-Verhältnis aufzunehmen, könnte hyperpolarisiertes Xe-Gas als Kontrastmittel der 2. Generation das derzeit erfolgreich in der Lungenbildgebung eingesetzte hyperpolarisierte ^3He als Kontrastmittel der 1. Generation zumindest teilweise ersetzen.

Auch die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen von ^{129}Xe im Gehirn eines Probanden zeigen Fortschritte gegenüber den bisher veröffentlichten Messungen, welche zumeist nur an Tiermodellen durchgeführt wurden. Nach ersten Zeitreihenmessungen, mit denen das An- und Abfluten des hyperpolarisierten Xe-Gases im Gehirn studiert wurde, konnten erstmals orts aufgelöste 1D-CSI Aufnahmen des Gehirns eines Probanden durchgeführt werden. Nach diesen Ergebnissen zu schließen, sollten schichtselektive 2D-CSI Aufnahmen (Voxelgröße $2 \times 2 \times 10 \text{ cm}^3$) mit einer verbesserten Sende-Empfangs-Spule für den Kopf möglich sein. Dies sollte es erlauben, die Herkunft der verschiedenen beobachteten Signale im ^{129}Xe -Spektrum des Gehirns zu klären.

Durch die Verwendung von hyperpolarisiertem ^3He hat die NMR-Lungenbildgebung seit dem ersten Demonstrationsexperiment mit hyperpolarisiertem ^{129}Xe 1994 [Alb94] eine rasante Entwicklung vollzogen. Diese Untersuchungsmethode wird bereits in klinischen Studien erprobt [Kau97]. An diesen Arbeiten sind auf physikalischer Seite Gruppen beteiligt, die bereits seit vielen Jahren auf dem Gebiet des optischen Pumpens zur Erzeugung von Atomen mit hoher Kernspin-Polarisation arbeiten.

Die umfangreichen physikalischen und experimentellen Kenntnisse dieser Gruppen mussten durch die hier durchgeführten Arbeiten erworben werden, um die unterschiedlichen Möglichkeiten der Realisierung einer Apparatur zur Erzeugung von hyperpolarisiertem ^{129}Xe durch optisches Spinaustausch-Pumpen gegeneinander abwägen zu können, um das unter den gegebenen Bedingungen und für die speziellen Bedürfnisse sinnvollste Konzept zu verwirklichen. Die erfolgreiche Umsetzung dieser Aufgabe

ermöglicht es zukünftig, weiterführende Untersuchungen auf dem Gebiet der medizinischen Anwendung von hyperpolarisiertem ^{129}Xe -Gas an der PTB Berlin - oder in Berliner Kliniken - mit medizinischen Partnern durchzuführen.