

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Dezember 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/109312 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01R 33/28**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/000974

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Mai 2004 (11.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 24 353.4 27. Mai 2003 (27.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH** [DE/DE]; Wilhelm-Johnen-Straße, 52425 Jülich (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **APPELT, Stephan** [DE/DE]; Gut Kartaus, Dürenerstrasse 25, 52428 Jülich (DE). **GEMBRIS, Daniel** [DE/DE]; Nietzschestr. 24, 68165 Mannheim (DE). **HESSER, Jürgen** [DE/DE]; Am Büchsenackerhang 67, 69118 Heidelberg (DE). **HALLING, Horst** [AT/DE]; Marienstrasse 7, 52459 Inden-Pier (DE). **PATZAK, Richard** [AT/DE]; Hochhausring 18, 52076 Aachen-Walheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH**; Fachbereich Patente, 52425 Jülich (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR TRANSPORTING A HYPERPOLARIZED INERT GASES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM TRANSPORT EINES HYPERPOLARISIERTEN EDELGASES

(57) Abstract: The invention relates to a method for transporting a hyperpolarized inert gases, involving the following steps: a tubular device having a predetermined inside diameter and length for transporting inert gas is selected in such a manner that the relaxation time of the inert gas is longer than the transit time in the device; the hyperpolarized inert gas is transported in a selective manner in the device to a destination. The device also relates to a magnetic resonance method for locally analyzing a sample.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Transport eines hyperpolarisierten Edelgases mit den Schritten: - es wird eine schlauchförmige Vorrichtung mit vorgegebenem Innendurchmesser und Länge zum Transport des Edelgases so ausgewählt, dass die Relaxationszeit des Edelgases grösser ist als die Transitzeit in der Vorrichtung, - das hyperpolarisierte Edelgas wird zielgerichtet in der Vorrichtung an einen Zielort transportiert. Die Erfindung betrifft auch ein Magnetresonanz-Verfahren zur lokalen Untersuchung einer Probe.



WO 2004/109312 A2

B e s c h r e i b u n g

Verfahren zum Transport eines hyperpolarisierten
Edelgases

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Transport eines hyperpolarisierten Edelgases. Die Erfindung betrifft darüber hinaus eine Magnetresonanz-Untersuchung.

5 Aus WO 99/53332 ist ein Verfahren bekannt, bei dem ein in Gasphase vorliegendes hyperpolarisiertes Edelgas zur Abbildung einer Lunge inhaliert und als Kontrastmittel für den Oxygenierungszustand verwendet wird.

Aus Navon et al. (G. Navon, Y.-Q. Song, T. Rööm, S. Appelt, R. E. Taylor, and A. Pines 1996. Enhancement of
10 Solution NMR and MRI with Laser-Polarized Xenon. Science 271, 1848-1851) ist bekannt, dass hyperpolarisiertes $^{129}\text{Xenon}$ in deuteriertem Benzol und anderen Flüssigkeiten eine sehr gute Löslichkeit aufweist. Bei einem Magnetfeld von $B_0 = 0,001 \text{ T}$ wurde ein NMR-Protonensignal
15 des Lösungsmittels verstärkt.

Aus US 6,426,058 B1 ist ein Verfahren zur Erhöhung der Relaxationszeit eines hyperpolarisierten Edelgases in Kontakt mit einer physiologischen Flüssigkeit bekannt. Das Edelgas wurde hierzu in einer künstlichen physiologischen Lösung gelöst, in der die Relaxationszeit des
20 Edelgases länger ist als die Relaxationszeit des Edelgases in Blut.

Aus Berthault und Desvaux (Berthault P, Desvaux H 2003. NMR study of the dissolution of laser-polarized xenon. The European Physical Journal D 22, 65-73) ist bekannt,
25

dass bei Raumtemperatur eine sehr gute Löslichkeit von hyperpolarisierten $^{129}\text{Xenon}$ in verschiedenen deuterierten Flüssigkeiten vorliegt.

5 Nachteilig ist es mit allen bisher bekannten Magnetresonanz-Verfahren bzw. Kontrastmitteln nicht möglich, ein hyperpolarisiertes Edelgas zu einem lokal eng begrenzten Untersuchungsort einer Probe zu transportieren und während dessen die Hyperpolarisation des Edelgases zu erhalten.

10 Gasförmige hyperpolarisierte Edelgase stoßen an die Wände der sie enthaltenden Vorrichtungen und verlieren beim Transport an die Probe rasch ihre Polarisierung.

15 In einem Lösungsmittel gelöste hyperpolarisierte Edelgase können zwar länger als in der Gasphase nachgewiesen werden, verteilen sich aber sodann unkontrolliert an oder in der Probe.

20 Aufgabe der Erfindung ist es, ein Transportverfahren, insbesondere für Magnetresonanz-Untersuchungen, bereit zu stellen, bei dem das hyperpolarisierte Edelgas lokal an eine zu untersuchende Probe geleitet wird, ohne die Hyperpolarisation zu verlieren.

25 Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren gemäß der Gesamtheit der Merkmale des Hauptanspruchs. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den darauf rückbezogenen Patentansprüchen.

Grundgedanke ist dabei der verlustfreie Transport des hyperpolarisierten Edelgases in der Vorrichtung mit den Schritten:

- es wird eine schlauchförmige Vorrichtung mit vorgegebenem Innendurchmesser und Länge zum Transport des Edelgases so ausgewählt, dass die Relaxationszeit des Edelgases größer ist als die Transitzeit in der Vorrichtung,
- das hyperpolarisierte Edelgas wird zielgerichtet in der Vorrichtung an einen Zielort transportiert.

Das Lösen in einem geeigneten Lösungsmittel bewirkt die Verringerung der Diffusion des hyperpolarisierten Edelgases im Vergleich zu dem hyperpolarisierten Edelgas in der Gasphase. Dabei wird der Diffusionskoeffizient des Edelgases gesenkt.

Nach dem verlustfreien Transport wird eine Magnetresonanz-Untersuchung durchgeführt.

- 15 Dabei ist es auch möglich, einen aus einem Tensor berechneten, effektiven Diffusionskoeffizienten (Trace) für das erfindungsgemäße Verfahren zu erniedrigen.

Weiterhin wird durch das Lösen des Gases eine Reduktion von Turbulenzen gegenüber der Gasphase erzielt.

- 20 Durch Wahl einer geeigneten schlauchförmigen Vorrichtung wird bewirkt, dass das hyperpolarisierte Edelgas innerhalb der Transitzeit im statistischen Mittel nicht gegen die Wände der Vorrichtung stößt, da durch die erniedrigte Diffusion die Relaxationszeit länger ist als
- 25 die Transitzeit. Das Edelgas wird ohne Verlust, das heißt in hyperpolarisiertem Zustand, an die zu untersuchende Probe geleitet.

Gemäß der Formel für die freie Weglänge für drei Dimensionen

$$l^2/6 \cdot D = \tau$$

mit l = Weglänge, D = Diffusionskoeffizient, τ = Diffusionszeit kann hyperpolarisiertes Edelgas in Lösung
5 länger verweilen, ohne gegen die Wände des Schlauches zu stoßen als in Gasphase.

Durch geeignete Wahl der Vorrichtung ist es möglich, das Edelgas sehr gezielt und damit räumlich lokal an
10 ausgewählte Stellen der Probe zu leiten.

Die schlauchförmige Vorrichtung kann hierzu eine geeignete Spitze aufweisen, über die das hyperpolarisierte Edelgas an die zu untersuchende Probe geleitet wird.

Dadurch wird vorteilhaft bewirkt, dass das hyperpolarisierte Edelgas für Magnetresonanz-Untersuchungen über
15 einen längeren Zeitraum nutzbar ist und sehr gezielt direkt an oder in den Untersuchungsort geleitet werden kann. Der Untersuchungsort kann dabei auch schwer zugänglich sein. Damit ist gemeint, dass auch Proben an
20 ihren schwer zugänglichen Stellen untersucht werden können, die auf Grund der beschriebenen Vorgänge zur Relaxationszeit und des Verlustes an Polarisation durch Wandkontakt bisher nicht für Magnetresonanz-Untersuchungen zugänglich waren und sind.

Als langer Zeitraum über den die Hyperpolarisation des Edelgases aufrecht erhalten wird, ist insbesondere ein Zeitraum von fünf bis zehn Minuten und noch länger gemeint.
25

Als Edelgas kann insbesondere, aber nicht ausschließlich, hyperpolarisiertes $^{129}\text{Xenon}$ ausgewählt werden.

5 Es wird ein Lösungsmittel mit wenig para- und noch weniger ferromagnetischen Substanzen ausgewählt, um die Depolarisierung der hyperpolarisierten Spins möglichst gering zu halten.

10 In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird das hyperpolarisierte Edelgas in einem Lösungsmittel gelöst, das deuteriert ist, so dass die dipolare Edelgas-Deuteron-Relaxation deutlich geringer ist als die dipolare Edelgas-Proton-Relaxation. Für die gyromagnetischen Verhältnisse von Protonen und Deuteronen gilt: $\gamma_{\text{Deut}}/\gamma_{\text{Prot}}/7$. Da die Relaxationszeit für diesen Effekt proportional ist zu γ^2 , verlängert sich die Relaxationszeit ca. um den Faktor 50.

Das hyperpolarisierte Edelgas kann als Aerosol vorliegend ausgewählt werden. Es kann z. B. mittels eines geeigneten Pumpzerstäubers an oder auf die zu untersuchende Probe aufgebracht werden.

20 Es kann auch ein lipophiles Lösungsmittel gewählt werden, z. B. Speiseöl oder auch Perfluorocarbon (PFC).

In einer anderen vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird ein Alkohol bzw. Alkohol-Wassergemisch z. B. Ethanol und/oder ein Ethanol-Wassergemisch und/oder
25 Benzol und/oder Toluol oder deren Gemische mit Wasser als Lösungsmittel gewählt. Dabei können die Substanzen insbesondere deuteriert vorliegen.

In den genannten Fällen kann ein Transport des im Lösungsmittel gelösten hyperpolarisierten Edelgases mit

hoher Dichte erfolgen, so dass sich mehr Edelgas je Zeiteinheit in der schlauchförmigen Vorrichtung transportieren lässt.

5 Ein so in Lösung vorliegendes hyperpolarisiertes Edelgas kann als Kontrastmittel für Magnetresonanz-Untersuchungen verwendet werden.

10 Besonders vorteilhaft wird hyperpolarisiertes Edelgas lokal über PFA- und/oder Polyimid-Verbindungen aufweisende Vorrichtungen mit Räumlichkeiten zur Aufnahme des Edelgases in oder an ein zu untersuchendes Objekt gebracht und mittels Magnetresonanz-Untersuchungen als bildgebende Verfahren nachgewiesen.

15 Die PFA- und/oder Polyimid-Verbindungen aufweisenden Vorrichtungen bewirken, verglichen mit anderen Materialien wie Glas, Edelstahl, Titan etc., vorteilhaft die Aufrechterhaltung der Hyperpolarisation des Edelgases.

20 Es ist es auch denkbar, ein Verfahren zum Transport eines hyperpolarisierten Edelgases durchzuführen, wobei ein hyperpolarisiertes Edelgas zunächst in einem Lösungsmittel gelöst wird. Sodann wird eine Vorrichtung zum Transport des Edelgases mit vorgegebenen Dimensionen so ausgewählt, dass die Relaxationszeit des Edelgases größer ist als die Transportzeit in der Vorrichtung. Das hyperpolarisierte Edelgas wird in der Vorrichtung an einen Zielort transportiert.

25

Im weiteren wird die Erfindung an Hand von Ausführungsbeispielen und der Figuren 1a-c näher beschrieben.

1. Ausführungsbeispiel

Es wird hyperpolarisiertes $^{129}\text{Xenon}$ in einem Rubidium-Fluss-Polarisator durch optisches Pumpen erzeugt und zur Untersuchung eines Rohrsystems oder eines Ölab-

5 scheiders verwendet. Das hyperpolarisierte $^{129}\text{Xenon}$ wird in Ethanol als Lösungsmittel gelöst. Es wird ein Schlauch mit einem Millimeter Durchmesser ausgewählt. In dem Schlauch wird das $^{129}\text{Xenon}$ an die zu untersuchen-

10 de Stelle der Probe lokal transportiert. Der Diffusionskoeffizient von in Ethanol gelöstem hyperpolarisiertem $^{129}\text{Xenon}$ beträgt ca. $2 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, der von gasförmigem $^{129}\text{Xenon}$ hingegen $6 \cdot 10^{-2} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$. In einem Schlauch mit einem Millimeter Innendurchmesser kann $^{129}\text{Xenon}$ somit gemäß der Formel für die freie Weglänge für drei Dimen-

15 sionen

$$l^2/6 \cdot D = \tau$$

mit l = Weglänge, D = Diffusionskoeffizient, τ = Diffusionszeit, ca. 100 Sekunden verweilen ohne gegen die Wände des Schlauches zu stoßen, wohingegen $^{129}\text{Xenon}$ in

20 Gasphase nur 0,03 Sekunden im Schlauch verweilt bis es an die Wände des Schlauchs stößt und die Polarisation verliert.

2. Ausführungsbeispiel

Die erfindungsgemäßen Verfahren können insbesondere

25 auch zur Therapie und/oder Diagnose von Krankheiten, wie Herz-Kreislauf-, Magen-Darm-, Zahn-Rachenraum-Erkrankung und Gefäßverengungen verwendet werden.

Insbesondere hyperpolarisiertes $^{129}\text{Xenon}$ als Edelgas weist im Gegensatz zu anderen Kontrastmitteln wie ^3He

30 und anderen weitere grundlegende Vorteile für therapeu-

tische und diagnostische Zwecke auf. Das Xenon löst sich in Blut und kann von verschiedenen Gewebearten aufgenommen werden. Hyperpolarisiertes ^{129}Xe wird dann durch Nutzung der Magnetresonanz bzw. der Magnetresonanz-Tomographie nachgewiesen. Damit ist auch eine spektroskopische ^{129}Xe -Bildgebung möglich. Die Magnetresonanz-Tomographie kann generell sowohl Projektionsbilder als auch dreidimensionale Volumenabbildungen erzeugen. Die Konzentration des ^{129}Xe sollte dabei so gering bemessen sein, dass bei Patienten die Wirkung als Anästhetikum nicht auftritt.

Beispielhaft seien zunächst Kathetereingriffe am Herzen genannt, die zu den häufigsten Interventionen in der Kardiologie gehören. Hiervon werden allein in Deutschland zur Zeit ca. 600000 Eingriffe je Jahr durchgeführt. Die Tendenz für derartige Eingriffe ist weltweit steigend. Etwa 200000 Eingriffe sind dabei sogenannte PTCA's. Die sogenannte Katheterbehandlung mittels PTCA ("Percutane Transluminare Coronare Angioplastie") wurde 1977 entwickelt und stellt in vielen Fällen eine Alternative zur Bypass-Chirurgie dar.

Hyperpolarisiertes ^{129}Xe wird zunächst in einem Rubidium-Fluss-Polarisator durch optisches Pumpen erzeugt. Gerätschaften zur Polarisierung von Xenon sind aufgrund der Abmessungen und des Gewichts mittlerweile transportabel und lassen sich in der Nähe eines Tomographen installieren.

Für diese Zwecke ist ^{129}Xe hierzu in Ethanol gelöst, um bei Raumtemperatur und Normaldruck eine hohe Dichte zu erzielen. Nach Transport des hyperpolarisierten

$^{129}\text{Xenon}$ zum Untersuchungsort wird Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren eingesetzt.

Das hyperpolarisierte $^{129}\text{Xenon}$ wird über einen Katheter in die Adern injiziert und mittels Magnetresonanztomographie nachgewiesen und dessen Vorschub während des Verfahrens kontrolliert. Der Katheter wird, ausgehend von der Leistengegend bis zu den Eingängen der Herzkranzgefäße, vorgeschoben. Der Katheter wird in den Eingang der Herzkranzgefäße eingeklinkt und von dort ein Führungsdraht bis zu der Verengungsstelle in der Arterie und dieser sodann durch die Blockade geschoben.

Das hyperpolarisierte $^{129}\text{Xenon}$ wird für eine Dilatation eines Gefäßes in einen Ballon eines am Ende geschlossenen Katheters eingeleitet und zur Dilatation des Gefäßes online verfolgt. Die Dilatation wird, ohne dass polarisiertes $^{129}\text{Xenon}$ mit Gewebe in Kontakt gerät, beobachtet. Es ist aber auch vorstellbar, sowohl eine Dilatation durchzuführen, als auch Gewebe mit polarisiertem $^{129}\text{Xenon}$ anzureichern. Hierzu weist der am Ende offene Katheter einen Führungsdraht mit einem Ballon am Ende des Führungsdrahtes auf. Polarisiertes $^{129}\text{Xenon}$ kann in das Gewebe als auch über geeignete Anschlüsse in den Ballon geleitet werden.

Der Katheter kann mindestens eine planare, z. B. mäanderförmig ausgestaltete Mikrospule aufweisen. Mikrospulen werden gemäß Stand der Technik dazu verwendet, um Magnetresonanz-Spektren zeitlich hochaufgelöst aufzunehmen. Die Mikrospule(n) wird/werden an der Außenhaut des Katheters befestigt, z. B. angeklebt. Sie können von einer biokompatiblen Außenhülle umgeben sein. Die

Mikrospule sendet Signale aus, die eine Transversal-Magnetisierung des im Gewebe vorliegenden $^{129}\text{Xenon}$ hervorrufen. Die Abnahme der Transversal-Magnetisierung des $^{129}\text{Xenon}$ wird durch die Mikrospule über die Zeit gemessen. Nach Fourier-Transformation erhält man ein Spektrum des untersuchten Ortes und somit eine Information über die Molekularstruktur. Dadurch sind Aussagen über Gewebeablagerungen mittels der Verwendung von hyperpolarisierten $^{129}\text{Xenon}$ in Verbindung mit Kathetern aus PFA- und/oder Polyimid-Verbindungen auch ohne Magnetresonanz-tomographische Untersuchungen möglich.

Es können hierzu auch zylinderförmig ausgeführte Mikrospulen in der Spitze angeordnet sein.

Durch die Verwendung von hyperpolarisiertem Xenon als Kontrastmittel kann die Bildgebung ohne Einbußen hinsichtlich des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR, signal-to-noise-ratio) bei vergleichsweise niedrigen B_0 -Feldstärken erfolgen, das heißt bei Feldstärken von deutlich unter 1,5 Tesla, insbesondere bei Feldstärken von ca. 0,2 Tesla (Low-Field-Scanner).

Die Aufweitung eines verengten Gefäßes wird, wie erwähnt, mit einem aufblasbaren Ballon (Ballondilatation) erzielt. Dabei wird über den Führungsdraht ein Ballonkatheter bewegt, der in der Verengungsstelle dilatiert wird und somit die Ader weitet. Zur Stützung der Öffnung kommt ein Stent, das heißt, ein stabiles Drahtgeflecht, zum Einsatz, der die Ader offen hält. Mit derartigen Herzkathetern können heute Stents als Gefäßstützen im Bereich einer Gefäßverengung installiert werden, die das Gefäß künstlich offen halten. Stents werden im zusammengefalteten Zustand über den Führungs-

katheter an die verengte Stelle in der Herzkranzarterie gebracht. Das Gefäßgeflecht wird entweder mit dem Ballonkatheter oder über eine Selbstentfaltungstechnik der Stütze aufgedehnt. Gefäßstützen finden zunehmend er-
5 folgreiche Anwendung, insbesondere, um das Langzeitergebnis nach Ballondilatation zu verbessern.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist viele Vorteile auf. Als Kontrastmittel wird nicht Jod, wie bisher bei der PTCA und gekoppelter Röntgendurchleuchtung verwendet, sondern hyperpolarisiertes ¹²⁹Xenon verwendet, das
10 in Ethanol als Lösungsmittel gelöst ist. Gemäß Ausführungsbeispiel 1 kann ein Katheter als schlauchförmige Vorrichtung verwendet werden, wobei das ¹²⁹Xenon sehr schnell und praktisch verlustfrei lokal an die zu untersuchende Stelle des Herzens geleitet wird. Magnetresonanz-Verfahren ermöglichen im Gegensatz zu Röntgendurchleuchtung mit Jod als Kontrastmittel eine dreidimensionale Darstellung der Herzkranzgefäße. Dadurch ist
15 das Verfahren viel sicherer, da die Gefahr der Perforation der Adern verkleinert wird. Zudem werden die Reaktionsmöglichkeiten bei Komplikationen durch die dreidimensionale Darstellungsweise erweitert.

Als weiterer Vorteil tritt keine Belastung für den Patienten mehr durch die Strahlen-Dosis auf. Schließlich
25 sind auch Jodinfarkte und die Gefahr allergischer Reaktionen auf Jod bis zum anaphylaktischen Schock ausgeschlossen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann das hyperpolarisierte Edelgas auch an schwer zugängliche Orte wie
30 z. B. in das Innere menschlicher oder tierischer Körper

transportiert werden und mittels Magnetresonanz-Verfahren für diagnostische und/oder therapeutische Zwecke genutzt werden.

5 Für Herz-Katheterisierungen wird, wie erwähnt insbesondere ein Katheter, umfassend PFA- und/oder Polyimid-Verbindungen, ausgewählt, da diese Verbindungen die Hyperpolarisation von Edelgasen aufrecht erhalten.

10 Während des Verfahrens ist der Katheter aus PFA über ein Verbindungsmittel aus Polyimid an einen Polarisator oder Zwischenspeicher für $^{129}\text{Xenon}$ angeschlossen. Die mit dem hyperpolarisierten Edelgas in Kontakt stehenden Flächen aus PFA und/oder Polyimid erhalten die Hyperpolarisation des Xenon über 10 Minuten und länger. Mit lokaler Anwendung ist bei der Katheterisierung gemeint,
15 dass insbesondere Teile von Organen mit polarisiertem $^{129}\text{Xenon}$ untersucht werden können.

Mit hyperpolarisiertem Edelgas wie $^{129}\text{Xenon}$ als Kontrastmittel lässt sich besonders vorteilhaft mit einer Magnetresonanz-Tomographie auch eine funktionelle Bildgebung und damit die Abbildung physiologischer Prozesse
20 durchführen.

Hyperpolarisiertes Edelgas wie $^{129}\text{Xenon}$ kann dabei vorteilhaft einen Polarisationsgrad von bis zu 40 % aufweisen und hat bei einem Tesla ein um etwa 5-6 Größenordnungen höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis als thermisch polarisiertes Xenon. Dies hat zur Folge, dass eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung der Magnetresonanz-Untersuchung ermöglicht wird.
25

Die durch Magnetresonanz-Verfahren erzeugten Daten werden besonders vorteilhaft bei niedrigen Feldstärken von 0,02 bis 0,5 Tesla erhoben. In diesem Fall kann auf Supraleiter zur Erzeugung des B_0 -Feldes verzichtet werden.

Mit abnehmender Feldstärke wird es leichter, einen sogenannten offenen MR-Tomographen zu konstruieren, der einen einfachen Zugang zum Patienten ermöglicht. Es kann vorteilhaft auf aufwendige Hochfeldsupraleiter verzichtet werden, da nur mit Normalleiter- oder Permanent-Magneten gearbeitet wird.

Da sich bei niedrigeren Feldstärken die T2-Relaxationszeit des Xenon in Flüssigkeiten verlängert, sinken die Anforderungen an die Bildgebungsgradienten.

Alternativ können mit gegebener Gradientenhardware höhere Auflösungen ohne wesentliche Verschlechterung hinsichtlich der Point-Spread-Funktion, z. B. bei Echo-Planar-Bildgebung erzielt werden. Durch eine Verlängerung der Relaxationszeit kann der k-Raum (fouriertransformierter Objektraum) auch durch eine zunehmende Zahl von Readouts abgetastet werden, was eine schnelle spektroskopische Bildgebung und/oder eine zusätzliche Steigerung des SNR durch Mittelung von Messwerten eines k-Raum-Punkts ermöglicht.

Die maximal erreichbare (Rayleigh-)Auflösung Δx skaliert mit $\frac{\Delta f}{\gamma}$, wobei Δf für die Linienbreite steht. Eine lange T2-Zeit erweist sich also auch hierbei als vorteilhaft.

Für die Bildgebung erweist es sich als zweckmäßig, das von ihr erfasste Volumen (Field-of-View) möglichst genau auf die Region- bzw. das Volume-of-Interest abzustimmen. Um eine räumlich korrekte Abbildung zu erhalten insbesondere um Aliasing zu vermeiden, sollte sich bereits die Signalanregung durch gezielte Gaben von hyperpolarisiertem $^{129}\text{Xenon}$ auf dieses Volumen beschränken. Bei der räumlich lokalisierten Einbringung von hyperpolarisiertem Xenon stammt das Signal zumindest am Anfang der Messung nur aus dem zu untersuchenden Bereich, wodurch eine durch die Pulssequenz erfolgende Volumen-Selektion nicht erforderlich ist. Dies erweist sich als vorteilhaft, weil diese mit einer gewissen Ungenauigkeit durch Rest-Signalbeiträge aus der Umgebung verbunden ist.

Das Verfahren eignet sich weiterhin auch zur visuellen Hervorhebung von Gefäßablagerungen (Plaques) in Arterien und zur Unterscheidung verschiedener Ablagerungen, z. B. von harten und weichen Plaques, was durch den sogenannten Chemical-Shift ermöglicht wird. Dieser beruht auf einer Verschiebung der Resonanzfrequenz durch elektrische Ströme in der Elektronenhülle des Xenons, die zu einer Veränderung der B_0 -Feldstärke am Kernort führen.

Weiterhin erweist sich die Anwendung von diffusionsgewichteten Pulssequenzen als sinnvoll. Durch die langen T_1 -Zeiten von Xenon können die Kernspins einen räumlich weit ausgedehnten Bereich abtasten, wodurch Verbesserungen bei Inversionsrechnungen zur Bestimmung mikrostruktureller Merkmale erzielt werden können. Mit die-

ser wiederum ist eine genauere Charakterisierung der Plaques möglich.

Für die Untersuchung der Gefäß-Ablagerungen kann sich insbesondere ein inverses Keyhole-Verfahren als zweckmäßig erweisen. Bei diesem ist im Gegensatz zum üblichen Keyhole-Imaging die Abtastung des k-Raums nicht auf das k-Raum-Zentrum ausgerichtet (häufigere bzw. dichtere Abtastung in diesem Bereich), sondern auf die k-Raum-Peripherie, die die höheren Ortsfrequenzen codiert. Für die Messung einer k-Raum-Zeile gilt:

$$\Delta k_x = \tilde{\gamma} G_x \Delta t = \frac{1}{FOV_x},$$

wobei Δk_x den Abstand aufeinanderfolgender k-Raum-Punkte angibt, $\tilde{\gamma}$ die Larmorfrequenz geteilt durch 2π , G_x die Gradientenstärke, Δt den zeitlichen Abstand aufeinanderfolgender Sampling-Punkte und FOV_x die Breite des Field-of-View. Für Protonen beträgt $\tilde{\gamma}$ 42.5MHz/T und für ^{129}Xe 11.78MHz/T. Der Übergang von Protonen zu Xe-Atomen bei konstanter Samplingrate und konstanter Gradientenstärke ist daher etwa mit einer Verzehnfachung der räumlichen Auflösung verbunden ($42.5^2/11.78^2$).

Als weiteres Ausführungsbeispiel sei die Diagnose von Zahnerkrankungen, wie Karies genannt.

Nach dem Stand der Technik ist es bisher nur möglich, mittels Röntgen die Dichteverteilung in einem Backenzahn dreidimensional zu erfassen.

In Fig. 1a-c ist eine Magnetresonanz-Bildgebung unter Verwendung von hyperpolarisiertem, in Ethanol gelöstem ^{129}Xe dargestellt. Die Messungen erfolgten mit einem 4,3 Tesla NMR-Spektrometer, ausgestattet mit einer

Bildgebungseinheit und einem 55 MHz-Xenon Birdcage-Resonator mit 20 mm Innendurchmesser. Figuren 1a-c zeigen axiale Schichtaufnahmen des Zahns, die mit einer FLASH-Sequenz und einer Auflösung von 64 x 64 Voxeln erhalten wurden. In der Abbildung stehen dunkle Grautöne für höhere Signalintensitäten, helle Grautöne für niedrige Signalintensitäten. Da das Xenon nicht in das Zahnbein eindringt, weist das Zahnbein niedrige Signalwerte auf. Im Fall von Kariesbefall entstehen Hohlräume, die Xenon aufnehmen und damit sichtbar werden. Aufgrund des Verzichtes auf ionisierende Strahlung ist die Xe-MR-Bildgebung vorteilhaft auf die Untersuchung von Zähnen in vivo zu übertragen. Aufgrund der Hyperpolarisation des Xenon können die Messungen bei niedrigen B₀-Feldstärken durchgeführt werden, so dass die gesamte Messanordnung soweit miniaturisiert werden kann, dass sie im Mundraum Platz findet. Um das hyperpolarisierte ¹²⁹Xenon verlustfrei an den Ort der Untersuchung zu transportieren, wird es mittels PFA-Spritzen oder -Schläuchen an den Zahn transportiert.

Für alle Ausführungsbeispiele kann, insbesondere im Falle von PFA als Material für die schlauchförmige Vorrichtung, auf das Lösen im Lösungsmittel verzichtet werden. Es wurde gefunden, dass Edelgase mit einem Polarisationsgrad >40% (z. B. ¹²⁹Xe) in Gasphase über einen PFA-Schlauch von 1,4 mm Innendurchmesser über eine Länge von mehr als 7 m völlig verlustfrei an einen Zielort transportiert werden konnten.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zum Transport eines hyperpolarisierten Edelgases mit den Schritten:
 - es wird eine schlauchförmige Vorrichtung mit vorgegebenem Innendurchmesser und Länge zum Transport des Edelgases so ausgewählt, dass
 - 5 die Relaxationszeit des Edelgases größer ist als die Transitzeit in der Vorrichtung,
 - das hyperpolarisierte Edelgas wird zielgerichtet in der Vorrichtung an einen Zielort transportiert.
 - 10
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Edelgas in einem Lösungsmittel gelöst transportiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,- 15 dass eine Magnetresonanz-Untersuchung durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass dieses bei Feldstärken von 0,02 bis 0,5 Tesla durchgeführt wird.
- 20
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 oder 4, gekennzeichnet durch eine auf einem inversen Keyhole-Verfahren basierende Magnetresonanz-Tomographie-Untersuchung.
- 25
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet,

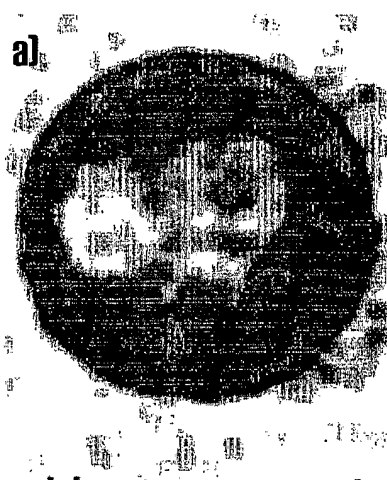
dass das Verfahren mit konventioneller Protonen-
bildgebung kombiniert wird.

- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6,
gekennzeichnet durch
ein Diffusion-Tensor-Imaging.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2
bis 7,
bei dem das hyperpolarisierte Edelgas in einem deu-
terierten Lösungsmittel gelöst wird.
- 10 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2
bis 8,
bei dem das hyperpolarisierte Edelgas und das Lö-
sungsmittel als Aerosol vorliegend ausgewählt wird.
- 15 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2
bis 9, dadurch gekennzeichnet,
dass ein hyperpolarisiertes Edelgas in einem li-
pophilen Lösungsmittel, insbesondere Speiseöl ge-
löst wird.
- 20 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2
bis 10,
bei dem das hyperpolarisierte Edelgas in Perfluro-
carbon (PFC) als Lösungsmittel gelöst wird.
- 25 12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2
bis 11, dadurch gekennzeichnet,
dass das hyperpolarisierte Edelgas in einem Alkohol
oder einem Alkohol-Wassergemisch als Lösungsmittel
gelöst wird.

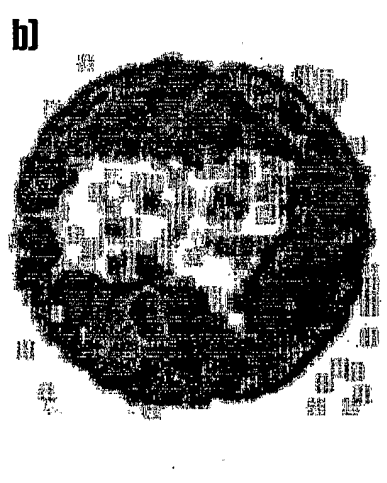
13. Verfahren nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch Ethanol und/oder Toluol und/oder Benzol als Alkohol.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
5 gekennzeichnet durch $^{129}\text{Xenon}$ oder ^3He als hyperpolarisiertes Edelgas.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem ein hyperpolarisiertes Edelgas zur Therapie und/oder Diagnose in einen menschlichen oder tieri-
10 scher Körper eingeleitet wird.
16. Verfahren nach vorhergehendem Anspruch, dadurch gekennzeichnet,
dass Herz- und/oder Magen-Darmerkrankungen und/oder Zahnerkrankungen, oder Gefäßerkrankungen geheilt
15 werden.
17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 15 bis 16, dadurch gekennzeichnet,
dass das hyperpolarisierte Edelgas lokal in einen Teil eines Organs eingeleitet wird.
18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
20 bei der das hyperpolarisierte $^{129}\text{Xenon}$ mittels eines Katheters transportiert wird.
19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet,
25 dass dabei eine Charakterisierung molekularer Eigenschaften, wie z. B. Gefäßablagerungen nachgewiesen wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass dabei zwischen weichen und harten Plaques unterschieden werden kann.
- 5 21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass mittels Bestimmung des Diffusionsverhaltens des hyperpolarisierten Edelgases Rückschlüsse auf mikrostrukturelle Merkmale von Gefäßablagerungen und/oder biologischem Gewebe gezogen werden.
- 10 22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Material für die schlauchförmige Vorrichtung PFA und/oder Polyimid gewählt wird.

1/1



**Zahnbild 1. Schicht ~ 2mm
Anregungsfrequenz: 55 MHz
in Resonanz mit Xe in Ethanol**



**Zahnbild 2. Schicht ~ 2mm
Verschiebung der
Anregungsfrequenz: 3 kHz**



**Zahnbild 3. Schicht ~ 2mm
Verschiebung der
Anregungsfrequenz: 6 kHz**

**Parameter:
FOV: 20 mm x 20 mm
Anzahl der Pixel
in Lesekodierrichtung: 64
in Phasenkodierrichtung: 64**

**Xenon FLASH Zahnbilder im 4.7 Tesla Tomographen
Zahn in Ethanol mit gelöstem hyperpolarisierten Xenon**

Figur 1