

Parawasserstoffinduzierte Kernspinpolarisation an biologisch relevanten Substanzen zur Signalsteigerung in der ^1H - und ^{19}F -NMR und MRT

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)**

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl.-Physiker Thomas Trantzschel

geboren am 11. Dezember 1983 in Magdeburg

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Johannes Bernarding

Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach

eingereicht am: 28. August 2013

verteidigt am: 14. März 2014

Danksagung

Diese Dissertation ist am Institut für Biometrie und Medizinische Informatik an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. Johannes Bernarding entstanden, dem ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation, das in mich gesetzte Vertrauen und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen danken möchte.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Ute Bommerich. Sie hat mich von Beginn an unterstützt und ihren Erfahrungsschatz mit mir geteilt. Unsere Ergänzung im Fachlichen und im Zwischenmenschlichen hat zu einer sehr fruchtbaren Arbeit im Labor geführt, und unsere konstruktiven Diskussionen haben wesentlich zu einem breiteren Verständnis beigetragen. Ich hoffe noch lange auf ihre Mitwirkung an gemeinsamen Projekten zählen zu können.

Eine große Bereicherung war das Mitwirken von Prof. Dr. Joachim Bargon, der als ein Pionier in der PHIP gilt und mich überaus herzlich in die Gemeinschaft eingeführt hat.

Herrn Prof. Dr. Gerd Buntkowsky und seiner Arbeitsgruppe möchte ich für den offenen Dialog, die konstruktiven Hilfestellungen und die breite Unterstützung im Rahmen unserer Kooperation danken.

Außerdem gilt mein Dank den Laborkollegen. Herr Dr. Markus Plaumann ist eine große Bereicherung und ich bin froh, dass er den Weg von Bremen in unsere Gruppe gefunden hat. Bei unseren Diskussionen konnten wir zügig interessante Fragestellungen entwickeln. Ich blicke daher freudig auf unsere weitere Zusammenarbeit. Claudia Köhn möchte ich sehr für ihre zuverlässige und engagierte Mitarbeit im Projekt danken. Die Begleitung ihrer Diplomarbeit war für mich eine große Bereicherung. Dipl.-Ing. Denise Lego danke ich für ihre Hilfsbereitschaft bei den PHIP-Messungen.

Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern des Instituts, ohne sie alle namentlich zu erwähnen. Die Arbeitsatmosphäre war fachrichtungs- und altersübergreifend sehr freundlich und unvoreingenommen. Unsere vielen Gespräche über die Arbeitsfelder, die Lehre und alle anderen Bereiche des Lebens haben zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen und meinen Horizont nachhaltig erweitert.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Frau, meinen Kindern und meinen Eltern, die es mit einem Wissenschaftler im Haus nicht immer einfach haben und denen ich diese Arbeit widme.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	vii
Abstract	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Aufgabenstellung	3
2 Theoretische Grundlagen	5
2.1 Kernspinresonanz	5
2.1.1 Spin, magnetisches Moment und Kern-Zeeman-Effekt	5
2.1.2 Entwicklung im statischen Magnetfeld	7
2.1.3 Boltzmann-Statistik und Nettomagnetisierung	8
2.1.4 Resonanzanregung	9
2.1.5 Relaxation und Bloch-Gleichungen	11
2.1.6 Einfache NMR- und MRT-Experimente	12
2.2 Quantenmechanische Beschreibung von NMR-Experimenten	15
2.2.1 Einführung des Dichteoperators	16
2.2.2 Population und Kohärenzen als Elemente der Dichtematrix	17
2.2.3 Entwicklung des Dichteoperators	18
2.2.4 Transformationen des Dichteoperators	18
2.2.5 Beschreibung eines einfachen NMR-Experiments	19
2.2.6 Ernst-Notation	22
2.2.7 NMR-Experimente am Zweispinsystem	23
2.3 Parawasserstoff induzierte Polarisation - PHIP	23
2.3.1 Parawasserstoff	24
2.3.2 Der PHIP-Effekt	26
2.3.3 PASADENA	27
2.3.4 ALTADENA	28
2.3.5 Transfer der Polarisation	29
2.3.6 SABRE	31

3	Material und Methoden	33
3.1	Apparativer Aufbau	33
3.1.1	Mobile Parawasserstoffanlage	33
3.1.2	Verwendete MR-Instrumente und Zubehör	34
3.1.3	Sonstige Laborgeräte und Aufbauten	35
3.2	Substanzen	35
3.2.1	Katalysatorsysteme	36
3.2.2	Chemikalien für die PHIP-Experimente	38
3.3	Ablauf der PHIP-Experimente	38
3.3.1	Vorbereitung der Messung	38
3.3.2	Messung	39
3.3.3	Messung der longitudinalen Relaxationszeit	41
4	Ergebnisse und Diskussion	43
4.1	Vorversuche	43
4.1.1	Acrylsäuremethylester	44
4.1.2	Styrol	44
4.1.3	3-Fluorstyrol	45
4.2	Instabile Vorstufen durch Keto-Enol-Tautomerie	47
4.2.1	Keto-Enol-Tautomerie behindert Anwendung der PHIP	47
4.2.2	Machbarkeitsstudie zur Hyperpolarisation von Ethanol	48
4.2.3	Diskussion	52
4.3	Aminocarbonsäuren	53
4.3.1	Aminocarbonsäuren und die PHIP	53
4.3.2	Konzept zur Anwendung von PHIP an Aminocarbonsäuren	54
4.3.3	Machbarkeitsstudien an ausgewählten Aminocarbonsäuren	55
4.3.4	Diskussion	62
4.4	Semifluorierte Kohlenwasserstoffe	63
4.4.1	Bedeutung semi- und perfluorierter Kohlenwasserstoffverbindungen	63
4.4.2	PHIP-Experimente an semifluorierten Alkenen und Alkanen	64
4.4.3	Untersuchung des Polarisationsstransfers in den verwendeten Verbindungen	68
4.4.4	Diskussion	74
4.5	Fluorbildgebung mit PHIP-verstärkten Signalen	76
4.5.1	Aspekte bei der ^{19}F -Bildgebung mit PHIP-verstärkten Signalen	76
4.5.2	^{19}F -Bildgebung mit 3-Fluorstyrol	77
4.5.3	^{19}F -Bildgebung mit semifluorierten Alkenen	81
4.5.4	Diskussion	83
5	Zusammenfassung und Ausblick	87
	Eigene Publikationen	105

Zusammenfassung

In der gegenwärtigen NMR- und MRT-Forschung bildet die sogenannte Hyperpolarisation (HP) einen Schwerpunkt zur Erhöhung des Signals. Techniken, wie die dynamische Kernpolarisation (DNP), die chemisch induzierte dynamische Kernpolarisation (CIDNP) und die parawasserstoff-induzierte Polarisation (PHIP) haben das Potential, die inhärent schwache Empfindlichkeit der Magnetresonanz (MR) zu überwinden. Diese resultiert aus den sehr kleinen Besetzungsunterschieden der Kern-Zeeman-Niveaus, die bei gewöhnlichen Magnetfeldern im thermischen Gleichgewicht in der Größenordnung von 10^{-5} liegen. HP-Techniken können hier signifikant höhere Populationen einzelner Niveaus, mit entsprechend verstärkten Signalen, erzielen. Daher können Anwendungen wie molekulare Bildgebung, metabolische Untersuchungen oder Messungen von Heterokernen substantiell von der HP profitieren. Es gab jedoch noch keinen Durchbruch der HP-MR in den Lebenswissenschaften, da aktuell nur wenige, für die HP erreichbare und gleichzeitig physiologisch relevante Verbindungen oder entsprechende Anwendungen existieren.

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Entwicklung von experimentellen Protokollen zur Erweiterung der PHIP für neue Klassen interessanter Substanzen sowie die Implementierung der PHIP für die ^{19}F -MRT, welche den Vorteil hintergrundfreier Signale bietet. Nach der Etablierung des erforderlichen experimentellen PHIP-Aufbaus (NMR-Spektrometer, *para*- H_2 -Anreicherungsanlage, etc.) wurden verschiedene Experimente mit unterschiedlichen Lösungsmitteln (wässrige Lösungen, organische Lösungsmittel) durchgeführt und ausgewertet, die zu wichtigen Erkenntnissen auf diesem Feld führten.

Zum ersten Mal gelang die Kernspinhyperpolarisation für Ethanol. Wie auch für viele weitere Verbindungen, ist die notwendige ungesättigte Vorstufe von Ethanol aufgrund einer Keto-Enol-Tautomerie instabil. Daher war die Anwendung von PHIP bisher nicht möglich. Es wurde ein neuer mehrstufiger Reaktionsweg entwickelt, um dieses Problem zu beheben und die Anwendung der PHIP so für eine Vielzahl von Molekülen zu erweitern. Eine weitere, biologisch wichtige Stoffklasse, die bisher nicht mit der PHIP zugänglich war, sind die Aminocarbonsäuren. Die Anwendung der PHIP in wässriger Lösung wird hier für gewöhnlich durch eine kompetitive Koordination der funktionellen Gruppen am katalytischen Zentrum behindert. Um die Hydrierung mit *para*- H_2 zu ermöglichen, wurde dieses Verhalten durch die Protonierung der Ausgangsverbindung verhindert. Dies führte zu den ersten PHIP-Spektren von Allylglycin, Vigabatrin und γ -Aminobuttersäure (GABA).

Um die oben erwähnten ^{19}F -Anwendungen zu erschließen, wurden (Perfluor-n-hexyl)ethen und (Perfluor-n-hexyl)ethan als Zielstrukturen gewählt, da diese eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zum gut untersuchten Perflubron zeigen. Die PHIP wurde bei beiden Substraten erfolgreich eingesetzt, sowohl für ^1H , als auch für ^{19}F , wobei ein unerwarteter Polarisationstransfer beobachtet und untersucht wurde. Abschließend konnten die ersten

^{19}F -MR-Bilder von PHIP-hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol in einer Machbarkeitsstudie und außerdem von PHIP-hyperpolarisiertem und potentiell bioverträglichem (Perfluor-n-hexyl)ethen aufgenommen werden.

Abstract

One focus of current nuclear magnetic resonance (NMR) and magnetic resonance imaging (MRI) research is the so-called hyperpolarization (HP). Techniques, such as dynamic nuclear polarization (DNP), chemically induced dynamic nuclear polarization (CIDNP) and parahydrogen induced polarization (PHIP) have the potential to overcome the fundamentally low sensitivity of magnetic resonance (MR). This is caused by the very small population differences in the order of 10^{-5} of the nuclear Zeeman levels in thermal equilibrium and in presence of usual magnetic fields. Here, HP techniques can generate significantly higher populations of particular levels with corresponding signal enhancements. Therefore, applications such as molecular imaging, metabolic examinations or utilization of heteronuclei can substantially benefit from HP. However, a breakthrough of HP-MR in life sciences is still restrained by the small number of HP accessible, physiologically relevant substrates and according applications.

The main goals of this study were the development of experimental protocols to extend PHIP to new classes of interesting compounds as well as the implementation of PHIP for ^{19}F -MRI, which offers the unique advantage of background-free marker signals. After the installation of the required experimental PHIP-setup (NMR spectrometer, *para*- H_2 enrichment, etc.) several experiments were performed and analyzed, yielding important findings in this field.

For the first time, ethanol was nuclear spin hyperpolarized. As for many other compounds, the required unsaturated precursor of ethanol is unstable due to the so-called keto-enol tautomerism, wherefore the application of PHIP was formerly impossible. Therefore, a new multi-step procedure was developed to overcome this obstacle and open the application of PHIP to a multitude of molecules.

Another class of biologically relevant compounds, which was not accessible with PHIP are the amino carboxylic acids. The application of PHIP in aqueous solution usually is hindered by a competitive coordination of the according functional groups at the active catalytic sites, which is caused by their donor character. To enable hydrogenation with *para*- H_2 , the blocking of the catalytic sites was avoided via protonation of the starting material. This results in the first PHIP spectra of allylglycine, vigabatrin and γ -aminobutyric acid (GABA).

To exploit the above mentioned ^{19}F -applications, (perfluoro-*n*-hexyl)ethene and (perfluoro-*n*-hexyl)ethane were chosen as target compounds as they possess a high structural similarity with the well-known perflubron. PHIP was successfully applied to both substrates for ^1H as well as for ^{19}F , where an unexpected polarization transfer was found and investigated. Finally, the first ^{19}F -MR-images of PHIP hyperpolarized 3-fluorostyrene as a feasibility study and PHIP hyperpolarized (perfluoro-*n*-hexyl)ethene as a potentially biocompatible substance were recorded.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Aus der Zeeman-Aufspaltung resultierende Nettomagnetisierung.	9
2.2	Trajektorie der Magnetisierung bei resonanter Anregung	10
2.3	Einfaches NMR-Experiment	12
2.4	Schichtauswahl mit G_{SS} in z-Richtung.	14
2.5	Typische Gradienten-Echo-Sequenz zur 2D-FT-Bildgebung	15
2.6	Energieschema eines homonuklearen, schwach gekoppelten Zweispinsystems	24
2.7	Temperaturabhängigkeit des Verhältnisses von <i>para</i> - und <i>ortho</i> -Wasserstoff	25
2.8	PHIP durch Addition von <i>para</i> -H ₂ an eine ungesättigte organische Vorstufe	26
2.9	Schematische Darstellung PASADENA	27
2.10	Schematische Darstellung ALTADENA	28
3.1	Aufbau der mobilen Parawasserstoffanlage.	33
3.2	Übersicht der verwendeten Messapparaturen.	34
3.3	Wilmad Schraubdeckelröhrchen	35
3.4	Übersicht über die eingesetzten rhodiumbasierten Katalysatorsysteme.	37
3.5	Qualitative Darstellung der Dynamik bei thermischer und Hyperpolarisation	40
4.1	Übersicht über die Substanzen der Vorversuche.	43
4.2	¹ H-Spektren von thermisch und hyperpolarisiertem Acrylsäuremethylester.	44
4.3	¹ H-Spektren von thermisch und hyperpolarisiertem Styrol.	45
4.4	PHIP-Experimente zur ¹ H- und ¹⁹ F-Hyperpolarisation von 3-Fluorstyrol. .	46
4.5	PHIP trotz Keto-Enol-Tautomerie der Vorstufe	48
4.6	¹ H-Spektren vor und nach der Hydrierung von Vinylacetat.	49
4.7	¹ H-Spektren von hyperpolarisiertem und thermisch polarisiertem Ethanol. .	50
4.8	Schematischer Ablauf des Experiments zur Hyperpolarisation von Ethanol.	51
4.9	Bestimmung der Zerfallszeiten der CH ₂ -Gruppe von Ethylacetat und Ethanol	52
4.10	Exemplarische Titrationskurve von der Aminocarbonsäure Glycin	54
4.11	Darstellung der untersuchten Aminocarbonsäuren.	55
4.12	¹ H-Spektren von GABA aus SABRE-Experiment.	56
4.13	¹ H-PHIP-Spektren als Funktion des pH-Wertes	57
4.14	Signalverstärkung bei Allylglycin in Abhängigkeit vom pH-Wert der Probe.	58
4.15	¹ H-Spektren nach der Hydrierung von γ -Acetylen-GABA mit Katalysator 3	59
4.16	Titrationskurve von γ -Acetylen-GABA.	60
4.17	¹ H-Spektren nach der Hydrierung von γ -Acetylen-GABA mit Katalysator 2	60
4.18	¹ H-Spektren nach der Hydrierung von TACA mit Katalysator 3.	61
4.19	Titrationskurve von TACA.	62
4.20	Perflubron und die untersuchten semifluorierten Kohlenwasserstoffe.	64

4.21	^1H -Spektren nach der Hydrierung von PFE3 und PFE2 mit <i>para</i> - H_2	65
4.22	Signalzuordnung in den ^{19}F -Spektren von PFE3, PFE2 und PFE1.[14]	66
4.23	^{19}F -Spektren nach der Hydrierung von PFE3 und PFE2 mit <i>para</i> - H_2	67
4.24	Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeiten von PFE2 und PFE1.	69
4.25	Signalverstärkung der Signale von C3' und C8'.	70
4.26	$^{19}\text{F}^{19}\text{F}$ -NOESY-Spektrum von PFE2 in Aceton- d_6	70
4.27	NOE-Aufbaureihen von PFE2 in Aceton- d_6	71
4.28	(Perfluor- <i>n</i> -butyl)ethen und (Perfluor- <i>n</i> -octyl)ethen	72
4.29	^1H - und ^{19}F -Spektren nach der Hydrierung von (Perfluor- <i>n</i> -butyl)ethen mit <i>para</i> - H_2	73
4.30	^1H - und ^{19}F -Spektren nach der Hydrierung von (Perfluor- <i>n</i> -octyl)ethen mit <i>para</i> - H_2	74
4.31	Am Kleintiertomographen detektierte PHIP-Spektren von 3-Fluorstyrol.	77
4.32	Schematischer Ablauf der PHIP-Experimente mit 3-Fluorstyrol.	78
4.33	Erstes hyperpolarisiertes ^{19}F -MR-Bild mittels FLASH.	79
4.34	^{19}F -RARE-Bilder von hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol	80
4.35	Rohdaten der ^{19}F -RARE-Messung aus Abbildung 4.34	81
4.36	Anregung des isolierten Signals von PFE2.	82
4.37	^{19}F -RARE-Bild von hyperpolarisiertem PFE2.	83
4.38	Resultate der ^{13}C -Bildgebungsexperimente anderer Arbeitsgruppen	84

Abkürzungsverzeichnis

γ	Gyromagnetisches Verhältnis [rad s ⁻¹ T ⁻¹]
$\hat{\mathcal{H}}$	Allgemeiner Hamiltonoperator
\hbar	reduziertes Planck'sches Wirkungsquantum - $\frac{h}{2\pi} = 1,0545716 \cdot 10^{-34}$ J s
μ	Magnetisches Moment
ω_0	Larmorkreisfrequenz - in der Arbeit auch verkürzt Larmorfrequenz genannt
$\Psi(t)$	Allgemeiner (zeitabhängiger) Zustand
ξ	Boltzmann-Faktor $\Delta E/k_B T$
ALTADENA .	Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Net Alignment
B_0	Flussdichte des externen Magnetfeldes in T - hier gleichgesetzt mit Feldstärke, wie allgemein üblich
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CIDNP	Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization
COSY	COrrelation SpectroscopY
CS	Chemische Verschiebung (Chemical Shift)
CSI	Chemical Shift Imaging
DNP	Dynamic Nuclear Polarization
FC	Diabatic Field Cycling
FID	Free Induction Decay
FIESTA	Fast Imaging Employing Steady State Acquisition
FLASH	Fast Low Angle SHot
Fmoc	Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
FOV	Field of View
FT	Fouriertransformation
GABA	γ -Aminobuttersäure
GlyGly	Glycin-Glycin
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
LIN	Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg
MR	Magnetische Resonanz / Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy - MR-Spektroskopie, die in der Regel am Tomographen verwendet wird

MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PASADENA	.	Parahydrogen And Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment
PFC	Perfluorcarbon
PFE1	(Perfluor-n-hexyl)ethan
PFE2	(Perfluor-n-hexyl)ethen
PFE3	(Perfluor-n-hexyl)ethin
PFOB	Perflubron
PHIP	Parawasserstoffinduzierte Polarisation (ParaHydrogen Induced Polarisation)
RARE	Rapid Acquisition with Refocused Echoes
SABRE	Signal Amplification By Reversible Exchange
SE	Signal Enhancement - Signalverstärkung
SENSE	SENSitivity Encoding
SEOP	Spin Exchange Optical Pumping
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
TACA	trans-4-Aminocrotonsäure
TE	Echozeit
UTE	Ultrashort TE
ZTE	Zero TE

1 Einleitung

1.1 Motivation

Den ersten Experimenten zum physikalischen Effekt der Kernspinresonanz, in der Mitte der Dreißigerjahre folgten in den Vierzigerjahren schnell die ersten Versuche der Kernspin-spektroskopie (NMR).[1–3] Von diesen Anfängen ausgehend sind die NMR und ab Mitte der Siebzigerjahre auch die darauf basierende Magnetresonanztomographie (MRT) zu vielseitigen und unverzichtbaren Methoden in den verschiedensten Gebieten der Forschung, der Industrie und der Medizin aufgestiegen.[4–8] Die NMR ist heute ein Standardverfahren, z.B. zur Strukturaufklärung, zur Messung von Reaktionskinetiken, zur Untersuchung von Reaktions- und Stoffwechselwegen oder für stöchiometrische Analysen in chemischen, biologischen und vielen anderen Fragestellungen, was auf eine Vielzahl verschiedenster, aufgabenspezifischer Messtechniken zurückzuführen ist. Genauso führten die Entwicklungen und Optimierungen unterschiedlichster MRT-Sequenzen, die verschiedenste Informationen, wie beispielsweise Anatomie, neuronale Aktivität, Elastizitätsmodul, oder Diffusion, im Kontrast der aufgenommenen MR-Bilder kodieren können, zur breiten Verwendung von Kernspintomographen in der biologischen und medizinischen Forschung sowie im klinischen Alltag. Wegen ihrer maximalen MR-Empfindlichkeit und ihrem sehr hohen natürlichen Vorkommen werden zur Signalerzeugung bei NMR-Experimenten häufig und bei MRT-Anwendungen fast ausschließlich Protonen genutzt.[4] Gerade im Hinblick auf den Einsatz der MR in molekularen, metabolischen und vielen biomedizinischen Fragestellungen besitzen jedoch auch andere Kerne ein hohes und bisher wenig genutztes Potential. Hier ist insbesondere das natürliche Fluorisotop ^{19}F hervorzuheben, welches eine ähnlich hohe MR-Empfindlichkeit wie Protonen, aber nahezu kein Vorkommen in biologischen Systemen aufweist. Gleichzeitig hat ^{19}F ein hohes Potential für biomedizinische und pharmakologische Fragestellungen.[9] So werden mit ^{19}F -basierten Verbindungen, welche sich z.B. in entzündlichem Gewebe anreichern können, ^{19}F -MR-Bilder generiert, die in Überlagerung mit einem ^1H -Bild zu hochspezifischen Kontrasten mit ausgezeichneter Aussagekraft führen.[9–12] Des Weiteren kann die hohe Empfindlichkeit von ^{19}F -Signalen gegenüber Umgebungseinflüssen und molekularen Veränderungen, die sich unter anderem in vergleichsweise hohen Änderungen der chemischen Verschiebung oder der longitudinalen Relaxationszeit widerspiegeln, zur Kodierung von Umgebungsparametern ausgenutzt werden.[13, 14]

Allerdings sind heteronukleare MR-Verfahren besonders stark vom zentralen Nachteil der Magnetresonanz, der geringen Empfindlichkeit, betroffen. Da die *in vivo* erzielbaren Spindichten häufig sehr klein sind, unterschreiten die Signale oft die Detektionsgrenze respektive erfordern lange Messzeiten, die unter klinischen Aspekten unzumutbar sind. Zur Überwindung dieser geringen Sensitivität werden vermehrt sogenannte Hyperpolarisati-

onsverfahren, die teilweise schon seit den Fünfzigerjahren bekannt sind, eingesetzt. Durch z.B. die dynamische Kernspin-Polarisation (DNP), die chemisch induzierte dynamische Kernspin-Polarisation (CIDNP), optisches Pumpen mit Spinaustausch (SEOP) oder die Parawasserstoffinduzierte Polarisation (PHIP) werden Besetzungen der Kernspinniveaus erreicht, die sich stark von der schwachen Gleichgewichtspolarisation in einem externen Magnetfeld unterscheiden. Die erzeugte Polarisation liefert teilweise um mehrere Größenordnungen erhöhte MR-Signale, die mit einer entsprechend gesteigerten Empfindlichkeit verknüpft sind und bereits in vielen heteronuklearen Anwendungen ausgenutzt wurden.[15–22] So wurden bei Hyperpolarisationsexperimenten mit ^{13}C Signalverstärkungen bis zu 10000 erreicht.[23] Das hohe Potential der Hyperpolarisation zeigt sich auch in ersten *in vivo*-Studien, in denen die Signalverstärkung zum Beispiel für die Angiographie, das Verfolgen von Kathetern ermöglichen oder der Beobachtung des Stoffwechsels von Maleat zu Succinat genutzt wurde.[24] Im Zusammenhang mit DNP wird außerdem seit 2010 eine erste klinische Studie an der University of California in San Francisco betrieben, die hyperpolarisiertes Pyruvat zur Untersuchung des Metabolismus in Tumoren nutzt.[25] Die Anwendung von Hyperpolarisationstechniken zur Steigerung von ^{19}F -NMR-Signalen wurde bisher nur für eine kleine Klasse aromatischer Verbindungen und für Ethyl-4,4,4-trifluorbut-2-enoat publiziert.[26, 27] Der Einsatz ^{19}F -hyperpolarisierter, biologisch relevanter Verbindungen wurde von anderen Gruppen nicht beschrieben, ebenso wenig wie deren Verwendung für die Bildgebung. Gerade hier wäre jedoch ein hohes Potential z.B. für die molekulare Bildgebung zu erwarten.

Der PHIP-Effekt, der die Grundlage der vorgelegten Arbeit bildet, wurde in den Achtzigerjahren von zwei Arbeitsgruppen einerseits theoretisch vorhergesagt und andererseits experimentell bestätigt.[28–32] Die verstärkten Signale wurden bis zum Jahrtausendwechsel vor allem zur Beantwortung chemischer Fragestellungen, wie zum Beispiel zur Aufklärung von Reaktionswegen und dem Nachweis von Intermediaten oder der Selektivität von katalytischen Prozessen eingesetzt.[33–35] Seitdem ist das Interesse, die PHIP auch für biomedizinische Fragestellungen und in der Bildgebung anzuwenden, stetig gestiegen.[15, 16, 36, 37] Da die PHIP im Vergleich zu den anderen genannten Verfahren mit einem geringen technischen und finanziellen Aufwand einhergeht und trotzdem hohe Polarisationen erzeugen kann, ist es für eine breite Anwendung attraktiv.[38] Des Weiteren wurde auch der Transfer auf Heterokerne, insbesondere auf ^{13}C , bis in die ersten biologischen Anwendungen vorangetrieben.[24, 39] Als wichtige Entwicklungen der letzten Jahre im Bereich der PHIP sind die Entdeckung von SABRE (Signal Amplification By Reversible Exchange), dass sich neben den klassischen PHIP-Protokollen fest etabliert hat; die Verfolgung der heterogenen Katalyse, welche die Vermischung von Zielprodukt und potentiell toxischem Katalysator unterbindet; sowie die theoretischen und ersten praktischen Arbeiten zur Relaxationszeitverlängerung der erzeugten Polarisation in sogenannten langlebigen Singlettzuständen zu nennen.[40–47] Darüber hinaus berichtete Prof. Igor Koptiug auf der Spin Chemistry in Bad Hofgastein von Fortschritten bei Hydrierung von ungesättigten organischen Gasen mittels Zweiphasentransferkatalyse, welche zu katalysator- und lösemittelfreien, hyperpolarisierten Produkten führt. Dennoch blieb der Durchbruch von PHIP in der Biomedizin bisher aus, was unter anderem auf die toxischen Katalysator-Lösungsmittel-Substrat-Gemische zurückzuführen ist. Eine weiterer

Grund ist jedoch auch die sehr geringe Anzahl erfolgreich PHIP-hyperpolarisierter Substanzen, die eine entsprechende biologische oder pharmakologische Relevanz haben und somit eine ambitionierte Implementierung entsprechender Methoden rechtfertigen. Dieser Umstand sollte im Rahmen der eingereichten Dissertation bearbeitet werden, woraus sich die folgende Aufgabenstellung ableitet.

1.2 Aufgabenstellung

Wie oben dargestellt, ist die zentrale Zielstellung dieser Arbeit die Nutzung des PHIP-Effektes zur MR-Signalsteigerung biologisch relevanter Substanzklassen und, soweit möglich, der heteronukleare Transfer der Hyperpolarisation zur Erschließung von potentiellen ^{19}F -MR-Anwendungen. Zur Bearbeitung dieser Zielstellung muss zunächst der Großteil der NMR- und PHIP-Infrastruktur etabliert und die PHIP-Methodik im Labor evaluiert werden. Parallel sollen, in einer Kooperation mit Dr. Ute Bommerich, bereits Experimente am 4,7 T Bruker Kleintiertomographen am Leibniz-Institut für Neurobiologie erfolgen, die sowohl die ^{19}F -Bildgebung als auch die Bildgebung mittels PHIP hyperpolarisierter Substanzen umfassen und außerdem dem Erfahrungsaustausch dienen. Nach Abschluss der Vorversuche zur Evaluierung des experimentellen Aufbaus sollen Substanzen respektive Substanzklassen identifiziert werden, die einen hohen Bezug zu biologischen Fragestellungen herstellen und somit als Zielstrukturen für diese Arbeit in Betracht kommen. Als mögliche Kandidaten sind z.B. Aminocarbonsäuren, pharmakologisch wirksame Substanzen oder lineare fluorierte Moleküle aufzuführen. Bei der Realisierung der PHIP an derartigen oder auch anderen Systemen müssen neuartige Konzepte entwickelt werden. Außerdem ist der Einsatz wässriger Lösungen notwendig, um auch hier die Bioverträglichkeit, welche bei Verwendung von z.B. Aceton nicht gegeben ist, herzustellen. Dabei werden entsprechend wasserlösliche, aber trotzdem PHIP-taugliche Katalysatoren, die eine paarweise Hydrierung gewährleisten, benötigt, die zunächst ebenfalls identifiziert werden müssen. Neben der Erschließung biomedizinisch einsetzbarer und relevanter Substanzen muss außerdem die Aufnahme der hyperpolarisierten Signale unter Berücksichtigung der Fragestellung angepasst werden. Da die erzeugte Nichtgleichgewichtsbesetzung der Energieniveaus sich nicht wiederherstellt, sondern dem Gleichgewicht entgegenstrebt, steht nur ein begrenztes Zeitfenster zur Verfügung, um die Messung abzuschließen. Dies muss z.B. bei der Messung von Relaxationszeiten oder bei der Aufnahme von MR-Bildern fragestellungs- und substanzabhängig berücksichtigt werden. Abschließend soll insbesondere die ^{19}F -MR-Bildgebung hyperpolarisierter Systeme, die als potentielle Kontrastmittel ausgewählt wurden, realisiert werden.

Im Folgenden sind die Ziele dieser Arbeit in Stichpunkten zusammengestellt:

1. Aufbau der technisch-apparativen Infrastruktur für PHIP-Experimente (NMR-Labor, Parawasserstoff-Anlage).
2. Etablierung der PHIP-Methodik mittels bekannter Substrate.

3. Identifikation und Untersuchung neuer biomedizinisch relevanter Substrate; Bewertung der Komponenten (Substrate, Lösungsmittel und Katalysatoren) hinsichtlich der Einsetzbarkeit in biologischen Systemen.
4. Entwicklung und Optimierung neuer präparativer und messtechnischer Konzepte zur Anwendbarkeit der PHIP auf bisher nicht untersuchte Stoffklassen.
5. Etablierung und Optimierung der ^1H - und insbesondere der ^{19}F -Bildgebung zur orts aufgelösten Darstellung hyperpolarisierter Kerne.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Kernspinresonanz

Die Magnetresonanzspektroskopie sowie die Magnetresonanztomographie beruhen auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz (MR/NMR). Obwohl der Spin eine quantenmechanische Größe darstellt, kann bereits eine semiklassische Betrachtung zum Verständnis einfacher MR-Experimente beitragen.[48, S.38] Daher wird hier zunächst dieser intuitive Zugang gewählt, welcher dann quantenmechanisch untermauert wird, um auch komplexere Effekte beschreiben zu können. Im Anschluss wird die parawasserstoffinduzierte Polarisation als Alternative zur thermischen (Boltzmann-)Polarisation eingeführt.

2.1.1 Spin, magnetisches Moment und Kern-Zeeman-Effekt

Kernspinresonanz beruht auf der Wechselwirkung zwischen externen Magnetfeldern und dem magnetischen Moment des Atomkerns, das mit seinem Spin verknüpft ist. Der Spin ist eine intrinsische Eigenschaft von Elementarteilchen genau wie Ladung oder Masse und beträgt für Protonen, sowie Neutronen $1/2$ (Fermionen). Der für NMR maßgebende Gesamts spin des Kerns ist durch einen isotopenspezifischen stabilen Grundzustand gegeben und kann ganzzahlige Vielfache von $1/2$ annehmen $S = n \cdot 1/2$. Es zeigt sich, dass Kerne mit gerader Massen- und Ladungszahl keinen Spin, Kerne mit gerader Massenzahl und ungerader Ladungszahl einen ganzzahligen Spin und Kerne mit ungerader Massenzahl einen halbzahligen Kernspin haben.[4, S.2].

Klassisch betrachtet, wird der Spin häufig als Rotation gedeutet, da er sich quantenmechanisch wie ein Drehimpuls verhält. [49, S.6 ff.] Folgt man dieser klassischen Deutung, so resultiert aus der Drehung des Kerns ein Kreisstrom positiver Ladung und folglich ein magnetisches Moment vergleichbar mit einem Stabmagneten. Obwohl dieses Modell stark simplifiziert, erklärt es dennoch, dass ein Kern mit Spin ungleich null ein magnetisches Moment μ hat, welches direkt proportional zum Drehimpuls und somit zum Spin ist [50, S.14]. Die Proportionalitätskonstante ist das gyromagnetische Verhältnis γ [51, S.167], welches kernspezifisch ist (fettgedruckte Größen repräsentieren Vektoren).

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \hbar \mathbf{S} \quad (2.1)$$

NMR-Experimente beruhen auf der Wechselwirkung äußerer Magnetfelder mit diesem magnetischen Moment.[49, S. 25 ff.] Tabelle 2.1 stellt einige wichtige Kerne vor, die einen von null verschiedenen Spin haben und somit NMR-aktiv sind.

Betrachtet man ein Ensemble von Spins in magnetfeldfreier Umgebung, so mitteln sich die

Tabelle 2.1: Einige Kerne mit Anzahl der Protonen N_p und Neutronen N_n , resultierendem Kernspin S , gyromagnetischem Verhältnis γ , folgender Empfindlichkeit ($\propto \gamma^3 S(S+1)$) normiert auf Protonen und natürlichem Vorkommen nach [4, S.3].

Kern	N_p	N_n	S	γ in $\text{rad s}^{-1} \text{T}^{-1}$	Empfindl.	Vorkommen in %
^1H	1	0	1/2	$2,675 \cdot 10^8$	1	99,985
^{13}C	6	7	1/2	$0,673 \cdot 10^8$	0,016	1,10
^{19}F	9	10	1/2	$2,518 \cdot 10^8$	0,834	100
^{23}Na	11	12	3/2	$0,708 \cdot 10^8$	0,093	100
^{31}P	15	16	1/2	$1,084 \cdot 10^8$	0,067	100

einzelnen magnetischen Momente zu null, was schon aus Symmetrieüberlegungen folgt, da es keine ausgezeichnete Raumrichtung gibt. Um NMR-Experimente durchführen zu können, bedarf es eines statischen, externen Magnetfeldes. Im Folgenden wird mit Hilfe einfacher quantenmechanischer Prinzipien erklärt, wie aus der Wechselwirkung mit diesem Magnetfeld diskrete Energieniveaus resultieren, die die Grundlage für NMR-Anwendungen bilden. Hierbei werden zur Vereinfachung überwiegend Teilchen mit Spin 1/2 betrachtet. Die Beschreibung der Dynamik von Kernspinzuständen erfolgt durch die zeitabhängige Schrödingergleichung, welche zur Vereinfachung auf die Betrachtung der Kernspinzustände beschränkt wird.[49, S.171 ff.]

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{Spin}}(t) |\Psi(t)\rangle = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} |\Psi(t)\rangle \quad \text{mit} \quad \int |\Psi|^2 d^3r = 1 \quad (2.2)$$

Geht man davon aus, dass der Hamiltonoperator $\hat{\mathcal{H}}$ zeitlich konstant ist, so kann die Zeitentwicklung der Zustände $|\Psi(t)\rangle$ separiert werden, und man erhält die zeitunabhängige Schrödingergleichung [52, S.248].

$$|\Psi(t)\rangle = \hat{T}(t) |\psi(0)\rangle \rightarrow \hat{T}(t) = e^{(-i\hat{\mathcal{H}}t/\hbar)} \quad (2.3)$$

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{Spin}} |\psi\rangle = E |\psi\rangle \quad (2.4)$$

\hat{T} ist der Zeitentwicklungsoperator bzw. Propagator.[53, S.76]

Kernspinzustände mit Spin S sind ohne äußeres Magnetfeld $(2S+1)$ -fach entartet. Teilchen mit Spin 1/2 weisen daher in feldfreier Umgebung zwei Zustände zum gleichen Energieeigenwert E auf. Erst durch ein äußeres Magnetfeld können die beiden Eigenzustände der Zeeman-Basis

$$|\alpha\rangle = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad ; \quad |\beta\rangle = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

unterschieden werden. Die Energie eines magnetischen Moments $\boldsymbol{\mu}$ in diesem statischen Feld \mathbf{B}_0 ergibt sich aus $-\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}_0$, der sogenannten Zeeman-Wechselwirkung. Da das Feld konventionsgemäß in z-Richtung verläuft, ergibt sich mit (2.1) folgender Hamiltonoperator

$$\hat{\mathcal{H}}_Z = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}_0 = -\gamma\hbar\mathbf{B}_0 \cdot \mathbf{S} = -\gamma\hbar B_0 \cdot \hat{S}_z, \quad (2.6)$$

wobei B_0 die Flussdichte des externen Magnetfeldes und \hat{S}_z die z-Komponente des Spinoperators ist..[49, S.179][50, S.16] Im zweidimensionalen Spinraum der betrachteten Teilchen ($S = 1/2$) lassen sich die Komponenten des Spinoperators in 2x2-Matrizen darstellen.[49, S.160].

$$\hat{S}_x = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \hat{S}_y = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \quad \hat{S}_z = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

Außerdem lassen sich aus diesen Operatoren die Auf- und Absteigeoperatoren ableiten.

$$\hat{S}^+ = \hat{S}_x + i\hat{S}_y = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \hat{S}^- = \hat{S}_x - i\hat{S}_y = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Aus (2.6) und (2.7) ergeben sich für die Zustände (2.5) zwei verschiedene Energieeigenwerte und die oben beschriebene Entartung ist aufgehoben.

$$\hat{\mathcal{H}}_Z |\alpha\rangle = -\frac{\hbar}{2}\gamma B_0 |\alpha\rangle \quad \hat{\mathcal{H}}_Z |\beta\rangle = +\frac{\hbar}{2}\gamma B_0 |\beta\rangle \quad (2.9)$$

Die beschriebene Aufspaltung ist als Zeeman-Effekt bekannt und führt zu einem energetischen Abstand der Niveaus, der linear von der Feldstärke des äußeren Feldes abhängt.

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0 \quad (2.10)$$

Übergänge zwischen diesen Niveaus sind nur durch Absorption bzw. Emission von Strahlung möglich, deren Energie dem Abstand entspricht, d.h. $\Delta E = h\nu = \hbar\omega$. Somit ergibt sich die bekannte Formel für die Larmorkreisfrequenz

$$\omega_0 = \frac{\Delta E}{\hbar} = \gamma B_0, \quad (2.11)$$

die proportional zum externen Magnetfeld ist. Das häufigste Wasserstoffisotop ^1H mit einem einzelnen Proton hat nach Tabelle 2.1 also eine Resonanzfrequenz ν von rund 300 MHz bei 7 T [4]. Dies liegt im Bereich von Radiowellen, weshalb in der NMR häufig der Terminus RF-Puls (radio frequency) für die Einstrahlung der Anregungsenergie verwendet wird.[54]

2.1.2 Entwicklung im statischen Magnetfeld

Nun wird die in (2.3) separierte Zeitentwicklung unter dem weiterhin statischen Magnetfeld B_0 betrachtet. Daher gilt wieder der Hamiltonoperator (2.6) und es folgt für den Zeitentwicklungsoperator $\hat{T}(t) = \exp(i\gamma B_0 \hat{S}_z t)$, was einer Rotation um B_0 entspricht, wie im Folgenden für Spin-1/2-Systeme gezeigt wird.[54, S.28]

Die in 2.1.1 eingeführten Eigenzustände $|\alpha\rangle$ und $|\beta\rangle$ erzeugen ein vollständiges Orthonormalsystem, weshalb jeder spätere Zustand als Linearkombination dieser beiden Eigenzustände beschrieben werden kann

$$|\psi(t)\rangle = e^{(-i\hat{H}t/\hbar)} |\psi(0)\rangle = \sum_k |k\rangle \langle k|\psi(0)\rangle e^{(-i\hat{H}t/\hbar)} = \sum_k C_k |\psi_k(0)\rangle e^{(-iE_k t/\hbar)}, \quad (2.12)$$

mit $k = \alpha, \beta$. [52, S.157, S.206]

$$\psi(t) = C_\beta |\beta\rangle e^{(-iE_\beta t/\hbar)} + C_\alpha |\alpha\rangle e^{(-iE_\alpha t/\hbar)} = C_\beta |\beta\rangle e^{(-i\gamma B_0 t/2)} + C_\alpha |\alpha\rangle e^{(i\gamma B_0 t/2)} \quad (2.13)$$

Um die zeitliche Entwicklung der magnetischen Momente zu erhalten, werden die Erwartungswerte der 3 Komponenten des verknüpften Spins berechnet. Mit (2.13) kann der Erwartungswert einer Observablen x allgemein berechnet werden, wobei $v = \gamma B_0 t$ sei.

$$\begin{aligned} \langle x \rangle &= \langle \psi | \hat{x} | \psi \rangle = \langle C_\beta \beta e^{(+iv/2)} + C_\alpha \alpha e^{(-iv/2)} | \hat{x} | C_\beta \beta e^{(-iv/2)} + C_\alpha \alpha e^{(+iv/2)} \rangle \\ &= C_\beta C_\beta e^{(+iv/2)} e^{(-iv/2)} \langle \beta | \hat{x} | \beta \rangle + C_\beta C_\alpha e^{(+iv/2)} e^{(+iv/2)} \langle \beta | \hat{x} | \alpha \rangle \\ &\quad + C_\alpha C_\beta e^{(-iv/2)} e^{(-iv/2)} \langle \alpha | \hat{x} | \beta \rangle + C_\alpha C_\alpha e^{(-iv/2)} e^{(+iv/2)} \langle \alpha | \hat{x} | \alpha \rangle \\ &= C_\alpha^2 \langle \alpha | \hat{x} | \alpha \rangle + C_\beta^2 \langle \beta | \hat{x} | \beta \rangle \\ &\quad + C_\alpha C_\beta e^{(-iv)} \langle \alpha | \hat{x} | \beta \rangle + C_\alpha C_\beta e^{(iv)} \langle \beta | \hat{x} | \alpha \rangle \end{aligned} \quad (2.14)$$

Mit (2.7) und unter Berücksichtigung der Orthonormalität der Eigenzustände

$$\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1 \quad ; \quad \langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0, \quad (2.15)$$

ergeben sich für die drei Spin-Komponenten folgende Erwartungswerte [50, S.24ff.]:

$$\begin{aligned} \langle S_z \rangle &= \frac{1}{2}(C_\alpha^2 - C_\beta^2) \\ \langle S_x \rangle &= C_\alpha C_\beta \cos(\gamma B_0 t) \quad \implies \quad \mathbf{S} = \begin{pmatrix} C_\alpha C_\beta \cos(\gamma B_0 t) \\ -C_\alpha C_\beta \sin(\gamma B_0 t) \\ \frac{1}{2}(C_\alpha^2 - C_\beta^2) \end{pmatrix} \quad (2.16) \\ \langle S_y \rangle &= -C_\alpha C_\beta \sin(\gamma B_0 t) \end{aligned}$$

Somit folgt für den Spin-Vektor respektive das magnetische Moment, dass die z-Komponente konstant ist, während sich die x- und y-Komponenten sinusförmig und um 90° phasenverschoben ändern. Dabei entsprechen die Koeffizienten C_α^2 und C_β^2 gerade den Besetzungswahrscheinlichkeiten der beiden Energieniveaus, die in 2.1.3 eingeführt werden, wobei gilt $C_\beta^2/C_\alpha^2 = n_\beta/n_\alpha$. [50, S.25ff.] Die Spins präzedieren also alle linkssinnig um Achsen, die parallel zur z-Achse (B_0 -Feld) sind. Die Präzessionsfrequenz γB_0 ist gleich der Larmorfrequenz, die sich in 2.1.1 schon aus Energie ΔE ergab.

$$\boldsymbol{\omega}_0 = -\gamma \mathbf{B}_0, \quad (2.17)$$

2.1.3 Boltzmann-Statistik und Nettomagnetisierung

Betrachtet man nun ein Ensemble von n Spins 1/2 im statischen, homogenen Magnetfeld, so stellt sich heraus, dass im thermischen Gleichgewicht ein kleiner Besetzungsüberschuss des energetisch günstigeren α -Zustands vorliegt. Daraus (und weil die Phasen der einzelnen Spins zufällig verteilt sind) folgt eine messbare Magnetisierung endlich kleiner Volumenelemente - siehe Abb. 2.1. Diese Nettomagnetisierung ist konsequenterweise

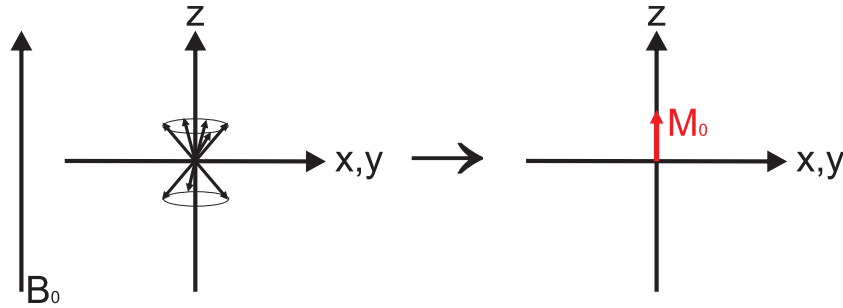


Abbildung 2.1: Aus der Zeeman-Aufspaltung resultierende makroskopische Nettomagnetisierung durch Aufsummierung aller magnetischen Momente des Spinensembles.

proportional zum Besetzungsunterschied der Energieniveaus. Da es sich um n nicht wechselwirkende Spins handelt, lässt sich mit Hilfe der Boltzmann-Statistik die Besetzungswahrscheinlichkeit im thermischen Gleichgewicht für den energiereicheren β - und für den energieärmeren α -Zustand berechnen [55, S.220],[50, S.20].

$$p(j) = \frac{n_j}{n} = \frac{e^{\frac{-E_j}{k_B T}}}{Z} \quad \text{mit } j = \alpha, \beta \quad (2.18)$$

Dabei ist k_B die Boltzmann-Konstante ($1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$), Z die Zustandssumme und T die Temperatur (nicht zu verwechseln mit dem Zeitentwicklungsoperator). Für das Besetzungsverhältnis der beiden Zustände folgt

$$\frac{n_\beta}{n_\alpha} = e^{\frac{-\Delta E}{k_B T}} = e^{\frac{-\hbar\gamma B_0}{k_B T}}, \quad (2.19)$$

woraus sich unter der Annahme hoher Magnetfelder $\Delta E/k_B T \ll 1$ (Hochtemperaturnäherung) die Boltzmann-Polarisation bzw. thermische Polarisation für ein Spin-1/2-Ensemble berechnen lässt.[56, S.4][57]

$$P_B = \frac{n_\alpha - n_\beta}{n} \approx \frac{\hbar\gamma B_0}{2k_B T}. \quad (2.20)$$

Betrachtet man Protonen, das natürliche Isotop mit dem höchsten magnetischen Moment, bei Raumtemperatur in einem Feld von 7 T, so ergibt sich im thermischen Gleichgewicht eine Polarisation von nur etwa $2,3 \cdot 10^{-5}$. Dieser Umstand verursacht die geringe Empfindlichkeit der NMR gegenüber anderen spektroskopischen Verfahren. Höhere Felder können die Polarisation und somit die Empfindlichkeit nur begrenzt steigern. Gegenstand dieser Arbeit ist die Erhöhung der Polarisation durch den später beschriebenen PHIP-Effekt, mit dem die Polarisation um Größenordnungen erhöht werden kann (siehe 2.3).

2.1.4 Resonanzanregung

NMR beruht auf der Beeinflussung der eingeführten Magnetisierung M_0 . Dies geschieht durch eine resonante Anregung mit einem zusätzlichen, in der xy -Ebene oszillierenden Magnetfeld B_1 , die hier semiklassisch eingeführt wird. Dabei wird die Bewegung der einzelnen

Spin 1/2 im Ensemble als Präzession des Magnetisierungsvektors \mathbf{M} beschrieben, der sich analog einem klassischen Kreisel mit Drehimpuls M/γ verhält. Auf diesen Kreisel wirkt durch ein externes Magnetfeld \mathbf{B} ein Drehmoment, das eine Änderung des Drehimpulses respektive der Magnetisierung hervorruft[49, S.26ff.][54, S.35ff.]

$$\frac{d\mathbf{M}(t)}{dt} = \gamma\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}(t) \quad (2.21)$$

Wie in 2.1.2 gezeigt, folgt auch aus dieser Differentialgleichung durch ein statisches Feld $\mathbf{B}_0 = B_0\mathbf{e}_z$ eine Präzession mit $\boldsymbol{\omega}_0 = -\gamma\mathbf{B}_0$ [58, S.434]. Eine Resonanzanregung erhält man durch ein zusätzliches Feld B_1 , das ebenfalls mit $\boldsymbol{\omega}_0$ rotiert [50, S.27].

$$\mathbf{B}_1(t) = B_1 \cos(\omega_0 t)\mathbf{e}_x - B_1 \sin(\omega_0 t)\mathbf{e}_y \quad (2.22)$$

Die Superposition $\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1$ führt mit (2.21) zu einem System von Differentialgleichungen, das mit der Anfangsbedingung: $\mathbf{M}(0) = M_0\mathbf{e}_z$ gelöst wird.[54, S.35]

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma [M_y B_0 + M_z B_1 \sin \omega_0 t] & M_x(t) &= M_0 \sin \omega_1 t \sin \omega_0 t \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma [M_z B_1 \cos \omega_0 t - M_x B_0] & \rightarrow M_y(t) &= M_0 \sin \omega_1 t \cos \omega_0 t \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\gamma [M_x B_1 \sin \omega_0 t + M_y B_1 \cos \omega_0 t] & M_z(t) &= M_0 \cos \omega_1 t \end{aligned} \quad (2.23)$$

Diese Lösung entspricht einer Präzession mit $\boldsymbol{\omega}_0$ um \mathbf{B}_0 und einer zusätzlichen Präzession um B_1 mit $\boldsymbol{\omega}_1 = -\gamma\mathbf{B}_1$, wie sie in Abbildung 2.2 dargestellt werden. Der Winkel zwischen

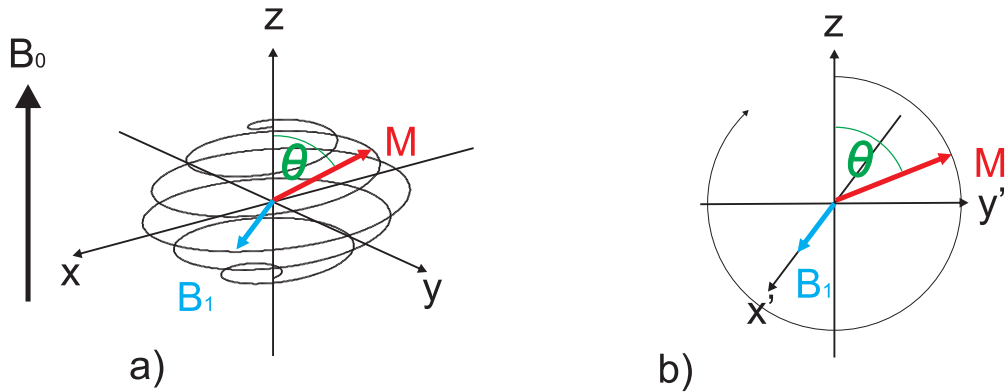


Abbildung 2.2: Trajektorie der Magnetisierung bei resonanter Anregung: a)Im Laborsystem rotieren B_1 und M mit $\boldsymbol{\omega}_0$ um die z-Achse b) Im rotierenden System wird die zusätzliche Rotation mit $\boldsymbol{\omega}_1$ um B_1 , die in a) zur Spiralförmigkeit führt, deutlich.

dem B_0 -Feld und der Magnetisierung nach der Anregung wird Flipwinkel θ genannt und hängt von Form, Dauer und Amplitude der Anregung, also des sogenannten RF-Pulses, ab.

$$\theta(t) = \int_0^t \omega_1(t') dt' = -\gamma \int_0^t B_1(t') dt' \quad (2.24)$$

Eine solche Anregung überführt longitudinale in kohärente, transversale Magnetisierung ($M_{xy} = M_z \sin \theta$). Diese transversale Magnetisierung dreht sich mit ω_0 in der xy-Ebene. Mit einer Leiterschleife, deren Achse senkrecht zu \mathbf{B}_0 ist, kann somit eine, nach dem Induktionsgesetz induzierte Spannung gemessen werden - das NMR-Signal.

2.1.5 Relaxation und Bloch-Gleichungen

Longitudinale Relaxation

In 2.1.3 wurde die Magnetisierung M_0 eingeführt, die sich aus der Boltzmann-Polarisation im thermischen Gleichgewicht ergibt. Dieses Gleichgewicht stellt sich beim „plötzlichen Zuschalten“ des B_0 -Feldes, bzw. nach einer Resonanzanregung mit einem RF-Puls nicht instantan ein. Ursache für den Übergang zum polarisierten Ensemble sind mikroskopische, thermisch bedingte Fluktuationen aller magnetischen Momente. Diese Fluktuationen induzieren Übergänge im Spinsystem, wobei die, durch B_0 ausgezeichnete Richtung bevorzugt wird.[49, S.32] Spontane Übergänge im Spinsystem können vernachlässigt werden.[50, S. 21]

Die Einstellung des Boltzmann-Gleichgewichts im Ensemble kann phänomenologisch durch eine Differentialgleichung mit charakteristischer Zeit T_1 beschrieben werden.[54, S.38] Das Lösen dieser Differentialgleichung führt auf einen exponentiellen Verlauf.

$$\frac{dM_z}{dt} = -(M_z - M_0)/T_1 \quad \longrightarrow \quad M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) + M_z(0)e^{-t/T_1} \quad (2.25)$$

Dabei ist $M_z(0)$ der Wert der Longitudinalmagnetisierung zu Beginn des Relaxationsprozesses. Die eingeführte longitudinale Relaxationszeit T_1 hängt vom Isotop und den Umgebungsparametern (chemische Verbindung, Lösungsmittel, Temperatur, etc.) ab. Eine ausführlichere Beschreibung der sehr komplexen Relaxationsmechanismen ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, es sei aber auf [49, S.543ff.] verwiesen.

Transversale Relaxation

Auch die in 2.1.4 beschriebene transversale Magnetisierung zerfällt mit der Zeit. Dieser wird durch unterschiedliche Präzessionsfrequenzen innerhalb des Spinensembles hervorgerufen, die eine Dephasierung der Spins verursachen. Zum Ende des Zerfalls sind die Spins in der transversalen Ebene gleichverteilt und die magnetischen Momente kompensieren sich, weshalb die resultierende Quermagnetisierung gleich null ist.[56, S.56] Da die effektive Quermagnetisierung von der Phasenbeziehung der einzelnen Spins abhängt, entspricht T_2 einer Kohärenzzeit. Der beschriebene Dephasierungsprozess und damit verbundene Abfall des NMR-Signals ist irreversibel.[49, S.35] Auch die transversale Relaxation kann phänomenologisch durch einen Zerfall 1. Ordnung mit einer Zeitkonstante T_2 beschrieben werden.

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = -M_{x,y}/T_2 \quad \longrightarrow \quad M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0)e^{-t/T_2} \quad (2.26)$$

Bloch-Gleichungen

Die Zusammenfassung von (2.21), (2.25) und (2.26) führt zu einem Differentialgleichungssystem, welches das Verhalten der Magnetisierung M unter den externen Magnetfeldern B_0 und B_1 phänomenologisch beschreibt.[56, S.58][59, S.28] Diese Gleichungen wurden 1946 von Felix Bloch eingeführt.[3]

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\mathbf{e}_z - \frac{1}{T_2}(M_x)\mathbf{e}_x - \frac{1}{T_2}(M_y)\mathbf{e}_y \quad (2.27)$$

2.1.6 Einfache NMR- und MRT-Experimente

In diesem Abschnitt sollen zwei einfache NMR- und MRT-Experimente vorgestellt werden. Der Schwerpunkt liegt bei der Aufnahme eines eindimensionalen Spektrums sowie der Einführung des k -Raumes als wesentliches Konzept der MR-Bildgebung.

Aufnahme eines NMR-Spektrums

Wie in 2.1.4 und 2.1.5 beschrieben, folgt auf eine Anregung eine präzedierende, mit T_2 zerfallende Transversalmagnetisierung. Nach (2.16), (2.17) und (2.26) folgt für die Transversalkomponenten

$$\begin{aligned} M_x &= M_0 \sin(\theta) \cos(\omega_0 t) \\ M_y &= M_0 \sin(\theta) \sin(\omega_0 t). \end{aligned} \quad (2.28)$$

Die transversale Magnetisierung induziert dann in einer Leiterschleife das NMR-Signal, welches proportional zur Magnetisierung ist.[49, S.39][54, S.42] Die gemessene Wechsel-

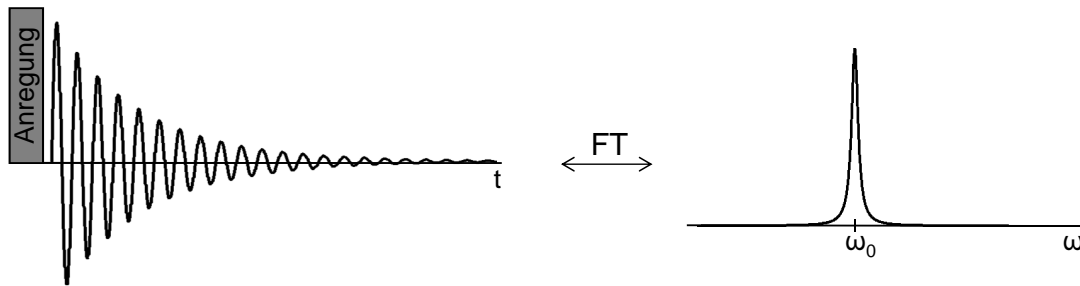


Abbildung 2.3: Einfaches NMR-Experiment: Nach der Anregung wird direkt der FID aufgenommen und durch eine Fouriertransformation (FT) in das Spektrum überführt.

spannung hat die Frequenz ω_0 und gibt somit die Resonanzen in der Probe wieder. Da das induzierte Signal ebenfalls exponentiell abfällt, wird es, in Anlehnung an die freie Präzession, auch freier Induktionsabfall (FID - Free Induction Decay) genannt. Das Signal wird üblicherweise komplex dargestellt, wobei die x-Komponente den Real- und die y-Komponente den Imaginärteil liefert.[60, 4-1ff.]

$$S(t) = S_x(t) + iS_y(t) = S_0 \exp(i\omega_0 t) \exp(-t/T_2) \quad (2.29)$$

Eine Fouriertransformation (FT) von (2.29) überführt das Zeitsignal in die Frequenzdomäne und liefert das NMR-Spektrum (Abb. 2.3 rechts). Die Beschreibung ist sehr verkürzt und verzichtet auf wichtige Details, wie z.B. Quadraturdetektion, Phase, Phasenkorrektur, Kopplung, chemische Verschiebung, diskrete FT, etc., da eine ausführlichere Betrachtung im Rahmen dieser Arbeit zu umfangreich wäre.[60, S. 4]

Spin-Echo und Gradienten-Echo

Der in 2.1.5 beschriebene Zerfall der transversalen Magnetisierung durch die Dephasierung der magnetischen Momente wird durch verschiedene Einflüsse beschleunigt, was sich in der modifizierten Relaxationzeit T_2^* widerspiegelt

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}, \quad (2.30)$$

wobei T_2' die Beiträge von z.B. Feldinhomogenitäten, Diffusion oder Gradienten an der Dephasierung beinhaltet.[56, S.57] Einige dieser Dephasierungseffekte sind reversibel und können durch Echo-Techniken umgekehrt werden.[4, S.29]

Durch einen zusätzlichen 180° -Puls können beispielsweise durch statische Feldinhomogenitäten induzierte Phasenunterschiede der transversalen Magnetisierung aufgehoben werden. Nach einer Anregung z.B. mit einem 90° -Puls dephasieren die magnetischen Momente im Ensemble für die Zeit $TE/2$. Anschließend führt der 180° -Puls zu einer Inversion der Phase, die jedoch keinen Einfluss auf die Frequenz hat, d.h. magnetische Momente mit verminderter Frequenz haben nach dem Puls eine höhere Phase und umgekehrt, weshalb die Phasenunterschiede nach der Zeit $TE/2$ wieder null sind. Die Refokussierung mit dem 180° -Puls führt nach TE (Echozeit) zu einem maximalen Signal, dem sogenannten Spin-Echo.[4, S.29]

Magnetische Gradientenfelder, die in verschiedenen MR-Experimenten eingesetzt werden, stellen ebenfalls eine hohe, aber definierte Feldinhomogenität dar. Da die induzierten Phasendifferenzen ebenfalls zur Auslöschung des Signals führen, werden die Gradienten zum Zeitpunkt der Messung kompensiert. Durch die umgekehrten Gradienten (z.B. G_x in Abbildung 2.5) ändern auch die Frequenzunterschiede im Ensemble ihr Vorzeichen, so dass zum Zeitpunkt der Kompensation, bei dem das Gradientenmoment null ist, das sogenannte Gradienten-Echo als maximales Signal resultiert.

Ortskodierung mit magnetischen Gradientenfeldern

Die MRT stellt eine eindeutige Beziehung zwischen dem MR-Signal und dem Ort \mathbf{r} seiner Entstehung her. Diese Zuordnung beruht auf der Ortsabhängigkeit der Präzessionsfrequenz bzw. der Resonanzfrequenz durch drei zusätzliche, lineare und orthogonale Magnetfeldgradienten.[4, S.34] \mathbf{G} ist der Gradientenvektor, dessen Amplitude üblicherweise in der Größenordnung von einigen 10 mT m^{-1} liegt.

$$\omega_0(\mathbf{r}) = \gamma B_0 + \gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r} \quad (2.31)$$

Das Signal aus einem Volumenelement dV mit der Protonendichte $\rho(\mathbf{r})$ wird so mit einem Ort verknüpft.[54, S.94]

$$dS(\mathbf{G}, t) \propto \rho(\mathbf{r})dV e^{i\omega(\mathbf{r})t} = \rho(\mathbf{r})dV e^{i(\gamma B_0 + \gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r})t} \quad (2.32)$$

Wählt man als Referenzfrequenz γB_0 , so oszilliert das resultierende Signal mit $\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}$ und man kann den Term γB_0 vernachlässigen. Das Signal $S(t)$ aus der gesamten Probe ergibt sich aus der Integration über alle Volumenelemente.[54, S.94]

$$S(t) = \int_V \rho(\mathbf{r}) e^{i\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r} t} dV = \int_x \int_y \int_z \rho(\mathbf{r}) e^{i\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r} t} d\mathbf{r} \quad (2.33)$$

Die Einführung des \mathbf{k} -Raums mit den reziproken Koordinaten \mathbf{k} führt dann auf die bekannte Form der FT, die die Signalverteilung im \mathbf{k} -Raum und die Protonendichteverteilung im Objekt miteinander verknüpft.

$$\mathbf{k} = \frac{\gamma \mathbf{G} t}{2\pi} \quad \longrightarrow \quad \begin{aligned} S(\mathbf{k}) &= \int \int \int \rho(\mathbf{r}) e^{2\pi i \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \\ \rho(\mathbf{r}) &= \int \int \int S(\mathbf{k}) e^{-2\pi i \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{k} \end{aligned} \quad (2.34)$$

In Analogie zur NMR entspricht $S(\mathbf{k})$ der Zeitdomäne, da das Signal über eine gewisse Zeit gemessen wird (FID) und $\rho(\mathbf{r})$ der Frequenzdomäne [54, S.95].

In einer typischen Realisierung einer 2D-Bildgebungssequenz ist der erste ortskodierende Schritt i. d. R. die schichtselektive Anregung mittels \mathbf{G}_{SS} . Wird \mathbf{G}_{SS} in z -Richtung orientiert, so entstehen xy -Flächen gleicher Resonanzfrequenz. Frequenz ω und Bandbreite $\Delta\omega$ des RF-Pulses geben dann die exakte Position und Stärke der Schicht vor, deren Spins die Resonanzbedingung erfüllen und somit angeregt werden - siehe Abb. 2.4.[4, S.34ff.]. Somit wird sowohl das Bild als auch der \mathbf{k} -Raum auf zwei Dimensionen eingeschränkt.

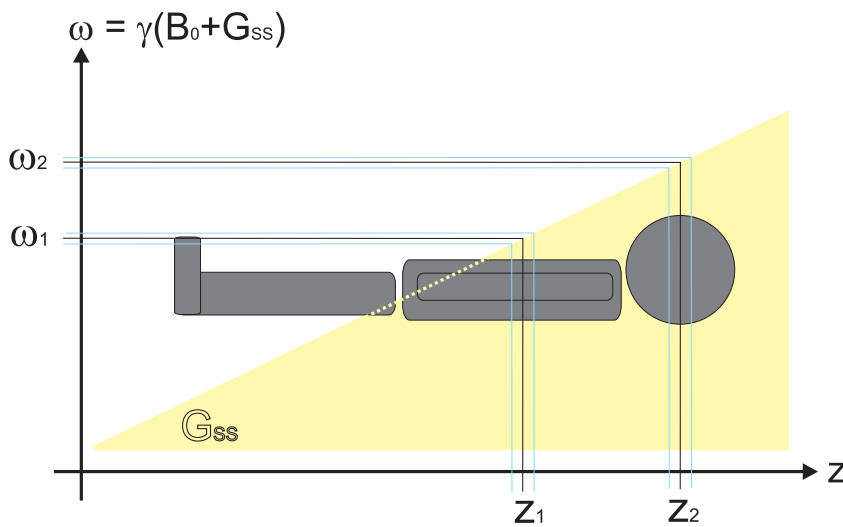


Abbildung 2.4: Schichtauswahl mit G_{SS} in z -Richtung. Vgl.[4, S.36]

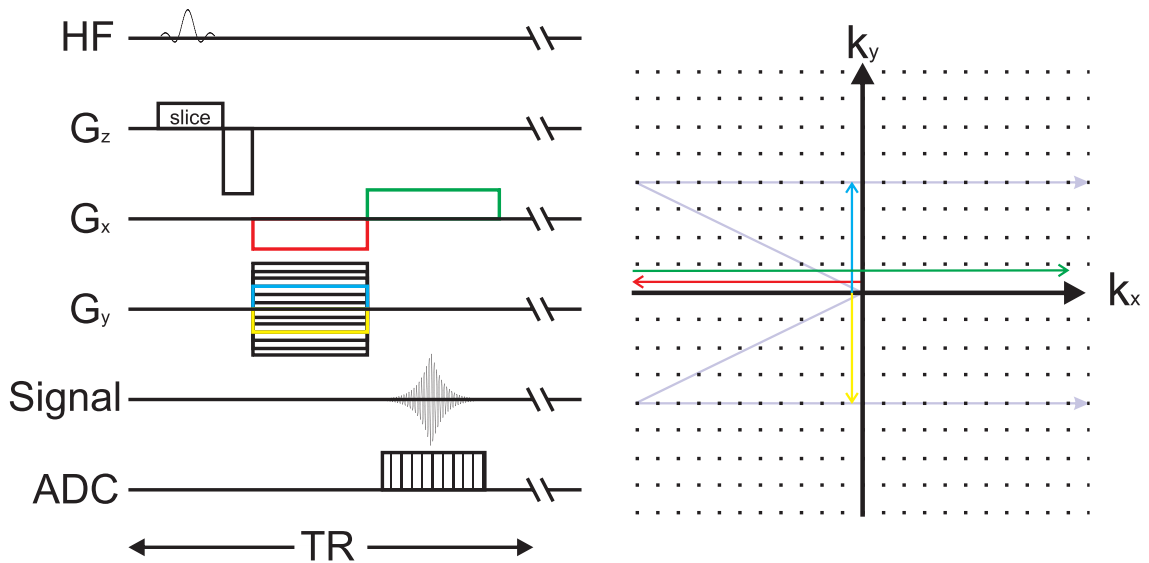


Abbildung 2.5: Typisches Schema einer Gradienten-Echo-Sequenz und damit erzeugte k-Raum-Trajektorie. Nach jedem TR wird der Phasenkodierungsgradient G_y variiert, wodurch verschiedene Linien im k-Raum angesteuert werden (blau und gelb) und der k-Raum kartesisch gefüllt wird. Vgl.[61, S.32]

Mit (2.33) und (2.34) folgt die Protonendichteverteilung innerhalb der Schicht aus der inversen FT der Summe aller Signale aus derselbigen.[54, S.123]

$$\rho(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} S(k_x, k_y) e^{-2\pi(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y. \quad (2.35)$$

Ist $G_x = 0$ und $G_y \neq 0$, so bewegt man sich nach (2.34) im k-Raum entlang der positiven k_y -Achse (Phasenkodierung). Während des Auslesens wird dann $G_x \neq 0$ und $G_y = 0$ geschaltet, und es werden somit die Punkte entlang der k_x -Linie aufgezeichnet (Abb. 2.5) (Frequenzkodierung). Eine typische Gradienten-Echo-Sequenz zur 2D-FT-Bildgebung mit den nötigen Gradientenfeldern ist in Abb. 2.5 dargestellt.

2.2 Quantenmechanische Beschreibung von NMR-Experimenten

In der Einführung der Kernspinresonanz wurden zur Erklärung des Effekts sowohl quantenmechanische Modelle als auch semiklassische Ansätze verwendet. Erstere (2.1.1) erklären zwar die Übergänge zwischen stationären Eigenzuständen, die individuelle Behandlung von 10^{22} Spins wäre jedoch zu umfangreich.[49, S.259][50, S.279] Die semiklassische Beschreibung mit den Bloch-Gleichungen ermöglicht Vorhersagen über das Verhalten der Magnetisierung unter externen Feldern, versagt aber bei komplizierteren Spinsystemen und Besetzungen. In diesem Abschnitt soll daher das Konzept des Dichteoperators (auch

Dichtematrix oder statistischer Operator genannt) eingeführt werden, das viele quantenmechanische Aspekte in ein makroskopisches Bild überführt und zur Beschreibung von NMR-Experimenten geeignet ist.[50, S.280][52, S.194]

2.2.1 Einführung des Dichteoperators

Wie bereits in 2.1.2 gezeigt, lässt sich der (i. Allg. gemischte) Zustand eines Teilchens $|\psi(t)\rangle$ nach einer beliebigen vollständigen Basis (in diesem Fall die reinen Eigenzustände) entwickeln. Die Bewegungsgleichung dieser Wellenfunktion ist jedoch durch die in 2.1.1 eingeführte zeitabhängige Schrödingergleichung (2.2) mit dem entsprechenden Hamiltonoperator gegeben. Daher folgen für den Zustand $|\psi(t)\rangle$ entwickelt nach einer beliebigen Basis i.d.R. zeitabhängige Koeffizienten.[49, S.260][53, S.81]

$$|\psi(t)\rangle = \sum_k c_k(t) |k\rangle \quad (2.36)$$

Der Erwartungswert der Größe X ergibt sich dann aus dem Erwartungswert für seinen Operator (quantenmechanische Mittelung) wie folgt.

$$\langle X(t) \rangle = \langle \psi(t) | \hat{X}(t) | \psi(t) \rangle = \sum_{k,l} c_k(t) c_l(t)^* X_{l,k} \quad (2.37)$$

Wie schon erwähnt besteht das Ensemble allerdings aus 10^{22} Spins, weshalb zur quantenmechanischen Mittelung noch eine statistische Mittelung hinzukommt. Mit der Wahrscheinlichkeit p_n , mit welcher sich ein Spin im Zustand $|\psi_n(t)\rangle$ befindet, wird nun über alle Erwartungswerte zu jedem Zustand mit p_n gewichtet gemittelt. p_n ist auf eins normiert.[53, S.82]

$$\begin{aligned} \overline{\langle X(t) \rangle} &= \sum_n \langle \hat{X}(t) \rangle_n = \langle \psi_n(t) | \hat{X}(t) | \psi_n(t) \rangle \\ &= \sum_n p_n \sum_{k,l} c_{n,k}(t) c_{n,l}(t)^* X_{l,k} = \sum_{k,l} X_{l,k} \sum_n p_n c_{n,k}(t) c_{n,l}(t)^* \end{aligned} \quad (2.38)$$

Der Mittelwert über die Entwicklungskoeffizienten, der durch die letzte Summe gebildet wird, kann nun abgekürzt werden,

$$\rho_{k,l} = \sum_n p_n c_{n,k}(t) c_{n,l}(t)^* = \overline{c_k(t) c_l(t)^*} \quad (2.39)$$

wodurch sich (2.38) vereinfacht.[53, S.]

$$\overline{\langle X(t) \rangle} = \sum_{k,l} X_{l,k} \rho_{k,l} = \text{Sp} [\hat{X}(t) \hat{\rho}(t)] \quad (2.40)$$

Durch die gewichtete Zusammenfassung der Entwicklungskoeffizienten wurde der sogenannte Dichteoperator gebildet. Dieser enthält die für makroskopische Messprozesse relevanten Informationen des Spinsystems zum Zeitpunkt t . Daher müssen nicht alle individuellen Spins untersucht werden und die Beschreibung des Spinensembles wird stark

vereinfacht. Der Dichteoperator wird zusammengefasst wie folgt definiert.[53, S.83][52, S.196]

$$\hat{\rho} = \hat{\rho}(t) = \sum_n p_n |\psi_n(t)\rangle \langle \psi_n(t)| \quad (2.41)$$

Dies entspricht im Grunde einer gewichteten Mittelung über alle denkbaren reinen Zustände des Ensembles.[52, S.196]

Im Folgenden werden die wichtigsten Eigenschaften des Dichteoperators unbewiesen aufgelistet.

Hermitizität: $\hat{\rho}$ ist hermitesch und somit selbst als Observable interpretierbar.[52, S.197]

$$\hat{\rho}^\dagger \longleftrightarrow \rho_{k,l} = \rho_{l,k}^* \quad (2.42)$$

Spur: Aus der Normierung der Wellenfunktionen (2.2) und der Normierung der Gesamtwahrscheinlichkeit folgt [53, S.84]:

$$\text{Sp}(\hat{\rho}) = 1. \quad (2.43)$$

Erwartungswert: Wie alle für alle Größen wird auch der Erwartungswert von $\hat{\rho}$ nach (2.40) berechnet.

$$\langle \rho \rangle = \text{Sp}(\hat{\rho} \cdot \hat{\rho}) = \text{Sp}(\hat{\rho}^2) \quad (2.44)$$

Mit der Spur aus dem Dichtematrixquadrat lassen sich reine und gemischte Zustände unterscheiden.[52, S.198]

$$\text{Sp}(\hat{\rho}^2) = \sum_n p_n^2 \begin{cases} = 1 & \longleftrightarrow \text{reiner Zustand} \\ < 1 & \longleftrightarrow \text{gemischter Zustand} \end{cases} \quad (2.45)$$

2.2.2 Population und Kohärenzen als Elemente der Dichtematrix

Wird die Dichtematrix in der Eigenbasis des entsprechenden Hamiltonoperators dargestellt, so werden die Diagonalelemente auch als Population und die Nebendiagonalelemente als Kohärenzen bezeichnet.[53, S.86]

Die Population gibt die Besetzung der Eigenzustände wieder, die dem Dichteoperator als Basis zu Grunde liegen. Da die Spur (2.43) über den statistischen Operator wegen der Normierung immer eins ist, kann nur dem Besetzungsunterschied der Zustände eine physikalische Bedeutung zugeordnet werden. Die Differenz zwischen den Populationen entspricht einer resultierenden longitudinalen Spinpolarisation bzw. einer Magnetisierung, wie sie in 2.1.3 eingeführt wurde.[49, S.264] Dies wird bei der späteren Beschreibung eines einfachen Experiments noch deutlich.

Die Nebendiagonalelemente $\rho_{i,j}$ oszillieren mit der Frequenz $\omega_{i,j} = (E_i - E_j)$. [53, S.86] Damit der statistische Mittelwert dieser Matrixelemente ungleich null ist, ist es zwingend erforderlich, dass es eine konstruktive Überlagerung der mikroskopischen Spins gibt, d.h. eine Kohärenz zwischen deren Phasen.[50, S.283] Diese Anordnung führt zu einer gerichteten transversalen Polarisation, die mit der angegebenen Frequenz senkrecht zum Feld

oszilliert. Die Polarisation ist die Quelle des NMR-Signals und RF-Pulse können entsprechende Nebendiagonalelemente erzeugen. Es ist klar, dass alle Kohärenzen im thermischen Gleichgewicht null sind, da hier eine zufällige Verteilung der Phasen vorliegt.

2.2.3 Entwicklung des Dichteoperators

Da der Hamiltonoperator hermitesch ist, folgen für die Ket- und Bra-Wellenfunktionen $|\psi(t)\rangle$ und $\langle\psi(t)|$ aus (2.2) deren Bewegungsgleichungen.[52, S.206]

$$i\hbar \frac{d}{dt} |\psi(t)\rangle = \hat{\mathcal{H}} |\psi(t)\rangle \quad (2.46)$$

$$-i\hbar \frac{d}{dt} \langle\psi(t)| = \langle\psi(t)| \hat{\mathcal{H}} \quad (2.47)$$

Hier interessiert jedoch die zeitliche Änderung des Ensembles respektive des Dichteoperators. Dessen Zeitableitung folgt aus der Produktregel und (2.41) und lässt sich dann mit Hilfe von (2.46) und (2.47) weiter zusammenfassen.[52, S.207][53, S.85]

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{\rho}}{dt} &= \sum_n p_n \left(\frac{d}{dt} |\psi_n(t)\rangle \langle\psi_n(t)| + |\psi_n(t)\rangle \frac{d}{dt} \langle\psi_n(t)| \right) \\ &= -\frac{i}{\hbar} \sum_n p_n (\hat{\mathcal{H}} |\psi_n(t)\rangle \langle\psi_n(t)| - |\psi_n(t)\rangle \langle\psi_n(t)| \hat{\mathcal{H}}) \\ &= \frac{i}{\hbar} [\hat{\rho}, \hat{\mathcal{H}}]_- \end{aligned} \quad (2.48)$$

Die sogenannte von-Neumann-Gleichung zeigt, dass sich die, das Ensemble beschreibende Dichtematrix immer dann entwickelt, wenn der Dichteoperator und der Hamiltonoperator nicht kommutieren.[50, S.284]

Zum Lösen der Bewegungsgleichung (2.48) unter einem zeitunabhängigen Hamiltonoperator kann wieder der Separationsansatz (2.3) verwendet werden.

$$|\Psi_n(t)\rangle = \hat{T}(t) |\psi_n(0)\rangle \quad (2.49)$$

Durch Einsetzen in (2.41) erhält man

$$\begin{aligned} \hat{\rho}(t) &= \sum_n p_n |\psi_n(t)\rangle \langle\psi_n(t)| = \sum_n p_n \hat{T}(t) |\psi_n(0)\rangle \langle\psi_n(0)| \hat{T}^{-1}(t) \\ &= \hat{T}(t) \sum_n p_n |\psi_n(0)\rangle \langle\psi_n(0)| \hat{T}^{-1}(t) = \hat{T}(t) \hat{\rho}(0) \hat{T}^{-1}(t) \\ &= e^{(-i\hat{\mathcal{H}}t/\hbar)} \hat{\rho}(0) e^{(i\hat{\mathcal{H}}t/\hbar)}, \end{aligned} \quad (2.50)$$

was einer Transformation durch unitäre Operatoren entspricht.[53, S.85][52, S.166]

2.2.4 Transformationen des Dichteoperators

In 2.1.4 wurde beschrieben, wie ein RF-Puls den Magnetisierungsvektor dreht, wobei das System in rotierenden Koordinaten betrachtet wurde. Für eine quantitative Beschreibung der Wirkung von zeitabhängigen Hamiltonoperatoren auf den Dichteoperator wird ähnlich vorgegangen.[50, S.287ff.]

Rotierende Koordinaten

Genau wie in 2.1.4 soll eine Transformation in ein Koordinatensystem erfolgen, dass mit ω_{ref} in der Transversalebene rotiert. Wie in [50] wird die Transformation durch ein gedachtes Feld realisiert, das eine Präzession mit $-\omega_{\text{ref}}$ erzeugt und nach (2.50) auf die Dichtematrix wirkt.

$$\hat{\rho}_{\text{ref}} = e^{(-i\omega_{\text{ref}}\hat{F}_z t/\hbar)} \hat{\rho}(0) e^{(i\omega_{\text{ref}}\hat{F}_z t/\hbar)} \quad \text{mit} \quad \hat{F}_z = \sum_{j=1}^N \hat{S}_{zj} \quad (2.51)$$

Durch die Transformation werden die Frequenzen in der Dichtematrix auf Differenzen reduziert, so dass die interessanten Effekte leichter sichtbar werden. Da die Signale experimentell auch in rotierenden Koordinaten erfasst werden (Spektrometerfrequenz), entsprechen die Frequenzen der Kohärenzen in der Dichtematrix jetzt den gemessenen Frequenzen, weshalb ω ab jetzt für diese Frequenzen steht. Außerdem wird nur noch $\hat{\rho}$ verwendet, da der Dichteoperator im thermischen Gleichgewicht (zumeist Startwert) durch die Transformation in das rotierende Koordinatensystem nicht verändert wird.[49, S.269]

Starke Hochfrequenzpulse

Betrachtet man einen starken, rechteckigen, resonanten Hochfrequenzpuls (vgl. 2.1.4), der mit der Amplitude B_1 und der Dauer t_p in x' -Richtung orientiert ist (vgl. Abb. 2.2), so führt dieser zu einem effektiven Feld im rotierenden System. In dem Hamiltonoperator für das beschriebene System sind die Zeeman-Wechselwirkung, chemische Verschiebung und Kopplungen vernachlässigbar.[50, S.287]

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{ref}} = -\gamma B_1 \hat{F}_x \quad \text{mit} \quad \hat{F}_x = \sum_{j=1}^N \hat{S}_{xj} \quad (2.52)$$

Da die Dauer eines Pulses in der Regel sehr kurz ist (im Bereich von μs), kann $\hat{\mathcal{H}}_{\text{ref}}$ als konstant betrachtet werden. Durch das Einsetzen von (2.52) in (2.50) und das Zusammenfassen von $-\gamma B_1 t_p = \theta$ folgt für den Dichteoperator unter der Wirkung eines starken Pulses:

$$\hat{\rho}(t_p) = e^{-i\theta \hat{F}_x} \hat{\rho}(0) e^{i\theta \hat{F}_x} \quad (2.53)$$

Im Fall von N Spins $1/2$, die schwach gekoppelt vorliegen, kann mit (2.52) und durch Ausschreiben des Exponentialoperators hierfür eine explizite Form abgeleitet werden.[50, S.288]

$$e^{i\theta \hat{F}_x} = \prod_{j=1}^N e^{i\theta \hat{S}_{xj}} \quad \text{mit} \quad e^{i\theta \hat{S}_{xj}} = \cos(\theta/2) \mathbf{1} + 2i \sin(\theta/2) \hat{S}_{xj} \quad (2.54)$$

2.2.5 Beschreibung eines einfachen NMR-Experiments

Bei der Betrachtung eines Einspinsystems, präziser eines Ensembles schwach gekoppelter, gleicher Kerne mit Spin $1/2$, in einem einfachen Ein-Puls-Experiment, wird hier das Konzept des Dichteoperatorformalismus verwendet, um Analogien und Unterschiede zu 2.1

aufzuzeigen. Dafür muss zunächst der „Startwert“, also die Dichtematrix im thermodynamischen Gleichgewicht ermittelt werden. Wie in 2.2.2 beschrieben, folgt aus dieser Gleichgewichtsbedingung im starken Magnetfeld die Besetzung der beiden Zeeman-Niveaus gemäß der Boltzmannverteilung sowie die Abwesenheit von Kohärenzen zwischen den Zuständen. Mit der Abkürzung $\xi = \Delta E/k_B T$ und der Hochfeldnäherung ($\exp(-\xi) \approx 1 - \xi$) folgt der Dichteoperator für das System.[50, S.289]

$$\hat{\rho}^{\text{eq}} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 + \frac{\xi}{2} & 0 \\ 0 & 1 - \frac{\xi}{2} \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} + \frac{\xi}{4} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \hat{1} + \frac{1}{2} \xi \hat{S}_z \quad (2.55)$$

Da der Anteil mit der Einheitsmatrix keiner zeitlichen Entwicklung durch z.B. Wechselwirkungen oder Pulse unterliegt und damit nur den Rechenaufwand erhöht, wird im Allgemeinen mit der reduzierten Dichtematrix gearbeitet, deren Spur null ist.¹[53, S.89]

$$\hat{\rho}^{\text{eq}} = \frac{\xi}{2} \hat{S}_z \quad (2.56)$$

Mit (2.7) und (2.8) und der Beziehung zur Berechnung von Erwartungswerten (2.40) lassen sich somit z.B. sehr einfach die Komponenten der Magnetisierung im thermodynamischen Gleichgewicht berechnen.[50, S.290]

$$\begin{aligned} \langle M_x \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_x \hat{\rho}^{\text{eq}}] = \text{Sp} \left[(N\gamma\hbar\hat{S}_x) \left(\frac{\xi}{2} \hat{S}_z \right) \right] = \frac{1}{8} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} = 0 \\ \langle M_y \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_y \hat{\rho}^{\text{eq}}] = \text{Sp} \left[(N\gamma\hbar\hat{S}_y) \left(\frac{\xi}{2} \hat{S}_z \right) \right] = \frac{1}{8} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} 0 & i \\ i & 0 \end{pmatrix} = 0 \\ \langle M_z \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_z \hat{\rho}^{\text{eq}}] = \text{Sp} \left[(N\gamma\hbar\hat{S}_z) \left(\frac{\xi}{2} \hat{S}_z \right) \right] = \frac{1}{8} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = N \frac{(\gamma\hbar)^2 B_0}{4k_B T} \end{aligned} \quad (2.57)$$

Die Werte für M_x und M_y sind erwartungsgemäß² null, da das Skalarprodukt von S_x bzw. S_y mit S_z null ist. Die Gleichgewichtsmagnetisierung liegt vollständig in Richtung des äußeren Feldes, d.h. als longitudinale Magnetisierung mit dem Wert $\langle M_z \rangle$ vor.

Im weiteren Verlauf eines einfachen NMR-Experiments wird nun ein HF-Puls geschaltet. In diesem Beispiel wird ein resonanter Puls betrachtet, dessen Magnetfeld, wie auch schon in Abb. 2.2, im rotierenden Koordinatensystem in x' -Richtung orientiert ist. Dauer und Amplitude des Pulses wird so gewählt, dass eine Rotation (in der y' - z -Ebene) um -90° erfolgt.³ Der Dichteoperator nach dem Puls lässt sich mit (2.53) und (2.54) berechnen.[50, S.291]

$$\begin{aligned} \hat{\rho}(t_p) &= \frac{\xi}{2} \begin{pmatrix} \cos(-45^\circ) & -i \sin(-45^\circ) \\ -i \sin(-45^\circ) & \cos(-45^\circ) \end{pmatrix} \hat{S}_z \begin{pmatrix} \cos(-45^\circ) & i \sin(-45^\circ) \\ i \sin(-45^\circ) & \cos(-45^\circ) \end{pmatrix} \\ &= \frac{\xi}{4} \begin{pmatrix} \cos 45^\circ & i \sin 45^\circ \\ i \sin 45^\circ & \cos 45^\circ \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos 45^\circ & -i \sin 45^\circ \\ -i \sin 45^\circ & \cos 45^\circ \end{pmatrix} \\ &= \frac{\xi}{4} \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix} = \frac{\xi}{2} \hat{S}_y \end{aligned} \quad (2.58)$$

¹Oft wird auch der konstante Vorfaktor vernachlässigt und nur mit \hat{S}_z gerechnet.

²Erwartungsgemäß, da im thermodynamischen Gleichgewicht keine Kohärenzen vorliegen sollten.

³Das Minus resultiert aus der linkssinnigen Drehung durch ein Magnetfeld.

Offensichtlich hat der Puls die Diagonale der Dichtematrix (also die Population) eliminiert und dabei Nebendiagonalelemente (Kohärenzen) erzeugt. Die Kohärenz ist offensichtlich in y' -Richtung und damit analog dem Vektorbild in Abb. 2.2. Dieses Bild wird auch durch die Berechnung der Erwartungswerte für die Komponenten der Magnetisierung M_x , M_y und M_z nach dem Puls bestätigt.

$$\begin{aligned}
 \langle M_x \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_x \hat{\rho}(t_p)] = N\gamma\hbar\frac{\xi}{2} \text{Sp} [\hat{S}_x \hat{S}_y] = \frac{1}{8} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} i & 0 \\ 0 & -i \end{pmatrix} = 0 \\
 \langle M_y \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_y \hat{\rho}(t_p)] = N\gamma\hbar\frac{\xi}{2} \text{Sp} [\hat{S}_y \hat{S}_y] = \frac{1}{8} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = N\frac{(\gamma\hbar)^2 B_0}{4k_B T} \quad (2.59) \\
 \langle M_z \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_z \hat{\rho}(t_p)] = N\gamma\hbar\frac{\xi}{2} \text{Sp} [\hat{S}_z \hat{S}_y] = -\frac{1}{8} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} 0 & i \\ i & 0 \end{pmatrix} = 0
 \end{aligned}$$

Nach dem Puls entwickelt sich der Dichteoperator nur noch unter dem Hamiltonoperator des B_0 -Feldes. Diese Entwicklung folgt aus (2.50) analog zu der Einführung von rotierenden Koordinaten (2.51) oder der Wirkung von starken Pulsen (2.53). [50, S.292]

$$\begin{aligned}
 \hat{\rho}(t) &= e^{(-i\omega_0 \hat{F}_z t)} \rho(t_p) e^{(i\omega_0 \hat{F}_z t)} = e^{(-i\omega_0 \hat{F}_z t)} \frac{\xi}{2} \hat{S}_y e^{(i\omega_0 \hat{F}_z t)} \\
 &= \frac{\xi}{4} \begin{pmatrix} e^{-i\omega_0 t/2} & 0 \\ 0 & e^{i\omega_0 t/2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e^{i\omega_0 t/2} & 0 \\ 0 & e^{-i\omega_0 t/2} \end{pmatrix} \\
 &= \frac{\xi}{4} \begin{pmatrix} 0 & -ie^{-i\omega_0 t} \\ ie^{i\omega_0 t} & 0 \end{pmatrix} \quad (2.60)
 \end{aligned}$$

Statt erneut die Erwartungswerte der einzelnen Magnetisierungskomponenten zu ermitteln, wird darauf hingewiesen, dass $\langle M_z \rangle$ wegen der Spurlosigkeit von $\hat{S}_z \rho(t)$ null ist. Außerdem werden $\langle M_x \rangle$ und $\langle M_y \rangle$ nicht separat bestimmt, sondern der Detektionsoperator

$$\hat{M}_{xy} = \hat{M}_x + i\hat{M}_y = N\gamma\hbar(\hat{S}_x + i\hat{S}_y) = N\gamma\hbar\hat{S}^+ \quad (2.61)$$

zur Berechnung der detektierten Magnetisierung, d.h. des NMR-Signals verwendet. [53, S.102]

$$\begin{aligned}
 \langle M_{xy} \rangle &= \text{Sp} [\hat{M}_{xy} \hat{\rho}(t)] = \frac{1}{4} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} [\hat{S}^+ \rho(t)] \\
 &= \frac{1}{4} N\gamma\hbar\xi \text{Sp} \begin{pmatrix} ie^{i\omega_0 t} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \\
 &= \frac{1}{4} N\gamma\hbar\xi ie^{i\omega_0 t} = \frac{1}{4} N\gamma\hbar\xi (i \cos(\omega_0 t) - \sin(\omega_0 t)) \\
 &= \frac{1}{4} N\gamma\hbar\xi (\sin(\gamma B_0 t) + i \cos(\gamma B_0 t)) \quad (2.62)
 \end{aligned}$$

Die Magnetisierung präzediert also erwartungsgemäß linksinnig mit der Resonanzfrequenz um das B_0 -Feld, wobei die Phasenlage zum Zeitpunkt $t = 0$ der Phasenlage von y' entspricht. Dies ist analog zur dargestellten Vektorbeschreibung in (2.16).

Häufig werden bei diesen Berechnungen alle Vorfaktoren vernachlässigt. Dies kann problemlos gemacht werden, da mit der NMR in der Regel keine absoluten Signale erfasst werden.

2.2.6 Ernst-Notation

Die durchgeführte Beschreibung eines sehr einfachen NMR-Experimentes zeigt, wie schreibaufwändig die Rechenwege im Hilbert-Raum werden. Daher erfolgt die Beschreibung komplexere Systeme häufig im Liouville-Raum, in dem die Bewegungsgleichung zu einer Vektorgleichung wird. Zur weiteren Vereinfachung hat Ernst eine Pfeilschreibweise für die Transformationen des Dichteoperators eingeführt. [62, S.24ff.]

$$\hat{\rho}(t) \xrightarrow{\hat{H}\tau} \hat{\rho}(t + \tau) \quad (2.63)$$

So stellt sich z.B. die Rotation von Einzelspinoperatoren des Spins k , die für die Entwicklung unter einer chemischen Verschiebung oder einem Puls wichtig ist, mit $(\alpha, \beta, \gamma = x, y, z$ und zyklisch) wie folgt dar.

$$\hat{S}_{k\beta} \xrightarrow{\omega t \hat{S}_{k\alpha}} \hat{S}_{k\beta} \cos(\omega t) + \hat{S}_{k\gamma} \sin(\omega t) \quad (2.64)$$

Somit kann die Beschreibung eines einfachen NMR-Experimentes auf wenige Zeilen reduziert werden, die einen -90°_x -Puls auf den Gleichgewichtsdichteoperator und die nachfolgende Entwicklung unter der chemischen Verschiebung wiedergeben. Betrachtet wird wieder ein Einspinsystem mit $S = 1/2$. Ausgangspunkt ist der Gleichgewichtsoperator, wobei Vorfaktoren vernachlässigt werden.

$$\hat{\rho}(0) = \hat{\rho}^{eq} = \hat{S}_z \quad (2.65)$$

Durch den Puls wird der Dichteoperator transformiert

$$\hat{S}_z \xrightarrow{-\frac{\pi}{2} \hat{S}_x} \hat{S}_z \cos\left(-\frac{\pi}{2}\right) - \hat{S}_y \sin\left(-\frac{\pi}{2}\right) = \hat{S}_y \quad (2.66)$$

und entwickelt sich schließlich frei unter dem Hamiltonoperator $\hat{H} = \omega \hat{S}_z$.

$$\hat{S}_y \xrightarrow{\omega t \hat{S}_y} \hat{S}_y \cos(\omega t) - \hat{S}_x \sin(\omega t) \quad (2.67)$$

Somit ist die messbare Magnetisierung, wie bei (2.61) durch

$$\begin{aligned} M_{xy}(t) &\propto \text{Sp} [\hat{S}^+ \rho] = \text{Sp} [(\hat{S}_x + i\hat{S}_y)(\hat{S}_y \cos(\omega t) - \hat{S}_x \sin(\omega t))] \\ &= \text{Sp}(\hat{S}_y^2) i \cos(\omega t) - \text{Sp}(\hat{S}_x^2) \sin(\omega t) \\ &= \text{Sp}(\hat{S}_y^2) (i \cos(\omega t) - \sin(\omega t)) \\ \Rightarrow M_{xy}(t) &\propto i \cos(\omega t) - \sin(\omega t) = e^{i\pi/2} e^{i\omega t} \end{aligned} \quad (2.68)$$

gegeben. Dies entspricht qualitativ dem Ergebnis in (2.62), also einem einzelnen Signal (Singulett) bei ω mit einer Phase von 90° (aufgrund des y -Pulses). Da $\text{Sp}(\hat{S}_y^2)$ nur eine Skalierung macht kann er vernachlässigt werden. Weitere Transformationen und Rechenregeln sind in [53, S.97ff.] und [62, S.24ff.] erläutert und werden bei den folgenden Betrachtungen lediglich verwendet. Dabei werden auch überflüssige Vorfaktoren vernachlässigt.

2.2.7 NMR-Experimente am Zweispinsystem

Es soll nun ein schwach gekoppeltes, homonukleares Zweispinsystem mit Spin I und S jeweils 1/2 betrachtet werden. Dieses befindet sich zunächst im thermischen Gleichgewicht und wird durch einen entsprechenden Puls transformiert:

$$\hat{\rho}(0) = \hat{I}_z + \hat{S}_z \xrightarrow{-\frac{\pi}{2}\hat{I}_x - \frac{\pi}{2}\hat{S}_x} \hat{I}_y + \hat{S}_y := \hat{\rho}. \quad (2.69)$$

Nach dem Puls entwickelt sich das Spinsystem nun unter dem Hamiltonoperator

$$\hat{\mathcal{H}} = \omega_I \hat{I}_z + \omega_S \hat{S}_z + 2\omega_{IS} \hat{I}_z \hat{S}_z, \quad (2.70)$$

der neben den chemischen Verschiebungen der beiden Spins auch deren J-Kopplung enthält.

$$\hat{I}_y + \hat{S}_y \xrightarrow{\omega_I \hat{I}_z + \omega_S \hat{S}_z + 2\omega_{IS} \hat{I}_z \hat{S}_z} \hat{\rho}(t) \quad (2.71)$$

Die Rechnung kann aufeinander folgend durchgeführt werden, da die einzelnen Terme des Hamiltonoperators vertauschen.[53, S.98]

$$\begin{aligned} \hat{I}_y + \hat{S}_y &\xrightarrow{\omega_I \hat{I}_z + \omega_S \hat{S}_z} \hat{I}_y \cos(\omega_I t) - \hat{I}_x \sin(\omega_I t) + \hat{S}_y \cos(\omega_S t) - \hat{S}_x \sin(\omega_S t) \\ &\xrightarrow{2\omega_{IS} \hat{I}_z \hat{S}_z} \hat{I}_y \cos(\omega_I t) \cos(\omega_{IS} t) - 2\hat{S}_z \hat{I}_x \cos(\omega_I t) \sin(\omega_{IS} t) \\ &\quad - \hat{I}_x \sin(\omega_I t) \cos(\omega_{IS} t) - 2\hat{S}_z \hat{I}_y \sin(\omega_I t) \sin(\omega_{IS} t) \\ &\quad + \hat{S}_y \cos(\omega_S t) \cos(\omega_{IS} t) - 2\hat{S}_x \hat{I}_z \cos(\omega_S t) \sin(\omega_{IS} t) \\ &\quad - \hat{S}_x \sin(\omega_S t) \cos(\omega_{IS} t) - 2\hat{S}_y \hat{I}_z \sin(\omega_S t) \sin(\omega_{IS} t) \end{aligned} \quad (2.72)$$

Der Messoperator ergibt sich für dieses Spinsystem aus $\hat{I}^+ + \hat{S}^+$, wobei alle Mischterme wegen $\text{Sp} = 0$ wegfallen.

$$\begin{aligned} M_{xy}(t) &\propto \text{Sp} [(\hat{I}^+ + \hat{S}^+) \rho] = i \cos(\omega_I t) \cos(\omega_{IS} t) - \sin(\omega_I t) \cos(\omega_{IS} t) \\ &\quad + i \cos(\omega_S t) \cos(\omega_{IS} t) - \sin(\omega_S t) \cos(\omega_{IS} t) \\ \Rightarrow M_{xy}(t) &\propto e^{i\pi/2} \left(e^{i(\omega_I - \omega_{IS})t} + e^{i(\omega_I + \omega_{IS})t} + e^{i(\omega_S - \omega_{IS})t} + e^{i(\omega_S + \omega_{IS})t} \right) \end{aligned} \quad (2.73)$$

Vernachlässigt man wieder die Vorfaktoren und die Phase, so entspricht dies im Spektrum zwei Dubletts bei $\omega_I \pm \omega_{IS}$ und bei $\omega_S \pm \omega_{IS}$, die mit der Kopplungskonstanten ($\omega_{IS} = \pi J_{IS}$) aufspalten. Dies kann auch intuitiv am Energieschema des Zweispinsystem abgelesen werden, welches in Abbildung 2.6 illustriert ist.

2.3 Parawasserstoff induzierte Polarisation - PHIP

Wie beschrieben, nutzen herkömmliche MR-Experimente die Gleichgewichtsmagnetisierung in einem externen Magnetfeld, die durch die unterschiedliche Besetzung der Zeeman-Niveaus hervorgerufen wird. Diese Polarisation (thermische Polarisation) ist durch die

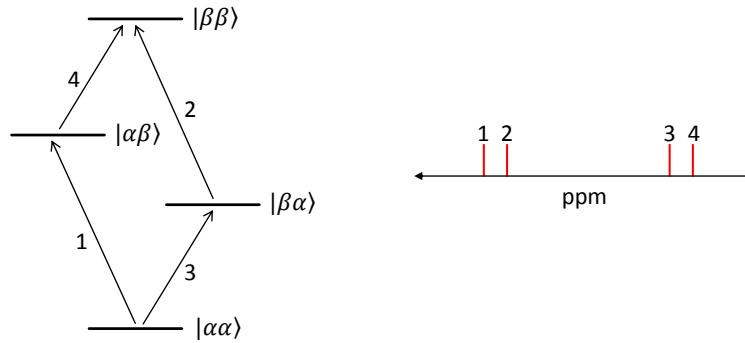


Abbildung 2.6: Energieschema eines homonuklearen, schwach gekoppelten Zweispinsystems. Im Spektrum werden die angeregten Kohärenzen (1-4) zwischen den „Boltzmann-besetzten“ Niveaus als Signale sichtbar. Vgl. [33]

Boltzmann-Verteilung bestimmt und liegt bei normalen Proben-temperaturen und Magnetfeldern in der Größenordnung von wenigen ppm, wodurch NMR-Methoden im Vergleich zu beispielsweise optischen Verfahren relativ unempfindlich sind. Demzufolge bietet der Besetzungsunterschied viel Potential für die Steigerung der Empfindlichkeit. So würde eine vollständige Besetzung des niederenergetischen Zustandes (100 % Polarisation) mit einer erheblichen Signalerhöhung von etwa 10.000 (je nach Vergleichsfeld) einhergehen.[15, 16]

Sogenannte Hyperpolarisationstechniken erzeugen derartige Nichtgleichgewichtsbesetzungen und führen somit zu verstärkten Signalamplituden in MR-Anwendungen. Beispiele für diese Methoden sind *Dynamic Nuclear Polarization* (DNP), *Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization* (CIDNP), *optisches Pumpen* von Edelgasen wie ^3He und ^{129}Xe und *Parahydrogen Induced Polarization* (PHIP).[15, 63–65] Letztere ist die Grundlage für die vorgelegte Arbeit und wird im Folgenden eingeführt.

2.3.1 Parawasserstoff

Der Nachweis von *para*- und *ortho*-Zuständen des molekularen Wasserstoffs wurde Ende der 1920er Jahre durch die Arbeiten von Bonhoeffer / Harteck und Euken / Hiller erbracht.[66, 67] Die Existenz dieser beiden Kernisomere des Wasserstoffmoleküls kann nur quantenmechanisch begründet werden.

Der Hamiltonoperator für ein zweiatomiges Molekül setzt sich aus den Translations-, Rotations-, Oszillations-, Elektronen- und Kernanteilen zusammen, was sich auch in den Anteilen der resultierenden Gesamtwellenfunktion widerspiegelt.⁴[65]

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{\mathcal{H}}_{trans} + \hat{\mathcal{H}}_{rot} + \hat{\mathcal{H}}_{osz} + \hat{\mathcal{H}}_{elektr} + \hat{\mathcal{H}}_{nukl} \quad (2.74)$$

$$\Psi_{tot} = \Psi_{trans} \cdot \Psi_{rot} \cdot \Psi_{osz} \cdot \Psi_{elektr} \cdot \Psi_{nukl} \quad (2.75)$$

Da molekularer Wasserstoff aus zwei ^1H , also aus Fermionen aufgebaut ist, folgt, dass Ψ_{tot} unter Vertauschung der beiden Kerne antisymmetrisch sein muss.[65, 68] Da Ψ_{trans} , Ψ_{osz}

⁴Die Separation der einzelnen Wellenfunktionen ist nach der Born-Oppenheimer-Näherung möglich.

und Ψ_{elektr} unter der Vertauschung invariant sind, wird die Symmetrie der Gesamwellenfunktion nur durch $\Psi_{rot} \cdot \Psi_{nukl}$ bestimmt. Aus dem Pauli-Prinzip folgt, dass die drei symmetrischen Kernzustände $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, und $(\alpha\beta + \beta\alpha)/\sqrt{2}$ (*ortho*- oder Triplett-Zustand) mit ungeraden Rotationszuständen und der antisymmetrische Kernzustand $(\alpha\beta - \beta\alpha)/\sqrt{2}$ (*para*- oder Singlettzustand) mit den geraden Rotationszuständen einhergehen. Somit ist das statistische Gewicht der *ortho*-Konfiguration drei und das des *para*-Zustandes eins.[69, S.170 ff] Unter Berücksichtigung der zusätzlichen $(2J + 1)$ -fachen Entartung der z-Komponente von J ergibt sich aus der Boltzmann-Statistik das Mischverhältnis aus

$$\frac{N_{ortho}}{N_{para}} = \frac{3 \sum_{J=1,3,\dots} (2J + 1) e^{-\Theta_{rot} J(J+1)/T}}{\sum_{J=0,2,\dots} (2J + 1) e^{-\Theta_{rot} J(J+1)/T}}, \quad (2.76)$$

wobei die Rotationstemperatur Θ_{rot} von Wasserstoff 85,3 K ist.[68]

Im thermischen Gleichgewicht liegen bei Raumtemperatur ($T \gg \Theta_{rot}$) 25 % *para*-H₂ vor. Hin zu tiefen Temperaturen stehen immer weniger Rotationszustände zur Verfügung, bis im Grenzfall $T \rightarrow 0$ nur noch Zustände mit $J = 0$ besetzt sind und reiner Parawasserstoff vorliegt - siehe Abb. 2.7. Für die Anreicherung von *para*-Wasserstoff sind tiefe Temperatu-

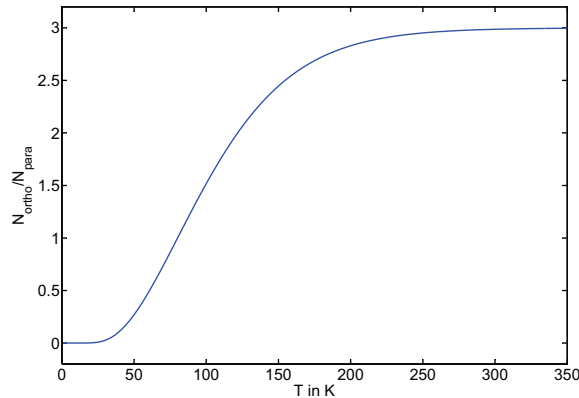


Abbildung 2.7: Abhängigkeit des Mischverhältnisses von *para*- und *ortho*-Wasserstoff von der Temperatur. Vgl. [70]

ren jedoch nicht hinreichend. Da die Auswahlregeln einen Übergang der geraden Zustände in den rotationslosen Zustand untersagen, ist die Übergangswahrscheinlichkeit im Prinzip null, weshalb ein eingestelltes Verhältnis von *para* zu *ortho* über Wochen stabil ist. Stattdessen muss die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts durch einen Katalysator (z.B. Aktivkohle) beschleunigt werden.[66, 71–74]

Um spätere Berechnungen zu vereinfachen wird reiner Parawasserstoff angenommen, d.h. alle Moleküle sind im Zustand $(\alpha\beta - \beta\alpha)/\sqrt{2}$. Verbleibender Orthowasserstoff im Gemisch kann in den berechneten Spektren durch einen Vorfaktor

$$\chi = p_{para} - p_{ortho}/3 \quad (2.77)$$

berücksichtigt werden, wobei p_{para} und p_{ortho} die relativen Anteile im Gemisch repräsentieren. Der initiale Dichteoperator für reinen $para$ -H₂ in der Basis der beiden Spins I und S ergibt sich mit $\psi = (\alpha\beta - \beta\alpha)/\sqrt{2}$ aus (2.41).[65]

$$\hat{\rho}_{para} = \frac{1}{2} |\alpha\beta - \beta\alpha\rangle \langle\alpha\beta - \beta\alpha| = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} = \frac{1}{4} \hat{1} - \hat{I}\hat{S} \quad (2.78)$$

Analog zu 2.2.5 wird ab sofort wieder die reduzierte Form des Dichteoperators verwendet.

$$\hat{\rho}_{para} = \hat{I}\hat{S} = \hat{I}_x\hat{S}_x + \hat{I}_y\hat{S}_y + \hat{I}_z\hat{S}_z \quad (2.79)$$

2.3.2 Der PHIP-Effekt

Bereits in den frühen 1980er Jahren wurden verstärkte Antiphasensignale in den Produkten verschiedener homogener Hydrierungen beobachtet, die stärker wurden, je länger die Probe im Vorfeld unter Wasserstoffatmosphäre und gekühlt gelagert wurde.[65] Unabhängig wurde 1986 der PASADENA-Effekt (Parahydrogen And Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment) zur Signalverstärkung durch Hydrierung mit angereicherter Parawasserstoff theoretisch beschrieben und kurz darauf experimentell bestätigt.[28, 29, 31, 32, 75]

Heute steht PASADENA in der Regel für die Hydrierung mit $para$ -H₂ im Hochfeld, während die Hydrierung im Nullfeld bzw. schwachen Erdmagnetfeld mit nachfolgendem adiabatischen Transport ins Messfeld ALTADENA (Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Net Alignment) genannt wird.[30] Beide Versuchsführungen basieren auf einer paarweisen Addition von $para$ -H₂ an eine ungesättigte organische Vorstufe (Abb. 2.8), bei der die magnetische Äquivalenz der beiden Protonen unter Beibehaltung der Spinkorrelation aufgehoben wird und der NMR-inaktive Singlettzustand (S=0), durch Änderung der relativen Phase, mit dem detektierbaren Triplettzustand T₀ mischt.[16] Neben diesen beiden Versuchsführungen wurde in den letzten Jahren das



Abbildung 2.8: PHIP durch Addition von $para$ -H₂ an eine ungesättigte organische Vorstufe. Durch den Symmetriebruch (R_{1,2} sind beliebige, jedoch verschiedene Reste) wird die magnetische Äquivalenz der Protonen aufgehoben. Vgl. [28, 32]

SABRE-Verfahren (Signal Amplification By Reversible Exchange) etabliert, das PHIP ohne feste Wasserstoffeinbringung in ein Substrat realisiert, ergo die Notwendigkeit einer adäquaten ungesättigten Vorstufe für ausgewählte Systeme eliminiert.[40]

Die, im Vergleich zur Boltzmann-Besetzung hohen erzielbaren Polarisierungen in PHIP-Experimenten ergeben sich aus der selektiven Besetzung bestimmter Energieniveaus, die

die Gesamtheit **aller** gebildeten Moleküle betrifft. Somit werden Populationsunterschiede generiert, die nicht länger im unteren ppm-Bereich liegen, sondern vielmehr in der Größenordnung von Prozenten.[65]

2.3.3 PASADENA

In PASADENA-Experimenten erfolgt die paarweise Addition von *para*-H₂ im Hochfeld, d.h. das A₂-System wird direkt in ein AX-Spinsystem umgewandelt. Der Singlettzustand $(\alpha\beta - \beta\alpha)/\sqrt{2}$ wird dabei in die neuen Zustände des schwach gekoppelten Zweispinsystems, $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$ und $\beta\beta$ projiziert.[76] Mit der Wahrscheinlichkeit für den Übergang des Singlettzustandes in einen der neuen Zustände $p(\psi_{neu,i}) = \left| \langle \psi_{neu,i} | (\alpha\beta - \beta\alpha)/\sqrt{2} \rangle \right|^2$, folgt, dass $\alpha\alpha$ und $\beta\beta$ nicht besetzt werden und die Projektion in $\alpha\beta$ und $\beta\alpha$ gleich wahrscheinlich ist.[65] Die finale Besetzung nach der Hydrierung in einem PASADENA-Experiment ist in Abbildung 2.9 skizziert und wird durch folgenden Dichteoperator be-

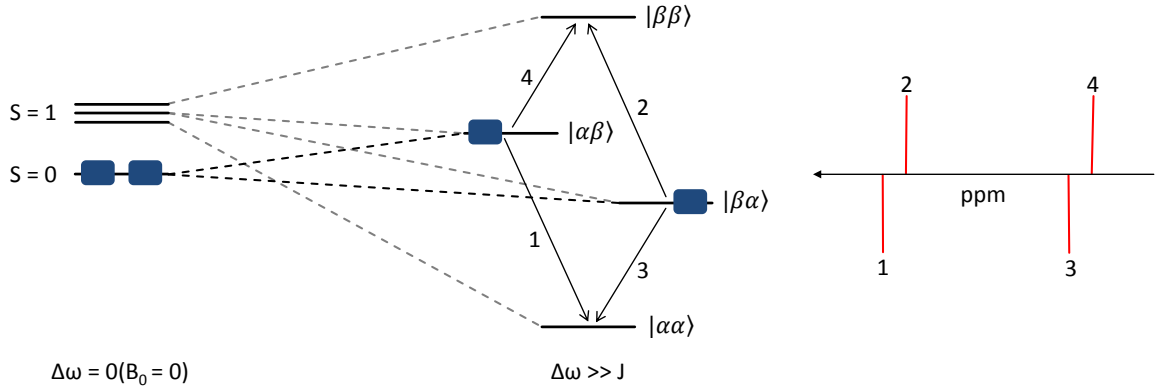


Abbildung 2.9: Skizzierte Energieschemata und Populationen des Zweispinsystems von reinem *para*-H₂ und nach dem Transfer in ein AX-System, welches durch modifizierte Übergänge ein typisches NMR-Spektrum erzeugt. Vgl. [33, 35]

schrieben [65]:

$$\hat{\rho}_{\text{pasa}} = |\alpha\beta\rangle \langle\alpha\beta| + |\beta\alpha\rangle \langle\beta\alpha| = \hat{I}_z \hat{S}_z \quad (2.80)$$

Auf diesen wird nun ein Puls mit Flipwinkel θ angewandt.[62, S.28][77]

$$\hat{\rho}_{\text{pasa}} \xrightarrow{-\theta \hat{I}_x - \theta \hat{S}_x} \hat{I}_z \hat{S}_z \cos^2 \theta + \cos \theta \sin \theta (\hat{I}_z \hat{S}_y + \hat{I}_y \hat{S}_z) + \hat{I}_y \hat{S}_y \sin^2 \theta \quad (2.81)$$

Dieser Dichteoperator entwickelt sich analog zu 2.2.7 unter dem Hamiltonoperator des schwach gekoppelten Zweispinsystems und wird dann analog zu (2.73) detektiert. Dabei liefert lediglich der mittlere Term einen Beitrag, während die beiden äußeren Null- und Zweiquantenübergängen entsprechen.[65, 77] Unter Vernachlässigung der Phase und der Vorfaktoren folgt:

$$\begin{aligned} M_{xy}(t) &\propto e^{-i\omega_{IS}t} (e^{2i\omega_{IS}t} - 1) (e^{i\omega_I t} + e^{i\omega_S t}) \sin 2\theta \\ &\propto \cos \theta \sin \theta (e^{i(\omega_I + \omega_{IS})t} + e^{i(\omega_S + \omega_{IS})t} - e^{i(\omega_I - \omega_{IS})t} - e^{i(\omega_S - \omega_{IS})t}). \end{aligned} \quad (2.82)$$

Dies entspricht, wie in Abbildung 2.9 dargestellt, zwei Antiphasen-Dubletts bei $\omega_I \pm \omega_{IS}$ und bei $\omega_S \pm \omega_{IS}$. [65] Aus (2.82) lässt sich zudem direkt ableiten, dass das maximale Signal in PASADENA-Experimenten im Gegensatz zu Experimenten mit thermischer Polarisation nicht durch einen 90° -, sondern einen 45° -Puls (für die beiden ^1H) generiert wird.

2.3.4 ALTADENA

Erfolgt die paarweise Addition von *para*- H_2 im Nullfeld bzw. schwachen Erd- oder Streumagnetfeld, so spricht man von einem ALTADENA-Experiment. Die Zustände im Hydrierprodukt entsprechen somit denen eines stark gekoppelten Zweispinsystems. [65] Im Nullfeld mit $|\omega_I - \omega_S| = 0$ entsprechen die Produktzustände des Zweispinsystems immer noch einem Singlett- und dem dreifach entarteten Tripletzustand, so dass während der Hydrierung mit reinem Parawasserstoff ausschließlich Ersterer besetzt wird. Die Änderung

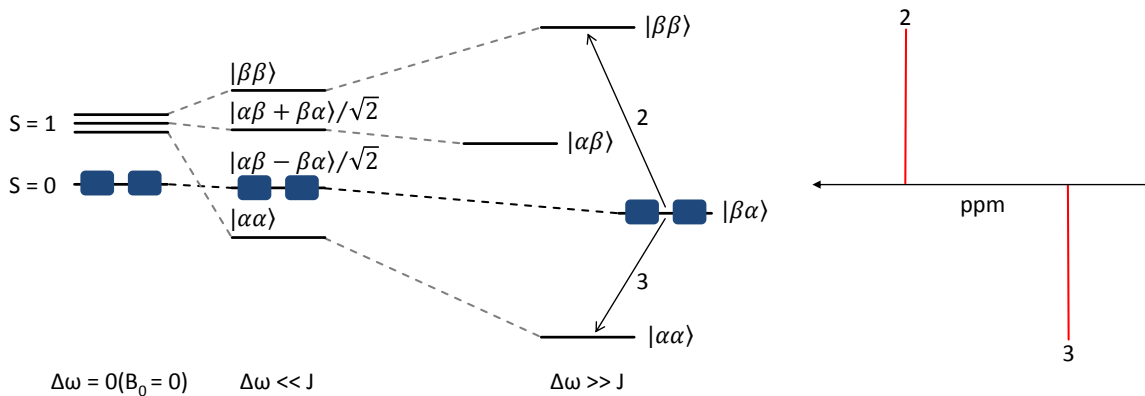


Abbildung 2.10: Skizzierte Energieschemata und Populationen des Zweispinsystems unter ALTADENA-Bedingungen, welche zu einem typischen Signalmuster im NMR-Spektrum führen. Vgl. [30, 33, 35]

dieser Eigenzustände im schwachen Erd- oder Streumagnetfeld mit $|\omega_I - \omega_S| \ll \omega_{IS}$ ist nur geringfügig, so dass auch hier während der Hydrierung das Niveau mit Singlettcharakter stark bevorzugt besetzt wird. [30] Nach der Hydrierung wird die Probe adiabatisch in das starke Detektionsfeld überführt. Dabei werden, wie in Abbildung 2.10 gezeigt, die beschriebenen Zustände kontinuierlich in die des schwach gekoppelten Zweispinsystems überführt, was zu einer exklusiven Besetzung entweder von $\alpha\beta$ oder $\beta\alpha$ führt. Welcher der Zustände mit dem anfänglichen Singlettzustand korrespondiert, hängt von den Parametern des Spinsystems im Hochfeld ab und führt auf folgenden Dichteoperator

$$\hat{\rho}_{\text{alta}} = \hat{I}_z \hat{S}_z \pm \frac{1}{2} (\hat{I}_z - \hat{S}_z), \quad (2.83)$$

wobei $(\omega_I - \omega_S)\omega_{IS} < 0$ mit Plus und $(\omega_I - \omega_S)\omega_{IS} > 0$ mit Minus einhergehen.[30] Auf diesen Operator wird wieder ein Puls mit Flipwinkel θ angewandt.

$$\begin{aligned} \hat{\rho}_{\text{alta}} \xrightarrow{-\theta \hat{I}_x - \theta \hat{S}_x} & \hat{I}_z \hat{S}_z \cos^2 \theta + \cos \theta \sin \theta (\hat{I}_z \hat{S}_y + \hat{I}_y \hat{S}_z) + \hat{I}_y \hat{S}_y \sin^2 \theta \\ & \pm \frac{1}{2} (\cos \theta (\hat{I}_z - \hat{S}_z) + \sin \theta (\hat{I}_y - \hat{S}_y)) \end{aligned} \quad (2.84)$$

Bei der Entwicklung im Hochfeld und der Detektion liefern nur $(\hat{I}_z \hat{S}_y + \hat{I}_y \hat{S}_z)$ und $(\hat{I}_y - \hat{S}_y)$ einen Beitrag zum Signal.

$$\begin{aligned} M_{xy}(t) & \propto e^{-i\omega_{IS}t} \sin \theta \cos \theta (e^{2i\omega_{IS}t} - 1) (e^{i\omega_I t} + e^{i\omega_S t}) \\ & \quad \pm e^{-i\omega_{IS}t} \sin \theta (e^{2i\omega_{IS}t} + 1) (e^{i\omega_I t} - e^{i\omega_S t}) \\ & \propto \cos \theta \sin \theta (e^{i(\omega_I + \omega_{IS})t} + e^{i(\omega_S + \omega_{IS})t} - e^{i(\omega_I - \omega_{IS})t} - e^{i(\omega_S - \omega_{IS})t}) \\ & \quad \pm \sin \theta (e^{i(\omega_I + \omega_{IS})t} + e^{i(\omega_I - \omega_{IS})t} - e^{i(\omega_S + \omega_{IS})t} - e^{i(\omega_S - \omega_{IS})t}) \end{aligned} \quad (2.85)$$

Somit ist das Signalmuster abhängig vom gewählten Flipwinkel. Bei kleinen Winkeln ($\cos \theta \approx 1$) resultieren zwei Signale mit entgegengesetztem Vorzeichen, wie in Abbildung 2.10, da sich die beiden anderen Signale nach (2.85) auslöschen. Bei einer 90°-Anregung hingegen entfällt der erste Term in (2.85), was zu zwei Inphasen-Dubletts mit unterschiedlichem Vorzeichen führt.[65]

Der Vollständigkeit halber muss klargestellt werden, dass der eingeführte Startdichtoperator auf einer vereinfachten Betrachtung der Populationen basiert, die bei der Beschreibung des ALTADENA-Effektes gebräuchlich ist.[30] Detailliertere Herleitungen des nach dem adiabatischen Transport vorliegendem Dichtoperators mittels einer Betrachtung der Übergangswahrscheinlichkeiten zeigen, dass dieser nicht nur von dem Vorzeichen der skalaren Kopplung, sondern zusätzlich stark vom Verhältnis der Kopplung zur chemischen Verschiebung respektive vom Magnetfeld abhängt. In der Folge kommt es zu einer, durch Singlett-Triplett-Mixing gewichteten Besetzung von $\alpha\beta$ und $\beta\alpha$. [76, 78] Dennoch demonstriert die vereinfachte Betrachtung den Effekt für die Hydrierung im Bereich starker Kopplung recht gut.[76]

2.3.5 Transfer der Polarisation

Bisher wurden die beiden Protonen des addierten Parawasserstoffs als Zweispinsystem behandelt. Im Produkt sind in der Regel jedoch noch andere Protonen oder auch Heterokerne vorhanden, auf die die Polarisation über verschiedene Wege übertragen werden kann. Da die Transfermechanismen und -techniken im Detail sehr komplex sind, beschränken sich die Beschreibungen hier auf wesentliche Aspekte. Für ausführlichere Betrachtungen sei insbesondere auf [76] verwiesen. Hier wird zwischen Verfahren unterschieden, die die Entwicklung des Spinsystems unter statischen und adiabatisch oder diabatisch modulierten Magnetfeldern nutzen und solchen, die geeignete Pulssequenzen verwenden.[76]

Transfer durch skalare Kopplung unter adiabatischen Bedingungen

Nach der *para*-H₂-Addition sind die Zustände der beiden Protonen⁵ skalar mit den Zuständen anderer, NMR-aktiver Spins im Molekül gekoppelt, wodurch es zur Verteilung der Polarisation kommt.[76] Da sich das Spinsystem bei der Anlagerung erweitert, muss der Dichteoperator ebenfalls um die entsprechenden Spindichtematrizen (2.65) ergänzt werden.[79, 80] Der neue Dichteoperator entwickelt sich dann unter dem entsprechenden Hamiltonoperator nach (2.48). Dabei oszilliert die Polarisation zunächst zwischen den einzelnen Niveaus in Abhängigkeit von dem Verhältnis zwischen chemischen Verschiebungen und skalaren Kopplungen der Spins untereinander. Durch die kontinuierliche Bildung der Polarisation während der Präparationszeit werden diese Oszillationen gedämpft und es stellt sich unter Vernachlässigung der Relaxation eine finale Polarisation, d.h. ein finaler Dichteoperator ein, der analog zu den vorherigen Betrachtungen durch einen Puls detektiert werden kann.[64, 76, 79]

Wie der finale Dichteoperator aussieht, hängt dabei nicht nur von der Größe der Kopplungskonstanten zwischen den Spins ab, sondern auch von der Relation zu deren chemischen Verschiebungen. Somit wird die Verteilung der Polarisation vom jeweiligen Spinsystem und (teilweise sehr) stark von der Feldstärke des umgebenden Magnetfeldes während der Hydrierung beeinflusst.[76, 79] Durch z.B. Hydrierung im Bereich starker oder schwacher Kopplung oder adäquate Feldvariationen während der Hydrierung kann der Transfer auf Homo- und Heterokerne demnach modifiziert werden.

Vieth et al. haben den Einfluss von Feldvariationen während der Hydrierung und dem Probentransport ins Detektionsfeld genauer untersucht.[64, 79] Dabei wurde gezeigt, dass Feldvariationen als adiabatisch einzustufen sind, solange die Transferzeiten größer als $1/J_{ij}$, also größer als die reziproken Kopplungskonstanten im Spinsystem sind.[76] Außerdem können Bereiche von sogenannten Level-Anticrossings zum Austausch von Polarisation führen und den adiabatischen Transfer stören.[64, 76, 79] Des Weiteren wird der Polarisationstransfer zwischen nicht direkt skalar gekoppelten Spins über sogenannte Spacer-Spins beschrieben. Dieser Prozess ist besonders effizient im Bereich starker Kopplung(en), d.h. bei entsprechend niedrigen Feldstärken.[79, 81]

Diabatische Feldmodulation

Im vorherigen Abschnitt wurde der Polarisationstransfer in statischen und adiabatisch veränderten Feldern beschrieben. Wird das Feld abrupt verändert („sudden drop“), wird dem Spinsystem nicht genügend Zeit gegeben, sich entsprechend dem sich verändernden Hamiltonoperator nach (2.48) zu entwickeln. Dies geschieht z.B. bei dem diabatischen Transport der hyperpolarisierten Probe in das hohe Magnetfeld des Spektrometers / Tomographen. In diesem Fall wird die bestehende Dichtematrix ρ in die Eigenzustände des Hochfeldes (hf) projiziert und ergeben veränderte Elemente in der neuen Dichtematrix ρ' . [79, 82]

$$\rho'_{ij} = \sum_{k,l} \langle i_{hf} | k \rangle \langle l | j_{hf} \rangle \rho_{kl} \quad (2.86)$$

⁵Etwas genauer gesagt koppeln die bei der Hydrierung entstehenden Nullquantenkohärenzen der Protonen mit den übrigen Zuständen.[79]

Ein zweites Beispiel ist die schnelle Abschirmung des äußeren Feldes (im Idealfall auf ein Nullfeld) nach der Hydrierung mit anschließendem adiabatischen Transport in das Messfeld. Dieses, in der Literatur als *diabatic field cycling* (FC) beschriebene Verfahren, führt durch den diabatischen Wechsel in ein stark gekoppeltes Spinsystem zu einer hohen Nettopolarisation auch auf den Heterokernen im Hydrierprodukt.[27, 68] Da FC den heteronuklearen Polarisationstransfer begünstigt, wird es verwendet, um aus der PHIP eine Nettopolarisation auf z.B. ^{13}C oder ^{19}F zu erzeugen und diese in NMR- und MRT-Experimenten auszunutzen.[37, 83]

Polarisationstransfer mit speziellen Pulssequenzen

Auch wenn der Polarisationstransfer durch RF-Einstrahlung in der vorgelegten Arbeit nicht zur Anwendung kommt, werden hier die bekannten Konzepte der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die Mehrheit der publizierten Ansätze basieren auf der INEPT-Sequenz⁶ zum Transfer von thermischer Polarisation sensitiver Kerne auf insensitive Heterokerne.[76, 84] Als Beispiele für diese Polarisationstransfersequenzen seien INEPT, INEPT⁺, DEPT, DEPT⁺(+), PH-INEPT⁽⁺⁾, die im Hochfeld eingesetzt werden, sowie die Sequenzen von Goldman, Kadlecik und Cai, die bei niedrigen Feldstärken verwendet werden, aufgelistet.[84–89] Mit Bezug auf die erzielbaren Polarisationen auf den Zielkernen sind die Verfahren den oben beschriebenen deutlich überlegen. Für eine qualitative Untersuchung möglicher PHIP-basierter Kontrastmittel müssten die Verfahren jedoch individuell optimiert werden, weshalb für die Evaluation der verschiedenen Substanzklassen lediglich die zuvor eingeführten Transfermechanismen genutzt wurden.

2.3.6 SABRE

Nach der Einführung des Polarisationstrfers soll nun das dritte PHIP-Protokoll, das neben PASADENA und ALTADENA etabliert ist, kurz eingeführt werden.[16] SABRE generiert die Polarisation im Zielmolekül ohne den Parawasserstoff in einer chemischen Additionsreaktion zu übertragen. Stattdessen wird ausgenutzt, dass der gebildete Komplex aus Metallion, Ligand, Zielsubstrat und Parawasserstoff für die Dauer seines Bestehens ein gekoppeltes Spinsystem darstellt.[40, 90] Innerhalb dieses komplexen Spinsystems wird der Polarisationstransfer zwischen dem *para*-H₂ und den Spins im Molekül dann wiederum durch die J-Kopplungen und die Entwicklung unter der chemischen Verschiebung induziert. Dabei sollte der Ligandenaustausch hinreichend langsam sein, um den Polarisationstransfer zu ermöglichen, aber auch schnell genug, damit die Polarisation im freien Zielsubstrat vorliegt.[16, 91] Eine theoretische Beschreibung des Effekts für vier Spins, die sich auf die Entwicklung unter der chemischen Verschiebung und die skalare Kopplung beschränkt, ist in [76, 90] detailliert gegeben. In den publizierten experimentellen Realisierungen von SABRE wurden bisher ausschließlich auf Iridium basierende Übergangsmetallkatalysatoren verwendet. Außerdem konnte mit SABRE bis dato nur die Polarisation von stickstoffhaltigen Verbindungen realisiert werden. Die veröffentlichten, erfolgreich hyperpolarisierten Substanzen umfassen kleine Ringverbindungen (Pyridin,

⁶Inensitive Nuclei Enhancement by Polarisation Transfer

Nikotin, etc.), Aminosäuren (Hystidin, Glycin, etc.) und kleine Peptide (GlyGly, ProHis-Leu). Dabei wurden verstärkte ^1H -, aber auch ^{13}C -, ^{19}F und ^{15}N -Signale in Hoch- bzw. Tieffeld-NMR-Spektren detektiert und signalverstärkte ^1H -Bilder aufgenommen.[40, 92–94]

3 Material und Methoden

3.1 Apparativer Aufbau

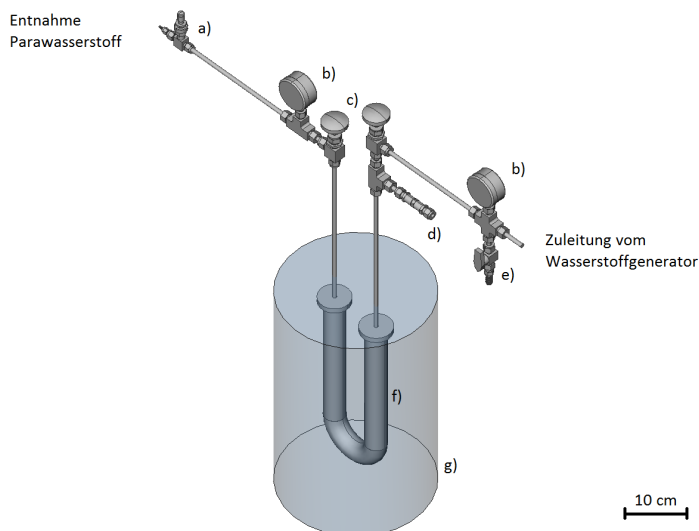
3.1.1 Mobile Parawasserstoffanlage

Der Wasserstoff wird durch einen Wasserstoffgenerator HOGEN[®] GC 600 der Firma Proton[®] hergestellt. Dieser generiert durch die elektrolytische Spaltung von deionisiertem H₂O bis zu 0,6 cm³/min hochreinen Wasserstoff (99.9999 %) und kann Überdrücke von 3 - 13.8 bar bereitstellen.[95] Die bedarfsorientierte Produktion von Wasserstoff mit einem Generator vermeidet Konflikte mit Sicherheitsbestimmungen zur Wasserstoffbevorratung in klinischen Gebäuden und stellt gleichzeitig eine ortsunabhängige und somit mobile Versorgung mit Wasserstoff sicher.

Die Anreicherung von *para*-H₂ erfolgt, wie in 2.3.1 beschrieben, bei tiefen Temperaturen. Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wird im Gemisch lediglich ein Anteil von etwa 50 % angestrebt, der bereits bei Temperaturen flüssigen Stickstoffs erreicht wird. Somit kann



(a) Aufnahme des Aufbaus mit dem Wasserstoffgenerator (rechts), dem U-Rohr (links) und dem Dewar (unten im Laborwagen) für den verflüssigten Stickstoff.



(b) Detailzeichnung: a) Dosierventil zur Einleitung des Parawasserstoffs in die Probe, b) Manometer, c) Absperrventile für Wartung des U-Rohrs, d) Sicherheitsventil gegen kritische Überdrücke bei isochorer Erwärmung, e) Wartungsventil, f) mit Aktivkohle gefülltes U-Rohr, g) Dewar.

Abbildung 3.1: Aufbau der mobilen Parawasserstoffanlage.

die Anreicherung in einem Aufbau nach [35, 65] erfolgen, der in Abbildung 3.1 dargestellt ist. Der Kern der Anreicherungsanlage ist ein, mit Aktivkohle (Sigma-Aldrich[®], CAS: 64365-11-3) gefülltes U-Rohr, das für die Anreicherung in ein Dewar mit flüssigem Stickstoff gestellt wird.

Bei Inbetriebnahme der Anlage vergeht etwa eine Stunde, bis der Wasserstoffgenerator einen Systemdruck von ca. 7 bar erreicht hat, da die isochore Temperaturerniedrigung des Wasserstoffs im U-Rohr von Raumtemperatur auf etwa 77 K zunächst zu einem starken Druckabfall führt. Nach Erreichen des Systemsolldrucks kann entsprechend der Produktionsrate des Wasserstoffgenerators der angereicherte Wasserstoff am Entnahmeventil abgeleitet werden. Dafür stehen sowohl eine Leitung mit Luer-Lock Anschluss für die Verbindung mit einer Kanüle als auch eine Leitung mit Swagelok[®]-Adapter für Hochdruck-NMR-Röhrchen zur Verfügung.

3.1.2 Verwendete MR-Instrumente und Zubehör

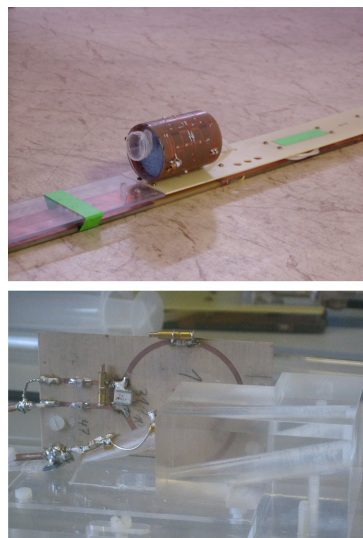
Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden an einem Bruker Ultrashield[™] 300 WB Magneten (7 T) mit einer AVANCE III[™] Konsole durchgeführt (Abbildung 3.2a).¹ Der



(a) NMR-Spektrometer WB 300.



(b) Kleintiertomograph 47/20.



(c) Spulen für $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ (oben) und $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (unten).

Abbildung 3.2: Übersicht der verwendeten Messapparaturen.

verwendete Probenkopf ist ein sondergefertiger BBO-Breitband-Probenkopf für 10mm-NMR-Röhrchen, dessen ^1H -Spule auch auf ^{19}F abstimbar ist. Des Weiteren wurde die Einstellungen des Probenlifts² derart verändert, dass die Probe nach dessen Deaktivierung innerhalb von ca. 2,5 s die Messposition erreicht.

¹Standort: Institut für Biometrie und medizinische Informatik, Magdeburg

²Luftstrom zum Hinauf- und Herabfahren der Probe in der vertikalen Bohrung des Magneten.

Die Bildgebungsexperimente wurden an einem Bruker BioSpec 47/20 Kleintiertomographen (4,7 T) realisiert (Abbildung 3.2b).³ Als Sende-/Empfangsspulen wurden, je nach zu messendem Kern, entweder eine kommerzielle, auf ^1H oder ^{19}F abstimmbare Kleintier-spule DSI-1139 von Doty Scientific oder eine institutsintern angefertigte ^{13}C Spule mit optimiertem Füllfaktor für 10 mm-NMR-Röhrchen (Abbildung 3.2c) verwendet. Für die Experimente wurden ausschließlich 10 mm Schraubdeckelröhrchen des Typs 513-7TRA-7 mit einer Länge von ca. 17,8 cm des Herstellers Wilmad-LabGlass verwendet. Wie in Abbildung 3.3 eingezeichnet, können diese Röhrchen sowohl mit einer geschlossenen, als auch mit einer offenen Kappe und einem entsprechenden Septum verschlossen werden. In den PHIP-Experimenten wurden immer PTFE/Silikon Septen eingesetzt. Diese

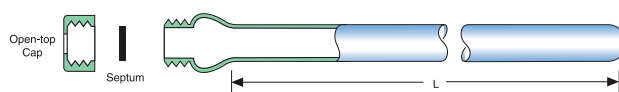


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der verwendeten Wilmad Schraubdeckelröhrchen mit Septum aus [96].

erlauben die Einleitung von Parawasserstoff mit einer Kanüle in das Probenröhrchen und verschließen es danach wieder.[96]

3.1.3 Sonstige Laborgeräte und Aufbauten

Flüssigkeiten, wie Lösungsmittel und viele Ausgangsverbindungen wurden mit handelsüblichen Einwegkanülen und -spritzen adäquater Volumina (1 ml, 3 ml, etc.) abgemessen und in das NMR-Röhrchen gegeben. Feste Ausgangssubstanzen wurden mittels einer Kern[®] ABT 120-4M Analysewaage eingewogen.

Die Entgasung der Proben wurden unter Argonatmosphäre in einem Ultraschallbad Bandelin Sonorex TK 52 durchgeführt.

Bei einigen Versuchen wurde zudem der pH-Wert der Probe zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen oder gezielt eingestellt. Für die pH-Messung wurde ein FG2 FiveGo[™] pH-Meter von Mettler-Toledo verwendet.

Für die Versuche mit FC wurde ein doppelwandiger Zylinder aus Mu-Metall zur Abschirmung des Erdmagnetfeldes (unter $1\ \mu\text{T}$) verwendet, der als Sonderanfertigung vom LIN bereitgestellt wurde. Die Abmessungen des äußeren und des inneren Zylinders sind $\varnothing_i = 150\ \text{mm}$, $h_i = 300\ \text{mm}$ und $\varnothing_a = 180\ \text{mm}$, $h_a = 360\ \text{mm}$ bei einer Wandstärke von jeweils 1 mm.

3.2 Substanzen

Die eingesetzten Chemikalien wurden bei Sigma[®], ABCR[®], Santa Cruz Biotechnology[®], MP Biomedicals[®], Merck[®], Tocris Bioscience[®], euriso-top[®] und der Deutero GmbH bezogen. Die Reinheit der erworbenen Substanzen war stets größer als 90 %, aber in der Regel

³Standort: Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg

mindestens 99% und es erfolgten keine weiteren Aufreinigungsschritte. Als Lösungsmittel für die untersuchten Systeme wurden je nach Löslichkeit der Substanzen Aceton, Aceton-d₆, Methanol-d₄, Ethanol, Ethanol-d₆, Chloroform-d₁, Wasser und deuteriertes Wasser genutzt um die homogene Hydrierung der Edukte zu realisieren.

3.2.1 Katalysatorsysteme

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Fragestellung insgesamt drei verschiedene, auf Rhodium basierende Katalysatoren eingesetzt. Diese werden zur Übersichtlichkeit wie folgt als Katalysator 1, 2 und 3 eingeführt.

Katalysator 1

[1,4-Bis(diphenylphosphino)-butan](1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)tetrafluorborat (Abbildung 3.4a) ist ein erprobter Katalysator für Hydrierungen in Aceton.[26, 65] Dieser ist in Ethanol, Methanol, Chloroform und entsprechenden Gemischen löslich. In dieser Arbeit wurde Katalysator 1 vor allem in Aceton teilweise aber auch in den anderen genannten Lösungsmitteln verwendet. Der Katalysator liegt in Form eines orangefarbenen Pulvers vor und wurde in katalytischen Mengen eingesetzt.

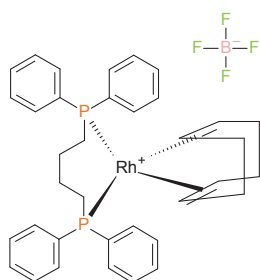
Katalysator 2

Das Hydrat des Natriumsalzes des Chlorotris[(3,3',3''-phosphinidin-tris(benzolsulfonat))-rhodium(I)-Komplexes (Abbildung 3.4b) ist ein kommerziell erhältlicher und wasserlöslicher Rhodiumkatalysator. Des Weiteren konnte er in Alkoholen und Chloroform eingesetzt werden. Er liegt in violetter kristalliner Form vor, färbt die Lösung jedoch gelblich. Der Katalysator hat nicht in allen Untersuchungen zufriedenstellende Signalverstärkungen geliefert, weshalb Katalysator 3 als effizientere Alternative in die Experimente aufgenommen wurde.

Katalysator 3

[1,4-Bis(phenyl-3-propansulfonsäure)phosphino-butan](2,5-norbornadien)-rhodium(I)tetrafluorborat (Abbildung 3.4c) wurde als wasserlöslicher Katalysator bereits in anderen Publikationen beschrieben und erfolgreich in PHIP-Experimenten verwendet. Die Darstellung des Katalysators wurde in Anlehnung an [38, 97] durchgeführt.

Dazu wurden 0,15 g Bis(norbornadien)rhodium(I) tetrafluorborat (0,40 mmol) in einem Rundkolben unter Argonatmosphäre durch Rühren bei Raumtemperatur in 5 ml D₂O gelöst. In einem zweiten Rundkolben wurde die 1,05-fache Stoffmenge 1,4-Bis[phenyl-3-propansulfonsäure] phosphatbutan dinatriumsalz in 3 ml D₂O gelöst und dann unter Rühren tropfenweise in den ersten Rundkolben gegeben. Die dadurch hervorgerufene Bildung des neuen Rh(I)-Komplexes führte zu einer rötlichen Verfärbung und Trübung der Lösung, die anschließend für zwei Stunden unter Argonatmosphäre gerührt wurde. Die so präparierte Katalysatorlösung wurde portioniert und tiefgekühlt gelagert.

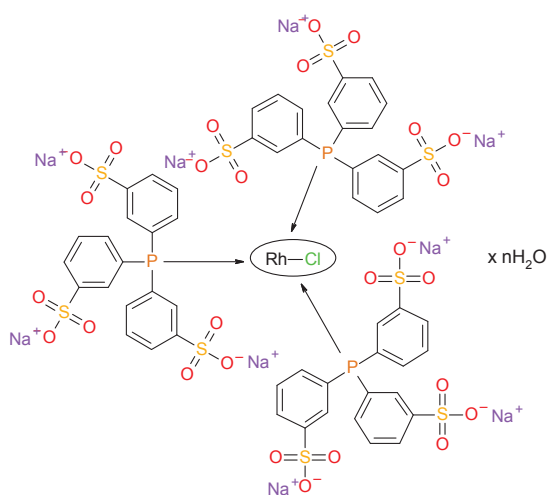


Kurzname: Katalysator 1

CAS-Nr.: 79255-71-3

verwendet in: Aceton / -d₆
Methanol-d₄
Ethanol / -d₆
Chloroform-d₁

(a) [1,4-Bis(diphenylphosphino)-butan](1,5-cyclooctadien)-rhodium(I) tetrafluoroborat

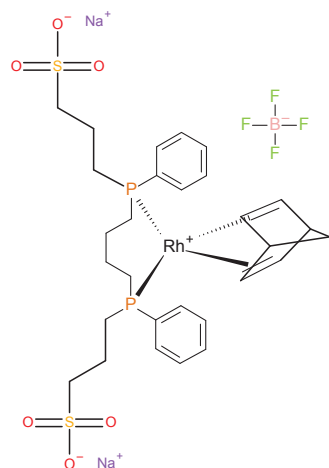


Kurzname: Katalysator 2

CAS-Nr.: 109584-77-2

verwendet in: Wasser
D₂O
Methanol-d₄
Ethanol / -d₆

(b) Chlorotris[(3,3',3''-phosphinidyn-tris(benzensulfonat))-rhodium(I) nonanatriumsalz hydrat



Kurzname: Katalysator 3

verwendet in: Wasser
D₂O

dargestellt nach: [38]
[97]

(c) [1,4-Bis(phenyl-3-propan sulfonsäure)phosphino-butan](2,5-norbornadien)-rhodium(I) tetrafluoroborat

Abbildung 3.4: Übersicht über die eingesetzten rhodiumbasierten Katalysatorsysteme und deren Verwendung in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

3.2.2 Chemikalien für die PHIP-Experimente

Sowohl zur Erzeugung der anvisierten hyperpolarisierten Substanzen mit PHIP als auch zur Validierung des experimentellen Aufbaus durch die Reproduktion bereits publizierter PHIP-Experimente, ist die Verwendung von ungesättigten Vorstufen erforderlich, die im Folgenden aufgeführt sind:

- γ -Acetylen-GABA (4-aminohex-5-insäure)
- (Perfluor-n-hexyl)ethen
- (Perfluor-n-hexyl)ethin
- (Perfluor-n-butyl)ethen
- (Perfluor-n-octyl)ethen
- 3-Fluorphenylacetylen
- 4,4,4-Trifluor-but-2-insäureethylester
- D/L-Propargylglycin
- Phenylacetylen
- Propinsäuremethylester
- trans-4-Aminocrotonsäure (TACA)
- Vinylacetat

3.3 Ablauf der PHIP-Experimente

3.3.1 Vorbereitung der Messung

Für die PHIP-Experimente wurde zunächst der angereicherte Parawasserstoff erzeugt. Dabei wurde durch den Wasserstoffgenerator ein Überdruck von 6 bis 7 bar vorgegeben und in dem Aufbau nach 3.1.1 für etwa ein bis zwei Stunden gekühlt. Während der Anreicherung wurden in der Regel die Proben angesetzt und die Messung vorbereitet.

Beim Ansetzen der Proben wurde das Lösungsmittel in eines der beschriebenen Schraubdeckelröhrchen vorgelegt und entgast. Nach Zugabe des Edukts und des entsprechenden Katalysators wurde die Probe vor dem eigentlichen Experiment in das Spektrometer bzw. den Tomographen überführt und der Shim sowie das Matching und Tuning durchgeführt. Dies stellte sicher, dass die Anpassung und die Feldhomogenität bei der Messung der hyperpolarisierten Probe eine vertretbare Güte aufwies.

Die PHIP-Experimente wurden in der Regel unter ALTADENA-Bedingungen durchgeführt, d.h. das Edukt wurde im Erdmagnetfeld mit *para*-H₂ hydriert. Dazu wurde mit einer Kanüle durch das Septum gestochen und die Argonatmosphäre der Probe durch den angereicherten Wasserstoff bei leicht geöffnetem Schraubdeckel verdrängt. Der finale Überdruck der Wasserstoffatmosphäre im Probenröhrchen, der an dem linken Manometer in Abbildung 3.1 ablesbar ist, betrug 5 bis 6 bar. Die Hydrierung der Probe im Erdmagnetfeld wurde von Experimentator 1 durch kräftiges Schütteln für etwa 10 s betrieben. Bei Versuchsführung mit FC wurde die Probe an diesem Punkt möglichst schnell in den Mu-Metall-Zylinder geführt und anschließend langsam wieder herausgeführt, bei reinen ALTADENA-Versuchen blieb dieser Schritt aus.

Direkt im Anschluss platzierte Experimentator 1 die Probe entweder im Spektrometer

(bei aktiviertem Lift) oder im Tomographen und zeigte dies dem Experimentator 2 an, der schnellstmöglich die Messung initiierte.

3.3.2 Messung

NMR-Spektrometer

Im Fall des NMR-Spektrometers wurde dafür der Lift deaktiviert und die Probe so in die Messposition verbracht. Der Start der Messung erfolgte, nachdem das Lock-Signal der Probe erfasst wurde, was eine weitgehende Abwesenheit von Bläschen und Turbulenzen in der Probe sicherstellte.

Die Aufnahme der ^1H -Spektren erfolgte in einem einfachen NMR-Experiment mit einer Anregung und direkter Aufnahme des FID. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen zu gewährleisten, wurde, wenn nicht anders beschrieben ein 45° -Puls verwendet.[35, S.35] Nach der Aufnahme des Spektrums der hyperpolarisierten Probe, im Folgenden PHIP-Spektrum genannt, wurde die Messung nach hinreichender Wartezeit mit identischen Parametern wiederholt. Dieses Spektrum der Boltzmann-polarisierten Probe, im Folgenden thermisches Spektrum genannt, diente später der Berechnung der Signalverstärkung. Bei der Detektion heteronuklearer Spektren, hier ^{19}F oder ^{13}C , wurden meistens 90° -Anregungspulse verwendet. Das übrige Vorgehen ist analog zu den ^1H -Spektren. Abweichende Vorgehensweisen werden im Ergebnisteil explizit hervorgehoben.

MR-Tomograph

Bei Experimenten am Tomographen wurde die Messung direkt gestartet, da die manuelle Einbringung der Probe in die Messposition bereits länger dauerte als der Transport in das Spektrometer und die Probe somit bereits weitestgehend frei von Bläschen und Turbulenzen war. Grundsätzlich wurden auch bei den Bildgebungsexperimenten jeweils ein PHIP-Bild der hyperpolarisierten Probe und ein thermisches Bild mit identischen Sequenzparametern aufgenommen.

Die Strategie zur Aufnahme von MR-Bildern im Fall hyperpolarisierter Proben muss im Vergleich zur konventionellen Bildgebung, die die Gleichgewichtsmagnetisierung im B_0 -Feld nutzt, angepasst werden. Während sich die Gleichgewichtsmagnetisierung nach einer Anregung wieder einstellt, steht die hohe Polarisation von PHIP nur zu Beginn des Versuchs bereit und regeneriert sich nach einer Anregung nicht wieder bzw. relaxiert auch ohne Anregung in endlicher Zeit auf den thermischen Gleichgewichtswert (siehe qualitative Darstellung in Abbildung 3.5). Um diese Startpolarisation in ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) im Bild zu überführen, muss die Messung möglichst schnell erfolgen. Sinnvollerweise wird der k-Raum nicht wie in Abbildung 2.5 linear gefüllt, sondern von der Mitte ausgehend (sog. *centric encoding*). Im Wesentlichen wurden hier zwei Strategien verfolgt, die Signale für die einzelnen k-Raum-Zeilen zu erzeugen:

1. Die Anregung mit kleinen Pulswinkeln bei kurzem TR für eine partielle Nutzung der hohen Polarisation für jede Zeile, d.h. eine FLASH-Sequenz (Fast Low Angle SHot).

2. Eine einmalige Anregung mit einem 90° -Puls und Aufnahme aller k-Raum-Zeilen durch mehrere Spin-Echos, d.h. eine RARE-Sequenz (Rapid Acquisition with Refocused Echoes) mit einem RARE-Faktor der gleich der Auflösung in Richtung der Phasenkodierung ist.

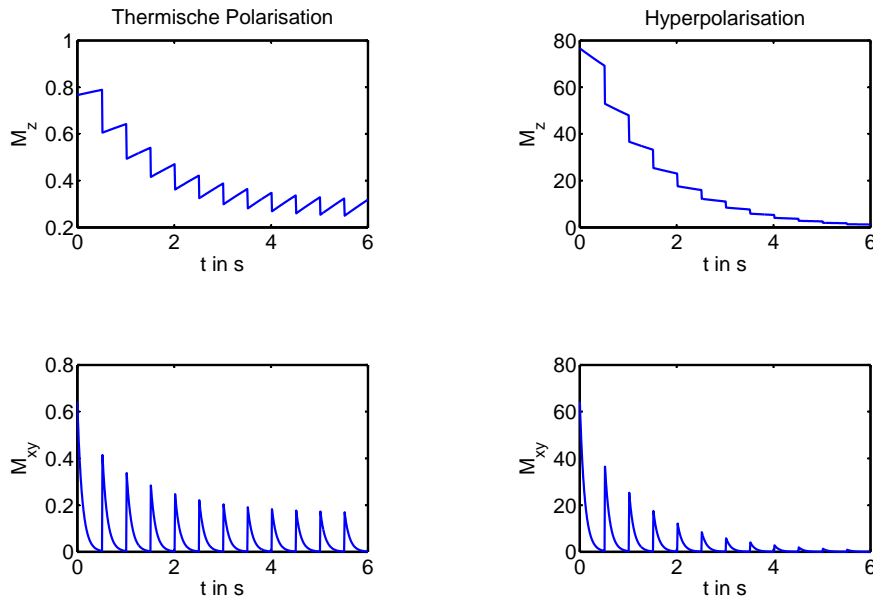


Abbildung 3.5: Qualitative Darstellung der Dynamik von longitudinaler (oben) und transversaler „Magnetisierung“ (unten) bei thermischer Polarisation (links) und HP (rechts) in MR-Experimenten mit periodischer Anregung mit $TR = 0.5$ s, $\theta = 40^\circ$, $T_1 = 5$ s, $T_2 = 0.1$ s nach [98]

Vielversprechende Beschleunigungsmethoden wie z.B. parallele Bildgebung (SENSE, etc.) oder nichtuniforme k-Raum-Aufnahme (Compressed-SENSE, etc.) konnten am verwendeten Tomographen, der über nur einen Empfangskanal verfügt, nicht eingesetzt werden.

Ermittlung der Signalverstärkung

Für die Nachverarbeitung der gemessenen Spektren wurden diese zunächst mit der Software MestReNova 6.2.1 von Mestrelab Research eingelesen, Phase und Basislinie korrigiert und dann zur weiteren Analyse exportiert. Anschließend erfolgte der Import der vorverarbeiteten Daten bzw. die MR Bilder wurden in Matlab[®] 2011b von MathWorks[®]. Die Signalverstärkung (SE) wurde dann aus dem Verhältnis des SNRs der PHIP-Daten und des SNRs der thermischen Daten berechnet.

$$SE = \frac{\text{Signal(PHIP)} \cdot \text{Rauschen(thermisch)}}{\text{Rauschen(PHIP)} \cdot \text{Signal(thermisch)}} \quad (3.1)$$

Dabei wurden i.d.R. Magnitudenspektren genutzt und das Integral unter dem Signal und die Standardabweichung des Rauschens respektive des Spektrums in einem signalfreien Be-

reich verwendet. Die Verwendung der Signalflächen ist angebracht, da die PHIP-Spektren eine etwas schlechtere Auflösung besitzen als die thermischen Spektren. Hierfür sind Bewegungseinflüsse und teilweise Gasblasen oder Schaumbildung verantwortlich, die aus dem Schütteln der Probe resultieren und zum Zeitpunkt der Messung noch nicht vollständig abgeklungen sind.

3.3.3 Messung der longitudinalen Relaxationszeit bei thermischer Polarisation und bei PHIP

Die longitudinale Relaxationszeit ist neben der Relevanz der Substanzen und ihrer Verträglichkeit ein entscheidendes Kriterium für die breite Anwendung von Hyperpolarisationstechniken in biologischen und medizinischen Fragestellung. Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurden daher auch die Relaxationszeiten der Substanzen gemessen, wobei sich die Verfahren für thermisch polarisierte und hyperpolarisierte Proben jedoch unterscheiden.

Thermisch polarisierte Proben - Inversion Recovery

In thermisch polarisierten Proben wird die initiale Gleichgewichtsmagnetisierung durch Relaxation immer wieder hergestellt, weshalb die Probe unter reproduzierten Anfangsbedingungen wiederholt angeregt und gemessen werden kann. Daher kann die Bestimmung von T_1 mit Inversion-Recovery-Experimenten erfolgen. Bei diesen Messungen wird die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 zu Beginn einer Einzelmessung mit einem 180° -Puls invertiert. Die relaxierende longitudinale Magnetisierung wird anschließend mit einem 90° -Puls in die Transversalebene überführt und der FID gemessen. Durch Messungen mit variierender Zeit zwischen Inversionspuls und Auslesepuls, der sogenannten Inversionszeit (TI), wird die Relaxationskurve $M_z(t)$ abgetastet. Werden die Wiederholzeiten zwischen den Einzelexperimenten hinreichend lang, d.h. mindestens $5 \cdot T_1$ und alle Parameter außer TI konstant gewählt, so folgt für die gemessenen Signale:

$$S_{IR} \propto S_0 \left[(\cos(\alpha_I) - 1)e^{-\frac{TI}{T_1}} + 1 \right] \quad \text{und mit } \alpha_I = 180^\circ \quad S_{IR} \propto S_0 \left(1 - 2e^{-TI/T_1} \right), \quad (3.2)$$

wobei α_I der Flipwinkel des Inversionspulses ist. Die TI-Werte werden für eine gleichmäßige Abtastung der Kurve ebenfalls exponentiell verteilt. Durch eine Kurvenanpassung des mathematischen Modells in die Messwerte kann T_1 bestimmt werden.

PHIP-Proben - Look-Locker-Methode

Bei hyperpolarisierten Proben stellt sich die initiale Population nicht wieder ein, sondern zerfällt zur thermischen Gleichgewichtsbesetzung. Da die beschränkte Reproduzierbarkeit von PHIP-Experimenten keine wiederholten Messungen mit identischen Anfangsbedingungen erlaubt, muss die Bestimmung von T_1 in einem Durchgang erfolgen. Unter diesen Kriterien wurde die Messung der longitudinalen Relaxationszeit nach dem Ansatz von Look und Locker durchgeführt. Dieser nutzt eine periodische Folge von Anregungen mit kleinen Flipwinkeln α um den Verlauf der relaxierenden Magnetisierung abzutasten. Die

einzelnen Pulse werden durch die Zeit τ separiert, die kleiner als T_1 und länger als $2 \cdot T_2$ sein sollte, um genügend Messpunkte zu erzeugen und Spin-Echos und stimulierte Echos zu vermeiden.[99, 100] Die so erzeugte Relaxationskurve fällt mit einem verkürzten T_1' ab, da der Relaxationsprozess durch die Anregungen beschleunigt wird. Wurde T_1' durch eine exponentielle Kurvenanpassung ermittelt, kann die korrekte Relaxationszeit T_1 über den Zusammenhang

$$\frac{\tau}{T_1'} = \frac{\tau}{T_1} - \ln(\cos \alpha) \quad (3.3)$$

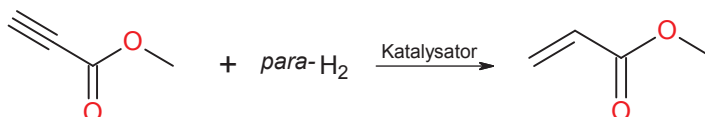
bestimmt werden.[101] Diese Vorgehensweise zur Messung der Relaxation bei hyperpolarisierten Proben wurde kürzlich auch durch andere Arbeitsgruppen publiziert.[102, 103] Für die Implementierung am Spektrometer wurde eine entsprechende pseudo-2D-Sequenz erstellt, die die periodische Anregung sicherstellt und die FIDs aufeinanderfolgend mit identischen Einstellungen aufzeichnet.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Vorversuche

Zur Validierung des experimentellen Aufbaus für die PHIP-Experimente wurden zunächst einige etablierte Systeme (Abbildung 4.1) herangezogen. Auf diese Weise wurde die Anreicherungsanlage auf ihre Funktion geprüft und die PHIP-Methodik im Labor des Instituts etabliert.

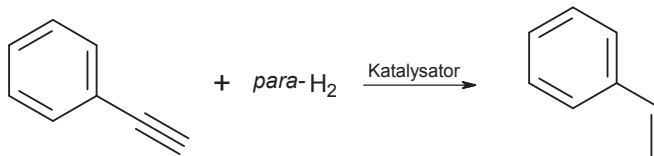
$C_4H_4O_2$
CAS [922-67-8]
M = 84,07 g/mol



$C_4H_6O_2$
CAS [96-33-3]
M = 86,09 g/mol

(a) Hydrierung von Propinsäuremethylester mit Parawasserstoff zu Acrylsäuremethylester.

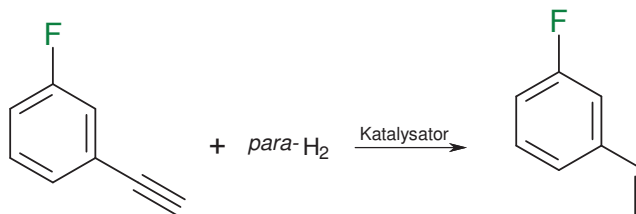
C_8H_6
CAS [536-74-3]
M = 102,14 g/mol



C_8H_8
CAS [100-42-5]
M = 104,15 g/mol

(b) Hydrierung von Phenylacetylen mit Parawasserstoff zu Styrol.

C_8H_5F
CAS [2561-17-3]
M = 120,12 g/mol



C_8H_7F
CAS [350-51-6]
M = 122,14 g/mol

(c) Hydrierung von 3-Fluorphenylacetylen mit Parawasserstoff zu 3-Fluorstyrol.

Abbildung 4.1: Übersicht über die Substanzen, die in den Vorexperimenten untersucht wurden inklusive Summenformel, CAS-Nummer und molarer Masse.

4.1.1 Acrylsäuremethylester

Zur Überprüfung der grundsätzlichen Funktion der gesamten Versuchskette wurde die Hydrierung von Propinsäuremethylester mit *para*-H₂ zu Acrylsäuremethylester (Abbildung 4.1a) untersucht. Acrylsäuremethylester ist dafür als Zielsubstanz gut geeignet, weil die Hydrierung von Propinsäuremethylester erfahrungsgemäß eine gute Umsetzung aufzeigt, die mit hohen Signalverstärkungen im Produkt einhergeht.[104, 105]

Für das Experiment wurde ein Ansatz mit 0,2 ml Propinsäuremethylester in 2,8 ml Aceton-d₆ mit Katalysator 1 verwendet. Das detektierte PHIP-Spektrum in Abbildung 4.2 zeigt

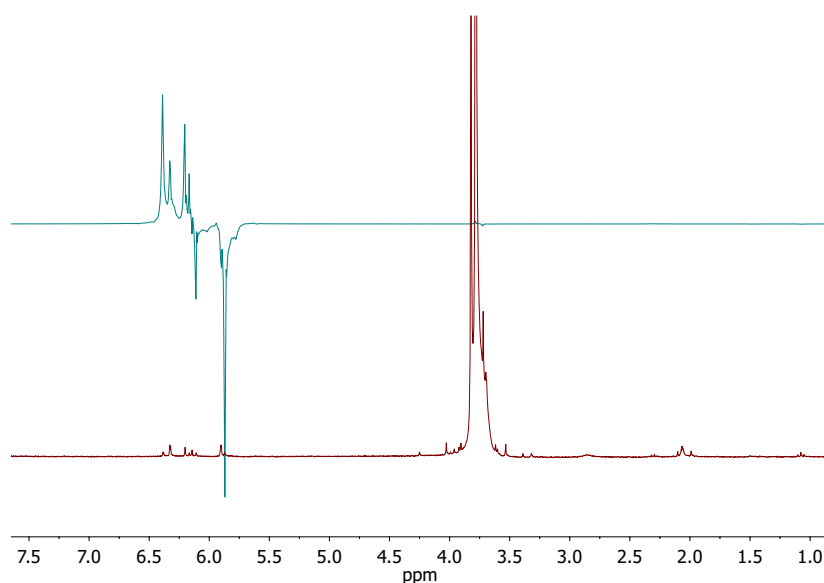


Abbildung 4.2: ¹H-Spektren von hyperpolarisiertem (oben) und thermisch polarisiertem Acrylsäuremethylester (unten).

im Vergleich zum thermischen Spektrum signifikant erhöhte Signale mit den PHIP-typischen Phasenlagen zwischen 5,5 und 6,5 ppm, die der Acrylgruppe zuzuordnen sind und den Ergebnissen in der Literatur qualitativ ähnlich sind. Die errechneten Signalverstärkungen liegen zwischen 100 und 215 und belegen die grundsätzliche Funktion des Gesamtaufbaus. Ein Vergleich zu Literaturwerten ist nicht möglich, da diese dort nicht aufgeführt sind. Bei genauerer Betrachtung ist ein weiteres typisches PHIP-Signalmuster bei 3,75 ppm zu identifizieren, dass der Methylgruppe zuzuordnen ist und auf einen schwachen Transfer der Polarisation über die Sauerstoffatome hinweg hindeutet.

4.1.2 Styrol

Styrol kam als zweites Zielsubstrat in den Vorversuchen zum Einsatz, da es bereits in anderen Arbeiten erfolgreich mit PHIP hyperpolarisiert beziehungsweise als Testsubstanz verwendet wurde und die notwendige Vorstufe Phenylacetylen (Abbildung 4.1b) außerdem kommerziell sehr gut verfügbar ist.[35, 106] Die hier untersuchte Probe wurde mit 0,2 ml Phenylacetylen, 1,8 ml Aceton-d₆ und Katalysator 1 angesetzt und mit Parawasserstoff

hydriert. Das ^1H -Spektrum, das nach der ersten Hydrierung aufgenommen wurde und das thermisch polarisierte Produktspektrum sind in Abbildung 4.3 zu sehen. Durch die

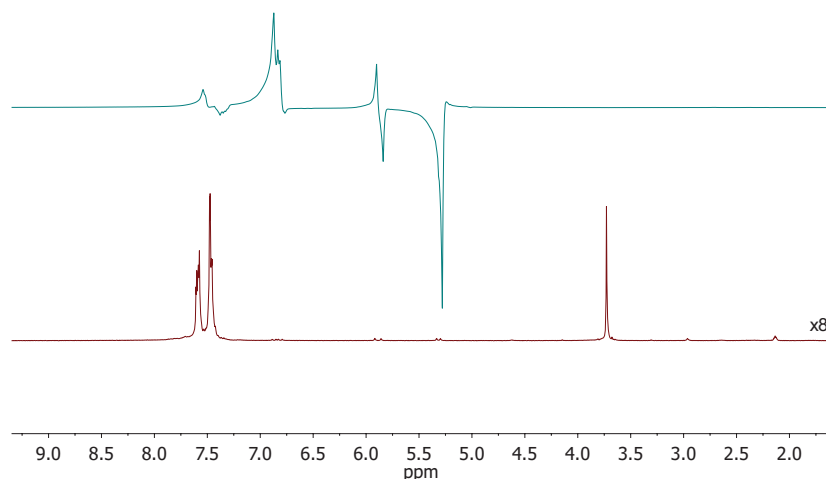
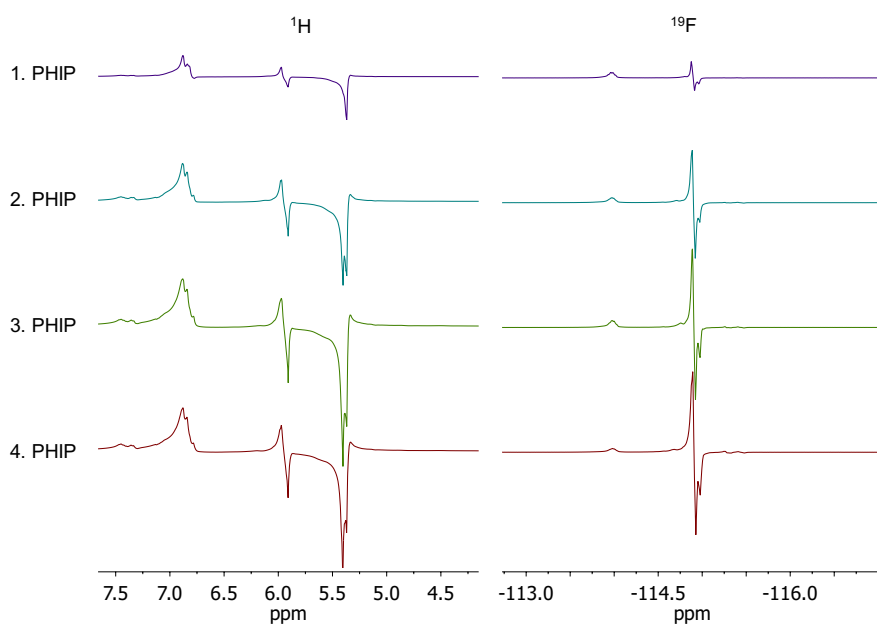


Abbildung 4.3: ^1H -Spektren hyperpolarisierten (oben) und thermisch polarisierten Styrols (unten).

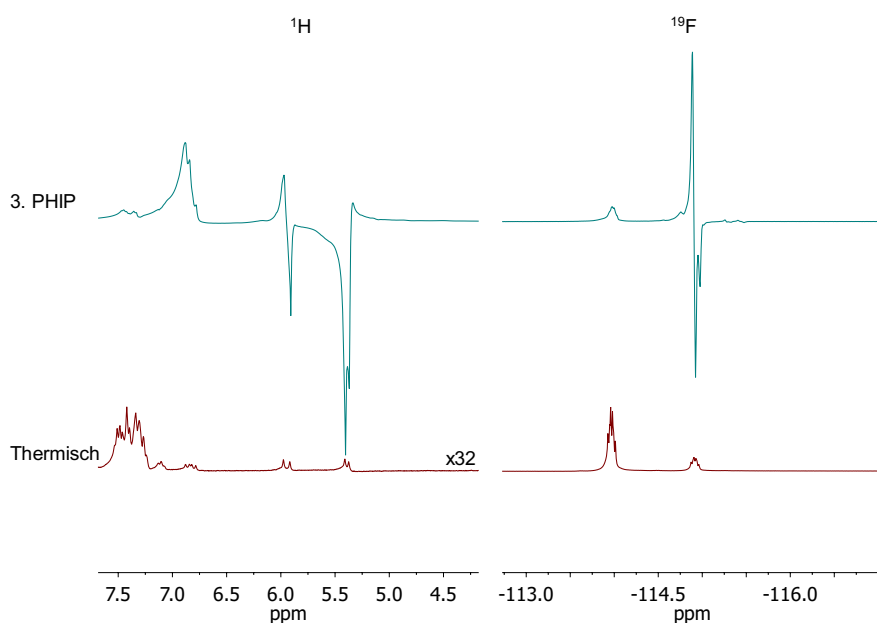
PHIP-typischen Phasen der Produktsignale wird die erfolgreiche Polarisation von Styrol mit PHIP belegt. Des Weiteren sind die detektierten Spektren qualitativ vergleichbar mit z.B. denen in [35], wobei auch hier keine Angabe zu den Verstärkungsfaktoren vorliegt. Die aus den gemessenen Spektren ermittelten Signalverstärkungen liegen für das Signal bei 5.28 ppm bei etwa 400 und für das Signal bei 5.88 bei etwa 164.

4.1.3 3-Fluorstyrol

Um auch den Transfer auf Heterokerne zu testen, wurde 3-Fluorstyrol verwendet, welches sich nur durch einen Fluorsubstituenten in meta-Position vom zuvor untersuchten Styrol unterscheidet und durch Hydrierung von 3-Fluorphenylacetylen erzeugt werden kann (siehe Abbildung 4.1c). 3-Fluorstyrol war für die Vorversuche gut geeignet, da PHIP-Experimente bereits dokumentiert sind und Kuhn et al. zeigten, dass der Polarisations-transfer auf Fluoratome in meta-Stellung des Styrols am größten war. [26] Es wurden zwei Proben von 0,2 ml 3-Fluorphenylacetylen in 1,8 ml Aceton- d_6 mit Katalysator 1 angesetzt und die ^1H - und ^{19}F -Polarisation in getrennten Durchgängen bestimmt, wobei mehrmals hydriert und gemessen wurde, um eine mögliche Veränderung der erzielbaren Polarisation aufzuklären. Die PHIP-Spektren in Abbildung 4.4a zeigen, dass die Amplituden der PHIP-verstärkten Signale bis zur dritten Hydrierung anstiegen und dann etwa gleich blieben, was mit der anfänglichen Aktivierung des Katalysators begründet werden kann, die erst nach der zweiten Hydrierung vollständig ist. In Abbildung 4.4b sind die ^1H - und ^{19}F -Spektren des dritten Durchgangs mit den entsprechenden thermischen Spektren dargestellt. Die Signalverstärkungen liegen für die ^1H -Signale bei etwa 134 (5.36 ppm, CH) und 44 (5.95 ppm) und für das ^{19}F -Signal bei 10 (-114.9 ppm, CH_2).



(a) ^1H - und ^{19}F -Spektren, die direkt nach der 1., 2., 3. und 4. Hydrierung von 3-Fluorphenylacetylen mit *para*- H_2 aufgenommen wurden.



(b) ^1H - und ^{19}F -Spektren direkt nach der dritten Hydrierung von 3-Fluorphenylacetylen mit *para*- H_2 (oben) und die entsprechenden thermischen Spektren (unten).

Abbildung 4.4: PHIP-Experimente zur ^1H - und ^{19}F -Hyperpolarisation von 3-Fluorstyrol.

Die Diskrepanz zu dem von Kuhn et al. angegebenen SE des ^{19}F -Signals von 288 kann auf mehrere Unterschiede im Experiment zurückgeführt werden. So wurden die Messungen dort bei 4,7 T (hier 7 T) durchgeführt, weshalb die thermische Polarisation kleiner und

die Signalverstärkung entsprechend größer ist. Außerdem wurde dort zur Detektion ein 90° -Puls verwendet (hier 45°), der analog zu (2.85) einen Einfluss auf die Intensitäten innerhalb des Signalmultipletts hat und sich so auf die Signalverstärkungen auswirkt. Daher wurden in den folgenden ^{19}F -Experimenten ebenfalls Anregungswinkel von 90° gewählt. Des Weiteren sind die PHIP-Signale in der Veröffentlichung von Kuhn deutlich besser aufgelöst, da die Probe bei kleinerem Volumen in einem Spektrometer untersucht wurden. Die höheren Linienbreiten in den hier gezeigten ^{19}F -Spektren können daher partielle Auslöschungen der Antiphasensignale bedingen, die zu einer Reduzierung der Signalerhöhungen führen und sich in geringeren Verstärkungsfaktoren widerspiegeln. Diese Auslöschung spielt in späteren Bildgebungsexperimenten ebenfalls eine Rolle, da MR-Tomographen typischerweise eine schlechtere Feldhomogenität aufweisen. Ein weiterer, jedoch weniger erfassbarer Faktor ist die Methode der Berechnung der Signalverstärkung, die von Kuhn et al. nicht explizit angegeben wird. Durch eigene Versuche mit verschiedenen Berechnungsverfahren konnte eine erhebliche Varianz der Ergebnisse gezeigt werden, die Abweichungen bis zu einer Größenordnung aufzeigten. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich (3.1) verwendet, um die Konsistenz der berechneten Werte sicherzustellen.

4.2 Instabile Vorstufen durch Keto-Enol-Tautomerie

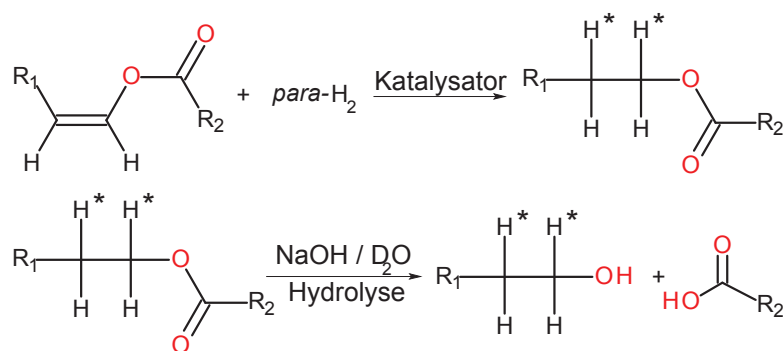
4.2.1 Keto-Enol-Tautomerie behindert Anwendung der PHIP

Wie in 2.3.2 dargelegt, ist für die Erzeugung der PHIP in Zielsubstraten eine adäquate ungesättigte Vorstufe nötig, was für viele Verbindungen, wie z.B. bei Aromaten nicht erfüllt ist. Des Weiteren können Vorstufen entfallen, deren relevante Doppelbindung direkt benachbart zu einer Hydroxygruppe ist, da diese instabile Enol-Form in der Regel mit der stabileren Keto-Form im tautomeren Gleichgewicht vorliegt.[107, S.224] Bei der sogenannten Keto-Enol-Tautomerie werden die beiden Strukturisomere durch die Positionsänderung eines Protons (Prototropie) im Molekül ineinander überführt.[108, S.507] Da das Gleichgewicht meistens stark auf der Seite des Ketons liegt, stehen die Enole als hydrierbare Vorstufen z.B. zur Hyperpolarisation mit der PHIP häufig nicht zur Verfügung, siehe Abbildung 4.5.[107, S.224] Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Ansatz entwickelt, der mehrere Reaktionsschritte inklusive einer Hydrolyse nutzt (Abbildung 4.5), um das oben beschriebene Problem zu eliminieren und die diskutierten Zielsubstrate für die PHIP zugänglich zu machen.[109] Zeitgleich zu diesen Untersuchungen publizierten Reineri et al. ebenfalls die Hydrolyse von hyperpolarisiertem Maleinsäureanhydrid, die dort die Phasensextraktion des Zielproduktes ermöglichte.[110]

Hier wird eine Vorstufe gewählt, in der die Enol-Form als Esterverbindung stabilisiert vorliegt, wodurch die Positionsänderung der Doppelbindung unterbunden und die Hydrierung mit *para*- H_2 ermöglicht wird. Auf diesem Weg wird der entsprechenden hyperpolarisierte Ester mit Einfachbindung dargestellt. Im zweiten Reaktionsschritt erfolgt eine alkalische Hydrolyse (z.B. mit NaOH), welche zur Bildung des Acetats einer Carbonsäure und der jeweiligen, zuvor durch PHIP nicht zugänglichen, hyperpolarisierten Zielstruktur führt.



- (a) Keto-Enol-Tautomerie: Das Gleichgewicht liegt meistens auf der Seite der Ketone, weshalb bestimmte Enole nicht als Vorstufen verfügbar sind.



- (b) Diese Einschränkung kann durch die Fixierung des Enols in einem Ester, welcher hydriert und anschließend hydrolysiert wird aufgehoben werden.

Abbildung 4.5: PHIP trotz Keto-Enol-Tautomerie der Vorstufe: Das Fehlen stabiler Vorstufen für PHIP-Experimente kann durch eine zweistufige Reaktion umgangen werden.[109]

4.2.2 Machbarkeitsstudie zur Hyperpolarisation von Ethanol

Ein Musterbeispiel der Keto-Enol-Tautomerie ist das dynamische Gleichgewicht zwischen dem instabilen Vinylalkohol (Ethenol) und der stabilen Keto-Form Acetaldehyd (Ethanal), was Abbildung 4.5 mit den Resten $R_1 = \text{H}$ und $R_2 = \text{CH}_3$ entspricht.[108, S.507] Das tautomere Gleichgewicht liegt hier in wässriger Lösung stark auf der Seite des Acetaldehyds, so dass der Anteil von Ethenol bei Raumtemperatur lediglich $6 \cdot 10^{-5} \%$ beträgt.[111, 112] Dies verdeutlicht, wie die Keto-Enol-Tautomerie die direkte Anwendung von PHIP für interessante Zielverbindungen ausschließen kann, da der Vinylalkohol, der lediglich in verschwindend geringer Konzentration vorliegt, nicht direkt mit Parawasserstoff zu hyperpolarisiertem Ethanol hydrierbar ist.

Da Ethanol zusätzlich wohl die meistverwendete psychoaktive Substanz ist und unter anderem auch im Rahmen der perkutanen Ethanolinjektion zur Behandlung von Leberzellkarzinomen eingesetzt wird, hat es unter lebenswissenschaftlichen Aspekten eine hohe Relevanz, weshalb es als Zielsubstrat dieser Machbarkeitsuntersuchung ausgewählt wurde.[109, 113–115] Durch die Festlegung der Reste R_1 und R_2 folgen aus Abbildung 4.5b die einzelnen Reaktionsschritte. So erfolgt die Stabilisierung der Doppelbindung in Vinylacetat, welches mit Parawasserstoff zu hyperpolarisiertem Ethylacetat (Essigsäureethylester) reagiert und anschließend durch Zugabe von NaOH in das Salz der Essigsäure und das hyperpolarisierte Ethanol gespalten wird.

Da im Falle einer Hydrolyse von nicht umgesetzten Vinylacetat die Bildung von Ace-

taldehyd erfolgen würde, wurden zunächst verschiedene wasserlösliche Katalysatorsysteme untersucht. Als Erstes wurde die Hydrierung mit Katalysator 2 unter Verwendung gewöhnlichen Wasserstoffs analog zu 3.3.1 untersucht, wobei die Proben mit Vinylacetatkonzentrationen an und unter der Löslichkeitsgrenze vor und nach der Umsetzung NMR-spektroskopisch vermessen wurden, um den Umsatz nach einer Hydrierzeit von etwa 10 s zu bestimmen.[116] Die Spektren in Abbildung 4.6 verdeutlichen exemplarisch die Umsetzungen von zwei Proben mit einer Ausgangskonzentration des Edukts von 270 mM und 54 mM. Aus den Differenzen der Eduktsignalfächen konnten die Umsetzungen für die

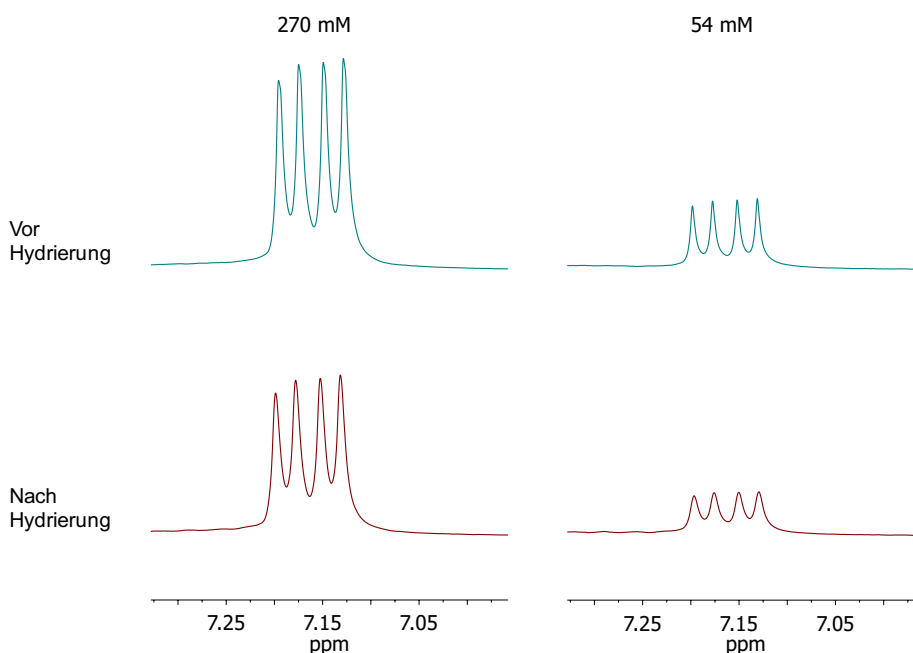


Abbildung 4.6: Der Ausschnitt der ^1H -Spektren zeigt das Dublett von Dubletts der CH-Gruppe des Vinylacetats vor und nach der Hydrierung mit Katalysator 2. Der Umsatz der Reaktion lässt sich einfach aus diesen Signalen bestimmen, da sie im Produkt wegfallen. Sowohl bei einer Startkonzentration nahe der Löslichkeitsgrenze (270 mM) als auch bei kleineren Konzentration konnten während der Hydrierung höchstens 20% umgesetzt werden.[116]

höher konzentrierte Probe zu etwa 18% und bei der schwächer konzentrierten Lösung zu etwa 13% bestimmt werden, weshalb die Realisierung des Konzeptes mit Katalysator 2 nicht ohne die Erzeugung von unerwünschten Nebenprodukten möglich ist. Daher wurde Katalysator 3, der in der Literatur zur Erzeugung von PHIP in wässrigen Lösungen vorgestellt wurde, hergestellt und dessen Umsatzraten ebenfalls untersucht, wobei nach etwa zehnssekündiger Hydrierung vollständige Umsetzungen erzielt werden konnten.[38, 97] Zur Evaluierung des vorgestellten Konzeptes wurde eine Probe mit 0,05 ml Vinylacetat und 1,95 ml einer D_2O /Katalysatorlösung, die Katalysator 3 in katalytischen Mengen enthielt, angesetzt. Die Probe wurde entsprechend 3.3.1 entgast und mit *para*- H_2 versetzt. Wie in Abbildung 4.8 dargestellt, wurde durch kräftiges Schütteln für etwa 10 s (t_H) zunächst

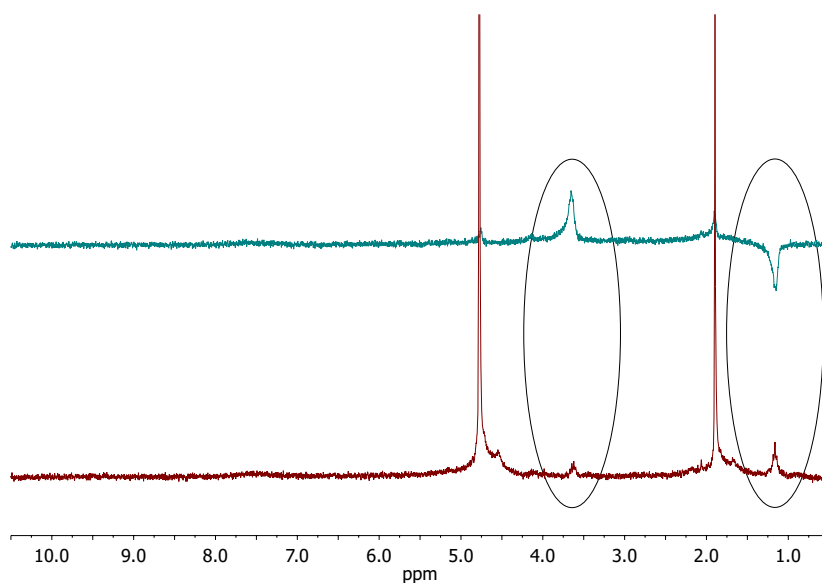


Abbildung 4.7: ^1H -Spektren der Reaktionslösung mit hyperpolarisiertem (oben) und thermisch polarisiertem Ethanol (unten), welches durch die Hydrierung von Vinylacetat und einer anschließenden Hydrolyse mit NaOH erzeugt wurde. Das PHIP-Spektrum zeigt typische ALTADENA-Signale des Ethanol bei 3,65 ppm und 1,15 ppm.[109]

Vinylacetat zu Ethylacetat hydriert. Der anschließende Ablass des Überdrucks sowie die Zugabe von 0,5 ml konzentrierter Natronlauge über das Septum beanspruchten etwa 3 s (t_a). Durch erneutes kräftiges Schütteln der Probe für $t_S \approx 2$ s erfolgte dann die Hydrolyse, worauf die Probe in ca. 6 s in das Detektionsfeld transportiert und das in Abbildung 4.7 gezeigte Spektrum des PHIP hyperpolarisierten Ethanols detektiert wurde. Der nach der Messung ermittelte pH-Wert betrug etwa 10, während er in der Ausgangsprobe bei 6,8 lag. Dennoch belegen die ALTADENA-typischen gegenphasigen Signale der CH_2 -Gruppe bei 3,65 ppm und der CH_3 -Gruppe bei 1,15 ppm, dass das Konzept erfolgreich zur erstmaligen Hyperpolarisation von Ethanol genutzt werden kann. Im thermischen Spektrum mit nachgeführtem Shim sind die Signale eindeutig als Quartett (CH_2) und Triplet (CH_3) des Ethanols zu identifizieren. Das Signal der OH-Gruppe ist wegen des H/D-Austausches mit dem eingesetzten D_2O nicht sichtbar. Des Weiteren sind im Spektrum keine Hinweise auf verbliebenes Vinylacetat und Ethylacetat oder ungewünschte Nebenprodukte, wie z.B. Acetaldehyd, zu finden. Das Wassersignal bei 4,8 ppm ist durch einen H/D-Austausch mit der zugegebenen NaOH/ D_2O -Lösung erhöht und das Signal bei 1,9 ppm ist der CH_3 -Gruppe der abgespaltenen Essigsäure zuzuordnen. Die nach 3.1 berechneten SE-Werte betragen $\text{SE}_{\text{CH}_3} \approx -1$ (1,15 ppm) und $\text{SE}_{\text{CH}_2} \approx 4$ (3,65 ppm) und liegen somit deutlich unter denen der Vorversuche oder den üblicherweise in der Literatur beschriebenen Werten.[37, 97] Bei genauer Betrachtung der manuellen Versuchsführung, deren Chronologie in Abbildung 4.8 schematisch wiedergegeben ist, wird deutlich, dass ein Großteil der zu Beginn erzeugten Polarisation zum Zeitpunkt der Messung bereits zerfallen war. Eine Analyse dieser Verluste soll nachfolgend die minimal erzielbare Signalverstärkung eines technisch

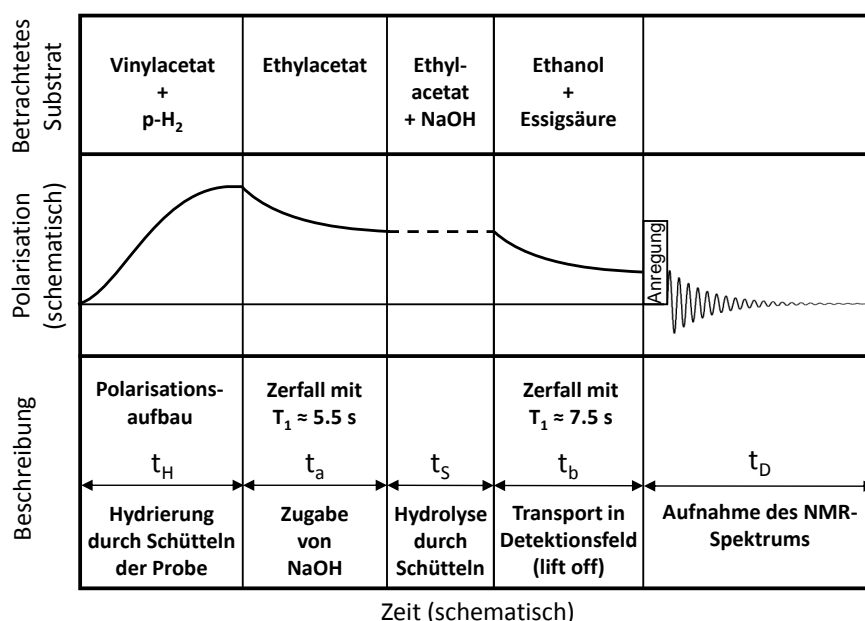


Abbildung 4.8: Schematischer Ablauf des Experiments zur Hyperpolarisation von Ethanol. Neben den einzelnen Schritten sind die Reaktionsschritte erläutert und der Verlauf der der Polarisation schematisch dargestellt.[109]

optimalen Experimentes konservativ abschätzen, wobei hier nur die Signale der CH₂-Gruppe, die eine höhere Verstärkung hatte, berücksichtigt werden. Wegen der schwierig abzuschätzenden Relaxationsvorgänge während der Hydrierung und der Hydrolyse werden diese vernachlässigt und die Relaxationsprozesse näherungsweise auf die Intervalle t_a und t_b beschränkt, die während der Messung dokumentiert wurden. Bei bekannten Zerfallskonstanten der polarisierten Substanzen kann die ermittelte Signalverstärkung auf ihren Startwert extrapoliert und so der erzielbare Wert für $t_a \rightarrow 0$ und $t_b \rightarrow 0$ berechnet werden. Dafür wurden die Relaxationszeiten der CH₂-Gruppe der beiden Reaktionsprodukte experimentell ermittelt, wobei Proben mit vergleichbaren Zusammensetzungen und gleiche Reaktionsbedingungen zum Einsatz kamen. Die T_1 -Zeiten der thermisch polarisierten Produkte wurden durch Inversio-Recovery-Messungen zu $T_1 = 5,2\text{ s}$ für Ethylacetat und $T_1 = 7,5\text{ s}$ für Ethanol bestimmt (Abbildung 4.9). Im Hinblick auf publizierte Studien zu verlängerten Relaxationszeiten in singlettartigen Systemen kann *a priori* nicht zweifelsfrei angenommen werden, dass diese Relaxationszeiten auch für die mit PHIP polarisierten Proben gelten.[44–47, 117] Daher erfolgten zusätzliche Messung des Zerfalls der PHIP auf der CH₂-Gruppe des Ethylacetats unmittelbar nach der Hydrierung, d.h. also ohne weitere Hydrolyse. Die ermittelte Relaxationszeit beträgt hierfür etwa 5,8 s und unterscheidet sich somit nur unwesentlich von der der thermisch polarisierten Probe. Eine vergleichbare Messung an PHIP-polarisiertem Ethanol ist wegen des geringen Signals nicht möglich, weshalb für die Rückrechnung der ermittelte Wert aus der Inversion-Recovery-Messung verwendet wird. Unter Berücksichtigung der hohen Bestimmtheitsmaße der verwendeten monoexponentiellen Verläufe (für die Kurve der Look-Locker-Messung ist $R^2 = 0,9974$), die in Abbildung 4.9 zu sehen sind, ist eine Extrapolation dieser Kurven auf frühere Zeit-

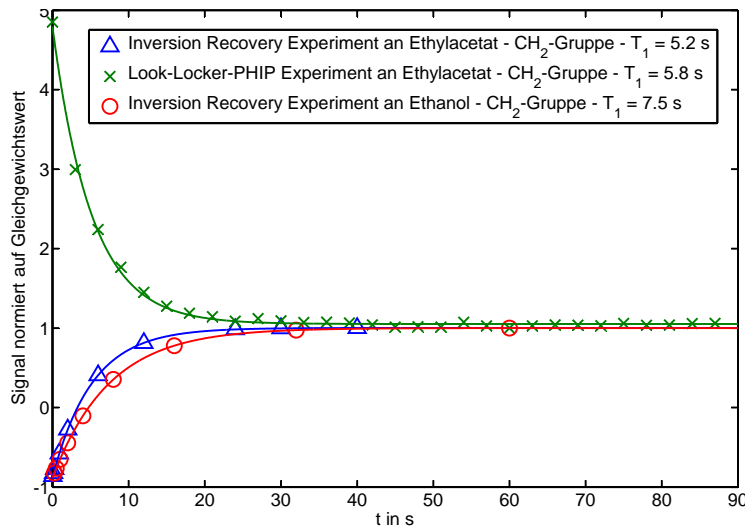


Abbildung 4.9: Bestimmung der Zerfallszeiten der Signale der CH₂-Gruppe von Ethylacetat und Ethanol bei der thermischen Polarisierung und bei der PHIP zur Abschätzung der minimal erzielbaren Verstärkung des Signals dieser Gruppe.[109]

punkte als vertretbar einzustufen. Unter dieser Annahme ergibt sich das Verhältnis der initialen Signalverstärkung und des Verstärkungsfaktors nach t_a bzw. t_b wie folgt:

$$\frac{SE(t + t_j)}{SE(t)} = \exp\left(-\frac{t_j}{T_1}\right) \quad \text{mit } j = a, b. \quad (4.1)$$

Mit einer gemittelten T_1 -Relaxationszeit von 5,5 s für Ethylacetat ergibt sich somit eine Signalreduktion um den Faktor 0,58 während der Injektion von NaOH und eine weitere Verminderung der Signalverstärkung des Ethanols um 0,45 zwischen Hydrolyse und Messung. Somit wäre bei zeitlich optimiertem Experimentverlauf bereits eine Signalverstärkung von mindestens 15,3 erzielbar. Berücksichtigt man weiter, dass lediglich ein 50 % Orto-/Parawasserstoffgemisch verwendet wurde, so ergäbe die Verwendung von reinem *para*-H₂ nach (2.77) eine mögliche initiale Signalverstärkung von mindestens 46.

4.2.3 Diskussion

Eine Signalverstärkung von 46 liegt im Bereich üblicher Verstärkungsfaktoren vieler Veröffentlichungen zu neuen PHIP-Anwendungen und Methoden.[37, 83, 97, 118, 119] Die erstmalige erfolgreiche Hyperpolarisation von Ethanol, als biologisch relevantem Substrat demonstriert die grundsätzliche Anwendbarkeit des vorgestellten Konzeptes und eröffnet eine Klasse, zuvor nicht PHIP-hyperpolarisierbarer Zielverbindungen, die z.B. auch Malat, Serin, Glukose und verwandte Strukturen beinhaltet. Außerdem existieren noch einige Optimierungsmöglichkeiten, die bei der Weiterverfolgung des Konzeptes deutlich höhere Verstärkungsfaktoren ermöglichen sollten. So könnte z.B. die Erhöhung der, relativ zu anderen Lösungsmitteln begrenzten, Menge an gelöstem Wasserstoff durch höhere Drücke zur Steigerung der Umsatzrate respektive zu größeren Signalverstärkungen führen.[120]

Weitere wichtige Ansätze sind die Verlängerung von Relaxationszeiten oder die Übertragung der Hyperpolarisation auf Heterokerne die langsamer relaxieren.[44–47, 104, 117] So haben kürzlich Franzoni et al. in PHIP-Experimenten eine Verlängerung der T_1 -Zeit von 15 s auf etwa 4 min für die addierten Vinylprotonen in Maleinsäuredimethylester, der hinsichtlich dieser Protonen hochsymmetrisch ist, beobachtet.[47] Dies könnte zusätzliche Zwischenschritte, wie die Neutralisation der Probe oder eine zukünftige Katalysatorabtrennung zulassen. Daher sind Folgeuntersuchungen geplant, die die Erhaltung der Polarisation bei schwachen Feldern unter RF-basierter Entkopplung der Singlett- und Triplettzustände und den Polarisationstransfer auf ^{13}C beinhalten. In Kooperation mit Dr. Jan Hövener (AG Hennig in Freiburg) soll unter Nutzung der dort installierten, geeigneten Aufbauten und 97 % Parawasserstoff ein Optimum für die Kombination dieser beiden Ansätze gefunden und so die ^1H - und ^{13}C -Hyperpolarisation des Ethanol maximiert und für Bildgebungsexperimente nutzbar gemacht werden.

4.3 Aminocarbonsäuren

4.3.1 Aminocarbonsäuren und die PHIP

Bei der Etablierung von PHIP für biologisch relevante Substanzen spielen zwangsläufig auch Verbindungen mit Carboxy- ($-\text{COOH}$) und Aminogruppen ($-\text{NH}_2$) eine Rolle. So treten diese funktionellen Gruppen in z.B. Aminosäuren auf, die als Bausteine des Lebens eine zentrale Rolle in biologischen Systemen einnehmen.[121] Des Weiteren gehören einige Neurotransmitter, wie γ -Aminobuttersäure (GABA) oder Glutaminsäure und viele auch neurologisch wirksame Arzneistoffe, wie zum Beispiel Vigabatrin, zur Gruppe der Aminocarbonsäuren.[122, 123] Die Bedeutung dieser funktionellen Gruppen wird auch durch die Veröffentlichungen anderer Arbeitsgruppen unterstrichen, in denen Substanzen wie Succinat oder Histidin mit PHIP hyperpolarisiert wurden.[39, 92]

Häufig steht der Hydrierung von freien Aminocarbonsäuren, und somit der direkten Anwendung der PHIP, jedoch der Donorcharakter ihrer funktionellen Gruppen im Weg, da diese somit ebenfalls an dem, für die Hydrierung wichtigen, katalytischen Zentrum koordinieren und es für die Mehrfachbindung blockieren können. Durch diese kompetitive Koordination wird die Umsetzung der Vorstufe zum Zielprodukt verlangsamt oder gar vollständig inhibiert („Katalysatorvergiftung“).[124–126] Üblicherweise wird diese Koordination durch die Abschirmung mit Schutzgruppen (z.B. Fmoc oder Boc) unterdrückt und die Hydrierung ermöglicht.[125, 127] Die Struktur der Produkte unterscheidet sich jedoch durch die zusätzliche(n) Gruppe(n) von der eigentlichen Zielstruktur, weshalb nach der Hydrierung eine aufwendige Abspaltung der Schutzgruppe und die Aufreinigung der Lösung erforderlich ist. Da diese Prozesse zur Gewinnung der Zielsubstanz üblicherweise größere Zeitskalen beanspruchen als der Zerfall der generierten Hyperpolarisation, ist der Schutzgruppenansatz für die Anwendung der PHIP an Aminocarbonsäuren nicht gut geeignet. Ein weiterer Lösungsansatz ergibt sich durch SABRE, das, wie in 2.3.6 beschrieben, die Koordination des Zielsubstrats am Katalysator ausnutzt, um die PHIP zu erzeugen. Da bisher nur stickstoffhaltige Verbindungen mit SABRE polarisiert wurden, liegt die Nutzung für Aminocarbonsäuren nahe, auch wenn somit, nach bisherigem Stand, Metha-

nol als Lösungsmittel vorgegeben ist. Im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Versuche, einfache Aminocarbonsäuren mit SABRE zu polarisieren und im Hochfeld zu detektieren, waren jedoch nicht erfolgreich, weshalb im Folgenden ein neuer Ansatz entwickelt wurde.

4.3.2 Konzept zur Anwendung von PHIP an Aminocarbonsäuren

Angeregt durch eine Studie zur enantioselektiven Hydrierung ungeschützter β -Enaminester durch Ansäuerung wurde im Rahmen der vorgelegten Arbeit untersucht, inwieweit das koordinative Verhalten der funktionellen Gruppen durch deren Protonierung unterdrückt und so die Hydrierung der ungesättigten Aminocarbonsäuren in wässrigen Lösungen ermöglicht werden kann.[126] Durch adäquate Reduzierung des pH-Wertes der untersuchten Probe erfolgt eine Anlagerung von Protonen an den funktionellen Gruppen der bei neutralem pH-Wert als inneres Salz vorliegenden Struktur, die somit ihren Donorcharakter respektive ihre Koordinationsfähigkeit verliert. Wie in Abbildung 4.10 exemplarisch für Glycin zu sehen ist, kann durch Zugabe von z.B. HCl der pH-Wert so weit unter den pK_S Wert abgesenkt werden, dass die beiden funktionellen Gruppen protoniert vorliegen. Das

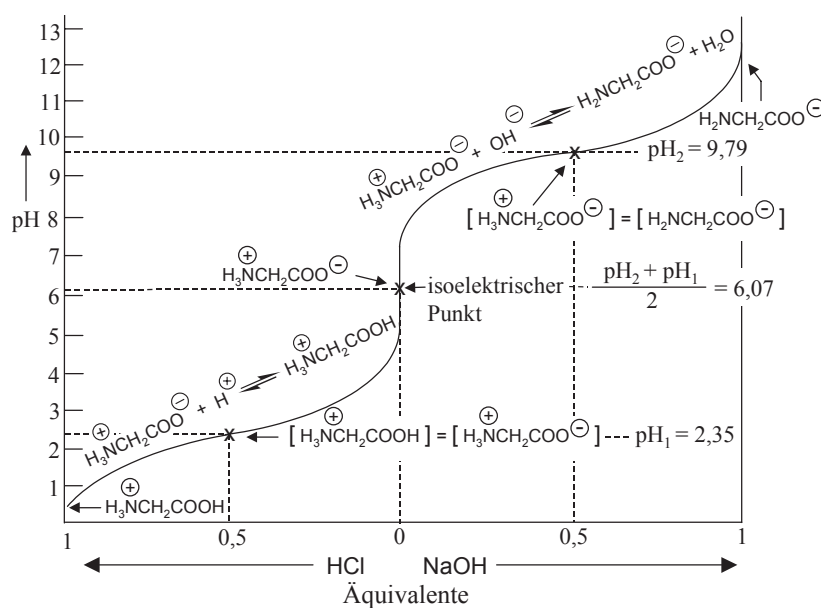


Abbildung 4.10: Exemplarische Titrationskurve von der Aminocarbonsäure Glycin aus [108, S.899]. Unter Variation des pH-Wertes werden die Amino- und Carboxygruppe protoniert oder deprotoniert. An den Wendepunkten ist die Konzentration beider Spezies gleich, während außerhalb des Pufferbereichs nur noch eine Spezies vorliegt.

vorgestellte Konzept sieht eine schrittweise Zugabe von HCl zu der angesetzten wässrigen Probe mit Katalysator und Vorstufe unter Messung des pH-Wertes vor. In der Regel liegt der pH-Wert anfangs im neutralen Bereich und die Aminogruppe ist bereits protoniert, weshalb die Titrationskurve lediglich das Plateau der Carboxygruppe durchläuft. Daher wird die Zugabe von HCl bereits beendet, wenn das verbleibende Pufferplateau

der Titrationskurve im sauren Bereich gerade überschritten ist, d.h. wenn der Hauptanteil der Moleküle protoniert ist. Anschließend kann die Probe wie in 3.3.1 beschrieben mit Parawasserstoff hydriert werden um die PHIP zu erzeugen.

4.3.3 Machbarkeitsstudien an ausgewählten Aminocarbonsäuren

Wie eingangs beschrieben, sollte zu Beginn die SABRE-Methode zur Generierung von PHIP in freien Aminocarbonsäuren eingesetzt werden. Diese Versuche waren jedoch nicht erfolgreich, was exemplarisch an einer entsprechenden Untersuchung mit GABA gezeigt wird. Anschließend werden Machbarkeitsuntersuchungen des vorgestellten, neuen Konzeptes an drei biologisch relevanten Aminocarbonsäuren, welche in Abbildung 4.11 dargestellt sind, präsentiert.

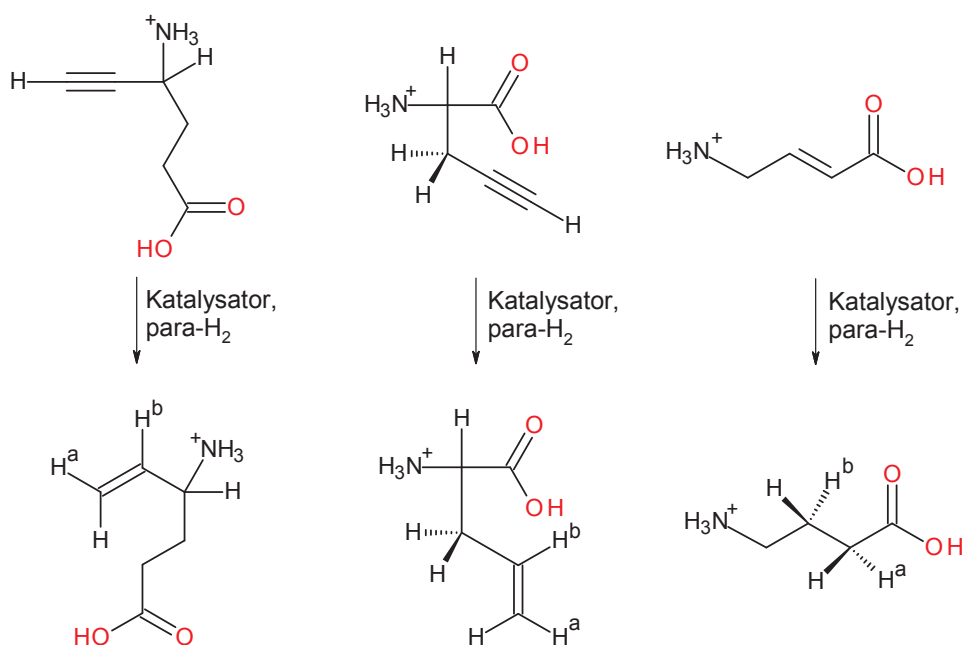


Abbildung 4.11: Darstellung der untersuchten Aminocarbonsäuren (unten) mit den entsprechenden Vorstufen (oben). Die protonierten Gruppen sollen eine kompetitive Koordination unterbinden und so die Hydrierung von γ -Acetylen-GABA zu Vigabatrin, Propargylglycine zu Allylglycine und TACA zu GABA (v.l.n.r.) ermöglichen. Die addierten Protonen sind zur späteren Unterscheidung als H^a und H^b ausgewiesen.[121]

Vorversuch der Hyperpolarisation von GABA mit SABRE

Anfangs wurde versucht, die Hyperpolarisation einiger Aminocarbonsäuren unter Umgehung der Hydrierung, mittels SABRE zu realisieren, wobei nach dem ursprünglich publizierten Protokoll verfahren wurde, d.h. die Zielverbindung wurde mit dem Crabtree-Katalysator in Methanol-d₄ gelöst.[40, 92] Die hergestellte Probe wurde dann nach 3.3.1

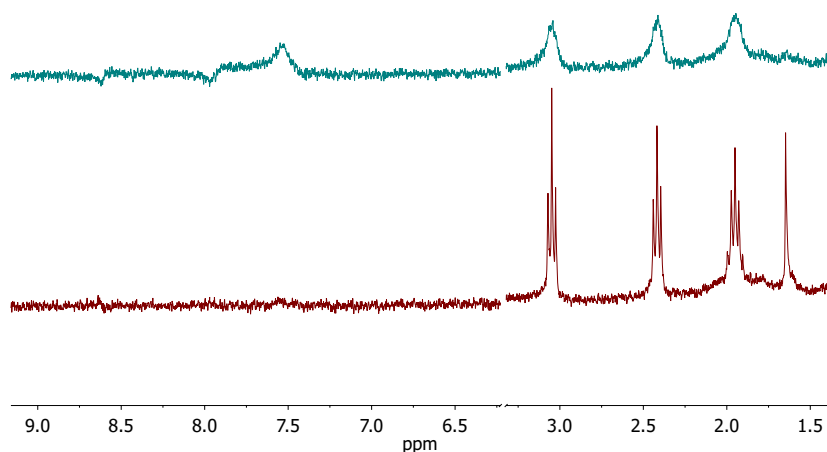


Abbildung 4.12: ^1H -Spektren von GABA aus SABRE-Experiment und mit thermischer Polarisation. Das hyperpolarisierte Spektrum (oben) zeigt lediglich verstärkte Pyridinsignale bei 7,5 ppm, 7,9 ppm und 8,6 ppm. Die GABA-Signale zwischen 1,8 ppm und 3,1 ppm sind eher schwächer als im thermisch polarisierten Spektrum (unten). Das Lösungsmittelsignal bei 4,8 ppm ist ausgeschnitten.[121]

mit etwa 6 bar *para*- H_2 befüllt, 10 s geschüttelt und direkt im Hochfeldspektrometer untersucht. Als Zielsubstanzen kamen die α -Aminosäuren L-Lysin (in Form von L-Lysinhydrochlorid) und Glycin sowie die γ -Aminosäure GABA zum Einsatz. Da für alle drei Systeme ähnliche Ergebnisse respektive keine detektierbare Signalverstärkung erzielt wurden, werden lediglich die in Abbildung 4.12 gezeigten Spektren von GABA diskutiert. Die verstärkten Signale bei 7,5 ppm, 7,9 ppm und 8,6 ppm resultieren, analog zu Adams et al., von freiem Pyridin in der Lösung. Dieses Pyridin wird nach Aktivierung des Crabtree-Katalysators über einen Austausch des Pyridinliganden mit der eingesetzten Zielverbindung frei und steht dem SABRE-Zyklus somit ebenfalls zur Verfügung, d.h. verhält sich genauso wie in [40]. Obwohl die Detektion dieser Signale bescheinigt, dass das Zielsubstrat das Pyridin verdrängen, also auch als Ligand am Katalysator koordinieren kann, konnte keine Verstärkung der Signale des GABA zwischen 1,8 ppm und 3,1 ppm beobachtet werden. Diese sind im SABRE-Spektrum eher geringer als die GABA-Signale bei thermischer Polarisation, was zum einen auf die schlechtere Feldhomogenität und zum anderen auf den unvollständigen Aufbau der Nettomagnetisierung der gerade ins Spektrometer eingebrachten Probe zurückzuführen ist.

Das zusätzliche Signal bei 1,65 ppm resultiert von Cyclooctan, das in Form von Cycloocta-1,5-dien als Ligand des Crabtree-Katalysator wirkt und nach der Hydrierung frei in der Lösung vorliegt. Dieses Ergebnis ist repräsentativ für die zwei weiteren untersuchten Zielsubstanzen. Somit konnten die SABRE-Ergebnisse von Adams et al. zwar indirekt reproduziert, aber nicht auf die eingesetzten Systeme angewendet werden. Die Hyperpolarisation einiger α -Aminosäuren durch Glöggler et al., die bei schwachen Magnetfeldern (0,25 - 3,9 mT) realisiert wurde, deutet darauf hin, dass für die SABRE-Methode das optimale Magnetfeld substanzabhängig ist.[92] Auch Gary Green (Leiter York Neuroimaging Centre) teilte ähnliche Beobachtungen in einer Korrespondenz mit. Die Arbeit von Dücker

et al., in der starke Ähnlichkeiten der Magnetfeldabhängigkeiten unterschiedlicher Substanzen gemessen wurden, widerspricht dem allerdings.[94] Da mit dem gegenwärtigen experimentellen Aufbau keine definierten Magnetfeldeinstellungen beziehungsweise keine validen Untersuchungen der Magnetfeldabhängigkeit möglich sind und außerdem ein Bestreben zum Arbeiten in wässrigen Lösungen statt in Methanol besteht, wurde im Folgenden das Konzept der Hydrierung protonierter Aminocarbonsäuren in wässrigen Medien eingesetzt.

Validierung des vorgestellten Konzeptes an Allylglycin

Um die schutzgruppenähnliche Wirkung der Protonierung der funktionellen Gruppen im Kontext der Hydrierung von ungesättigten Aminocarbonsäuren zu validieren, wurde zunächst die Hydrierung von Propargylglycin mit Parawasserstoff zu Allylglycin untersucht. Allylglycin ist biologisch als Inhibitor der Glutamat-Decarboxylase relevant, d.h. es blockiert die Biosynthese des Neurotransmitters Glutamat. In dieser Funktion wird es zum Beispiel in Tierversuchen zur Induktion von Krampfanfällen verwendet.[128]

Da die Vorstufe außerdem gut verfügbar und preiswert ist, bietet sich Allylglycin für diese ersten Experimente an, für die eine 36,9 mM Stammlösung Propargylglycin in D₂O angesetzt wurde. Wegen der in 4.2.2 ermittelten höheren Umsatzrate des wasserlöslichen Katalysators 3 gegenüber Katalysator 2 wurde der Erstere 54 μ M zum Ansatz gegeben. Nach der Aufteilung dieser Grundlösung auf 5 identische Proben erfolgte die Einstellung der pH-Werte der einzelnen Proben durch Zugabe von konzentrierter HCl auf 6,86, 3,69, 3,26, 2,83 und 2,50. Anschließend wurden die Proben nach 3.3.1 entgast, mit *para*-H₂ hydriert und im NMR-Spektrometer gemessen. Abbildung 4.13 zeigt die unmittelbar nach der Hydrierung detektierten ¹H-Spektren nach pH-Werten sortiert und auf die relevanten Signale reduziert. In den dargestellten, wie auch in den nicht dargestellten thermischen Spektren sind für die Proben im neutralen und schwach sauren Bereich zunächst keine Pro-

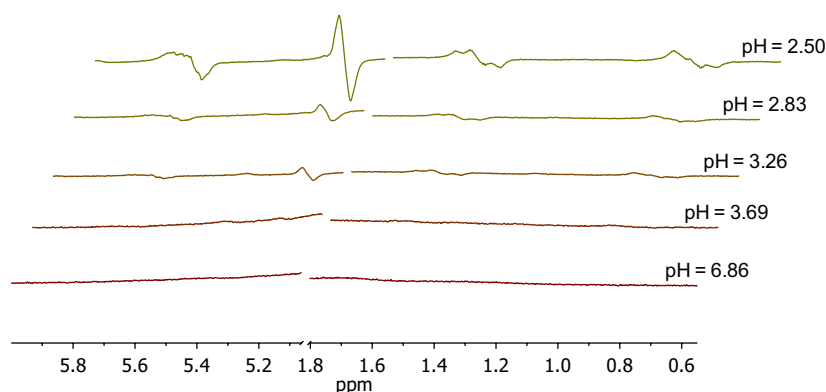


Abbildung 4.13: ¹H-PHIP-Spektren der fünf Proben als Funktion des pH-Wertes. Die PHIP-typischen Antiphasensignale des Allylglycins bei 5,2 ppm (H^a) und 5,7 ppm (H^b) erscheinen nur bei den Proben im stark sauren Bereich. Die Spektren wurden im Sinne der Übersichtlichkeit auf die wesentlichen Signale reduziert, weshalb das Wassersignal bei 4,8 ppm ausgeschnitten ist.[121]

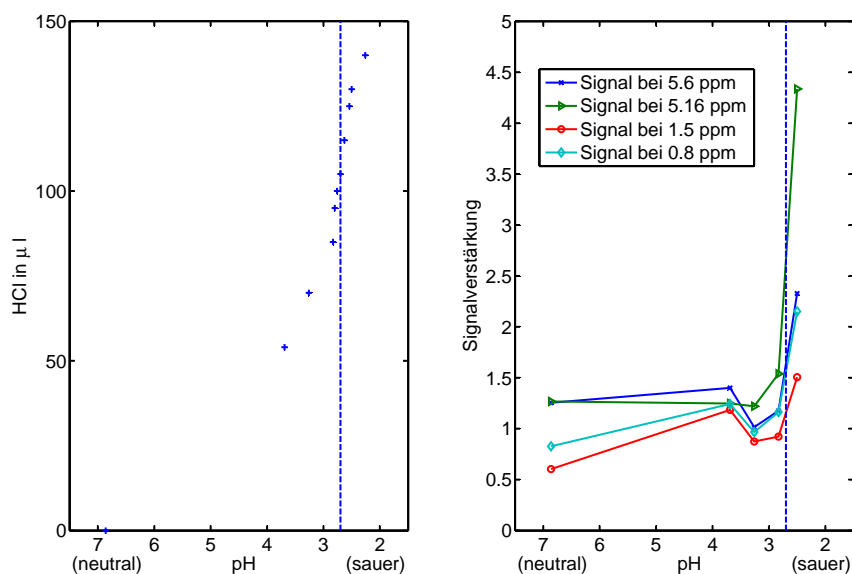


Abbildung 4.14: Die Signalverstärkung bei Allylglycin in Abhängigkeit vom pH-Wert der Probe und die zugehörige Titrationskurve belegen, dass bei vollständiger Protonierung der Carboxygruppe deren katalyseblockierende Wirkung aufgehoben und so die Anwendung von PHIP ermöglicht wird.[121]

duktsignale von Allylglycin zu identifizieren. Erst bei den Proben mit pH-Werten kleiner 3,5, d.h. im stark Sauren, führt die Hydrierung mit Parawasserstoff zu deutlich erkennbaren, PHIP-typischen Antiphasensignalen. Dies legt den Schluss nahe, dass die Hydrierung bei höheren pH-Werten tatsächlich durch die kompetitive Koordinierung verhindert oder zumindest stark behindert wird und die Protonierung der koordinierenden Gruppe diese Blockade weitestgehend bis vollständig aufhebt. Insbesondere die starken PHIP-Signale des Allylglycins bei der Messung mit $\text{pH} = 2,5$ deuten auf eine erhöhte Umsetzung hin. Zur weiteren Kontrolle dieser Aussagen wurde durch schrittweise Zugabe von HCl zu einer der Basislösung analogen Probe die Titrationskurve bestimmt. Diese ist in Abbildung 4.14 neben den berechneten Signalverstärkungen dargestellt. Die Titrationskurve zeigt analog zu Abbildung 4.10 einen typischen Pufferverlauf, der den Protonierungsgrad der Probe dokumentiert. Da die Kurve nur ein Plateau aufweist, kann die Protonierung nur einer funktionellen Gruppe geschlussfolgert werden, was durch die pK_S -Werte von Aminogruppe in Aminosäuren, die üblicherweise zwischen 8 und 10 liegen, bekräftigt wird.[122] Demnach ist die deprotonierte Carboxygruppe im betrachteten System als Ursache der Katalysatorvergiftung bei neutralem pH zu betrachten. Berücksichtigt man neben der Titrationskurve zusätzlich die ermittelten Signalverstärkungen der Allylglycinsignale, so wird quantitativ bestätigt, dass der PHIP-Effekt bei solchen pH-Werten am stärksten ist, die am sauren Ende des Pufferplateaus beziehungsweise kurz darunter liegen. Dies wird durch Abbildung 4.10 bekräftigt, da an diesem Punkt der dominierende Anteil der Verbindungen in der Probe protoniert vorliegt, während am Wendepunkt lediglich 50% für die Hydrierung bereitstehen. Der kleine Abfall der berechneten Signalverstärkungen bei $\text{pH} \approx 3,3$ ist auf die Varianzen der manuellen Versuchsführung zurückzuführen und

mindert die Aussagekraft des signifikanten Anstiegs der Signalverstärkung bei (fast) vollständiger Protonierung nicht.

Zur Anwendung dieses Konzeptes auf andere Aminocarbonsäuren sollte den individuellen Proben folglich, unter gleichzeitiger Abtragung der Titrationskurve, schrittweise HCl zugegeben werden, bis der beschriebene Endpunkt des Pufferplateaus gerade überschritten wird. Dies garantiert eine umfängliche Protonierung der Carboxygruppe und verhindert zugleich eine Übersäuerung der Probe, die unter Umständen zu einer negativen Beeinflussung des Katalysators führen könnte. Die ausgearbeitete Vorgehensweise wurde zur Validierung an weiteren Aminocarbonsäuren mit biologischer Relevanz getestet.

Vigabatrin

Wie in Abbildung 4.11 zu sehen ist, führt die Hydrierung von γ -Acetylen-GABA zu Vigabatrin (4-Aminohex-5-ensäure), welches zur Behandlung von komplexen fokalen epileptischen Anfällen Anwendung findet. Dabei wird ausgenutzt, dass Vigabatrin inhibitorisch auf die GABA-Transaminase wirkt, d.h. den Abbau von GABA verlangsamt und somit die Konzentration des erregungshemmenden Neurotransmitters GABA im Gehirn steigt.[123] Das obere Spektrum in Abbildung 4.15 zeigt, dass auch die Hydrierung von γ -Acetylen-GABA mit Katalysator 3 in D₂O im neutralen Bereich nicht erfolgreich war, da im Spektrum keine Produktsignale zu beobachten sind. Daher wurde eine identische Probe durch schrittweise Zugabe von HCl unter Messung des pH-Wertes angesäuert und die Titrationskurve (Abbildung 4.16) aufgezeichnet, wobei das Passieren des Pufferplateaus gut

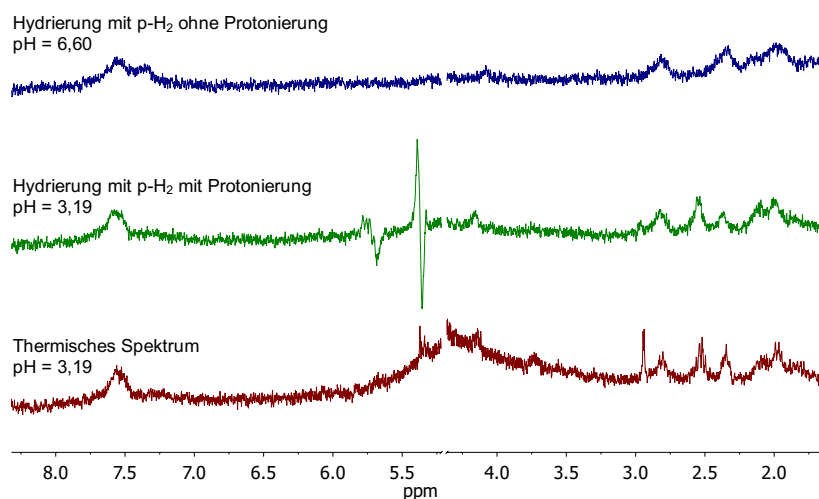


Abbildung 4.15: ¹H-Spektren nach der Hydrierung von γ -Acetylen-GABA mit Katalysator 3. Die neutrale Probe (oben) ließ sich nicht hydrieren, während nach gezielter Ansäuerung deutliche Produktsignale erkennbar sind (Mitte). Das thermische Spektrum (unten) zeigt ebenfalls die Produktsignale des Vigabatrins. Das große Lösungsmittelsignal bei 4,8 ppm wurde zur Übersichtlichkeit ausgeschnitten.[121]

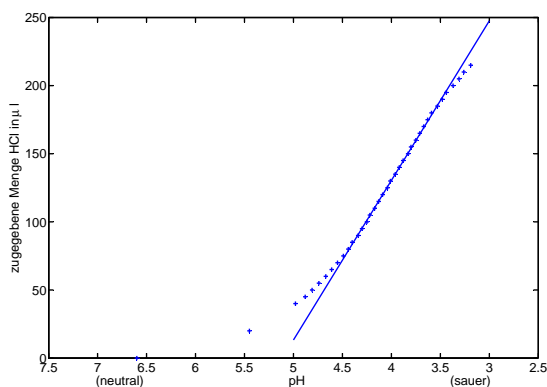


Abbildung 4.16: Die, durch schrittweise Zugabe von HCl aufgenommene Titrationskurve von γ -Acetylen-GABA zeigt den Wendepunkt bei $\text{pH} \approx 3,9$. Nach vollständiger Protonierung, welche bei $\text{pH} = 3,19$ sichergestellt ist, kann eine Hydrierung des Eduktes erfolgen.[121]

identifiziert und die Zugabe von Säure bei einem pH-Wert von 3,19 beendet werden konnte. Der folgende Hydrierungsversuch der angesäuerten Probe mit Parawasserstoff konnte erfolgreich durchgeführt werden, was durch die typischen PHIP-Signale des Vigabatrins bei 5,7 ppm und 5,4 ppm im mittleren Spektrum in Abbildung 4.15 belegt wird. Eine valide Berechnung der Signalverstärkung ist nicht möglich, da die Produktsignale des thermischen Spektrums von einem überlagernden Lösungsmittelsignal, das durch die zugeführten Protonen zusätzlich vergrößert ist, zu stark verfälscht werden. Im Vergleich zum thermischen Spektrum lässt sich die Signalverstärkung jedoch qualitativ auf etwa 2 abschätzen.

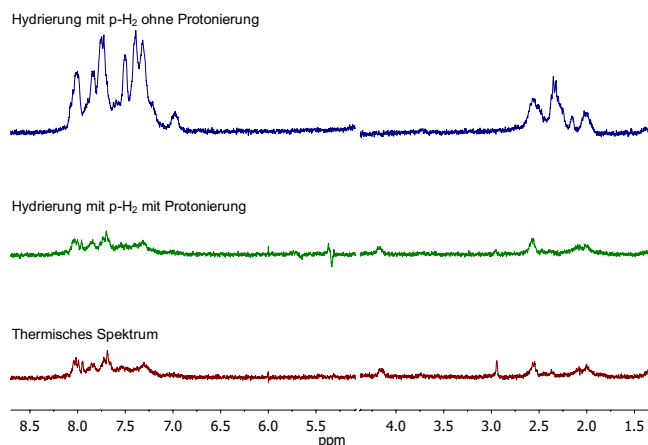


Abbildung 4.17: Ein analoges Kontrollexperiment mit Katalysator 2 zeigt, dass die Hydrierung auch in diesem Fall nur nach Protonierung der Carboxygruppe erfolgreich durchgeführt werden konnte. Das große Lösungsmittelsignal bei 4,8 ppm wurde zur Übersichtlichkeit ausgeschnitten.[121]

Um auszuschließen, dass das Konzept der Protonierung katalysatorabhängig ist, wurde zusätzlich die Hydrierung mit Parawasserstoff durch Katalysator 2 untersucht. Die in Abbildung 4.17 dargestellten Spektren verdeutlichen, dass auch bei diesem Katalysator erst die Protonierung der kompetitiv koordinierenden Carboxygruppe die Reaktion ermöglicht, wobei die Antiphasensignale bei 5,4 ppm und 5,7 ppm die gewünschte paarweise Addition des Parawasserstoffs an die ungesättigte Bindungsstelle nachweisen. Das höhere Signal des Katalysators im Spektrum ohne Protonierung resultiert aus einem höheren *Receiver Gain* bei der Messung und einer etwas höheren Konzentration in diesem separaten Versuch. Die, im Vergleich zu Abbildung 4.15, relativ schwachen PHIP-Signale bestätigen eine bereits in 4.2.2 beobachtete, schwächere Umsatzrate von Katalysator 2 gegenüber Katalysator 3.

GABA

Abschließend wurde der schutzgruppenähnliche Ansatz der Protonierung kompetitiv koordinierender Gruppen zur Hydrierung von TACA mit Parawasserstoff verwendet. Das Produkt dieser Reaktion ist einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des zentralen Nervensystems, die γ -Aminobuttersäure (GABA). Erwartungsgemäß führte der Versuch, die neutrale Probelösung zu hydrieren auch hier nicht zu den erwünschten PHIP-Signalen (Abbildung 4.18 oben), weshalb erneut schrittweise HCl zu einer identischen Probe gegeben wurde, um die Carboxygruppe kontrolliert zu protonieren. Die simultan

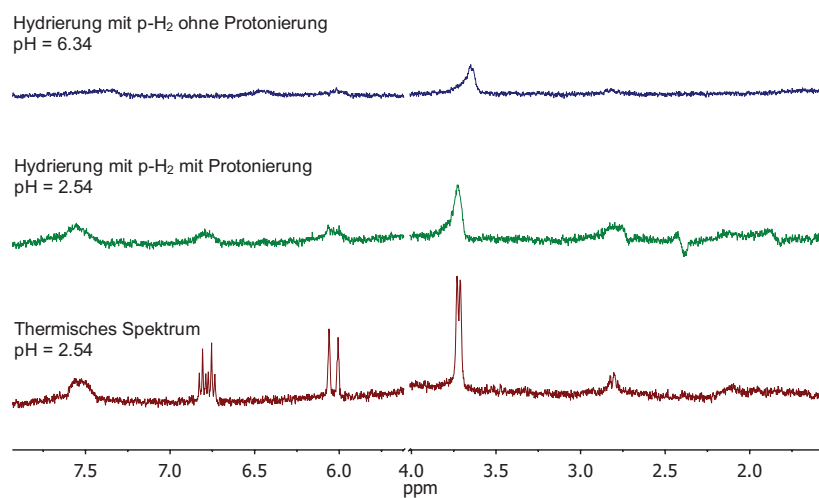


Abbildung 4.18: ^1H -Spektren nach der Hydrierung von TACA mit Katalysator 3. Die neutrale Probe (oben) ließ sich nicht hydrieren, während nach definierter Ansäuerung deutliche PHIP-Signale des Produktes GABA erkennbar sind (Mitte). Das große Lösungsmittelsignal (HDO/ H_2O) bei 4,8 ppm wurde zur Übersichtlichkeit ausgeschnitten.[121]

aufgezeichnete Titrationskurve, die in Abbildung 4.19 dargestellt ist, bildet den Durchgang des Pufferplateaus, der bei $\text{pH} = 2,54$ vollzogen ist, gut ab. Im nachfolgenden Hydrierungsversuch mit Parawasserstoff belegen auch für dieses System die PHIP-Signale

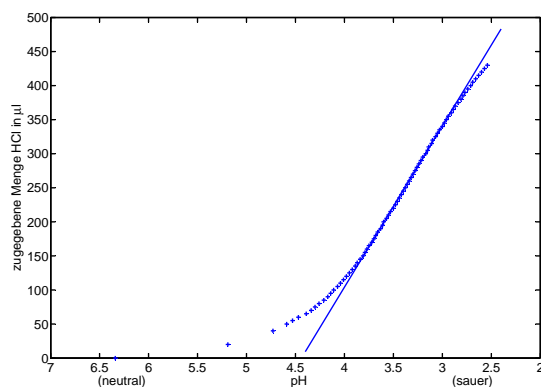


Abbildung 4.19: Die Titrationskurve von TACA aufgenommen durch schrittweise Zugabe von HCl zeigt das Durchschreiten des Pufferplateaus bis zum pH-Wert von 2,54, bei dem die Messung erfolgte.[121]

des produzierten GABA bei 2,4 ppm (H^a) und 1,9 ppm (H^b) die Anwendbarkeit der vorgestellten Verfahrensweise. Die erzielten Signalüberhöhungen sind zwar relativ schwach, dennoch konnte das hochrelevante GABA erstmalig in einer hyperpolarisierten Form generiert werden.

4.3.4 Diskussion

Das bekannte Problem der kompetitiven Koordination funktioneller Gruppen an den katalytischen Zentren, die die Hydrierung ungesättigter Verbindungen be- oder verhindern kann, konnte bei allen betrachteten Systemen durch einfache Protonierung dieser Gruppen, ohne den Einsatz von Schutzgruppen unterbunden werden. Durch die nun durchführbare Reaktion mit Parawasserstoff, welcher nach den gezeigten Ergebnissen weiterhin paarweise unter Erhalt der Spinkorrelation addiert wird, ist die Anwendung von PHIP auf viele Aminocarbonsäuren zum ersten Mal möglich. Die präsentierten Spektren belegen die erstmalige Hyperpolarisation von Allylglycin, Vigabatrin und GABA mit PHIP.

Da in den Titrationskurven aller Substanzen nur ein Plateau im stark Säuren existiert und die pK_S -Werte der Aminogruppen gängiger Aminosäuren zwischen 8 und 10 liegen, kann geschlossen werden, dass der katalysehemmende Effekt im Neutralen durch die Carboxygruppen der untersuchten Systeme verursacht wird.[122] Die Experimente zeigen, dass die Absenkung des pH-Wertes möglichst kontrolliert erfolgen sollte, da die nötigen pH-Werte im stark Säuren liegen und die Gefahr der Zerstörung des Katalysators besteht. Dies könnte in zukünftigen Untersuchungen auch durch die Verwendung alternativer Ionen, wie z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumionen umgangen werden, die ebenfalls eine Reduzierung des Donorcharakters herbeiführen können und so den Einsatz von HCl überflüssig machen. Dadurch würde außerdem die Bioverträglichkeit der resultierenden Lösung verbessert, da diese Metallionen bereits in biologischen Systemen existieren und den pH-Wert nicht beeinflussen.

Insgesamt zeigen die Machbarkeitsuntersuchungen, dass die Hydrierung ungeschützter

Aminocarbonsäuren und die Anwendung von PHIP möglich ist, wenn die koordinierende Wirkung der deprotonierten Carboxygruppe aufgehoben wird. Gerade weil die Carboxygruppe zu den in der Natur am häufigsten vorkommenden funktionellen Gruppen zählt, eröffnet dieser Ansatz eine sehr große Menge potentieller Zielsubstrate insbesondere aus dem Bereich der Amino- und Carbonsäuren, die unzweifelhaft von biologischer Relevanz sind.

Da die untersuchten Zielverbindungen nach bestem Wissen bisher noch nicht hyperpolarisiert wurden, kann kein direkter Vergleich mit Verstärkungsfaktoren anderer Labore erfolgen. Aus der Betrachtung der Spektren wird jedoch deutlich, dass für eine Nutzung von PHIP zur MR-basierten *in vivo* Lokalisation von Aminocarbonsäuren bedeutend höhere Werte nötig sind. Da auch hier viele der in 4.2.2 diskutierten Optimierungsmöglichkeiten zutreffen, ist eine potentielle Steigerung der Signalerhöhung um ein bis zwei Größenordnungen als realistisch zu bewerten. Neben einer höheren Parawasserstoffanreicherung und einer kontrollierteren Versuchsführung sind insbesondere auch hier Techniken der Relaxationszeitverlängerung z.B. durch die Entkopplung von Singlett- und Triplettzuständen bei schwachen Feldern interessant, da nicht nur die totale Polarisation innerhalb der Probe erhöht werden kann, sondern zusätzliche Zeitfenster für die Neutralisation der Lösung oder die Katalysatorabtrennung geschaffen werden.[88]

4.4 Semifluorierte Kohlenwasserstoffe

4.4.1 Bedeutung semi- und perfluorierter Kohlenwasserstoffverbindungen

Per- und semifluorierte Moleküle erfahren wegen ihrer vielseitigen Eigenschaften einen breiten Einsatz sowohl in technischen und chemischen Anwendungen (als Schmiermittel, in LCDs, in elektronischen Bauteilen, etc.) als auch in den Lebenswissenschaften.[129, S.206ff.] Im medizinischen Bereich wurden bzw. werden Perfluorcarbone (PFC) zum Beispiel zur Bekämpfung maligner Tumore, als Blutersatzstoff, zur Knochenregeneration und zur Flüssigkeitsbeatmung, aber auch als MR-Kontrastmittel und in ^{19}F -MR-Anwendungen, wie der Zellmarkierung untersucht und eingesetzt.[9, 130–134] Das in Abbildung 4.20 dargestellte lineare Perflubron (1-Brom-perfluoroktan, PFOB) ist ein gut studiertes Beispiel einer solchen Verbindung.[135–137] ^{19}F -MR-Anwendungen sind hier besonders interessant, da sie den günstigen Stoffeigenschaften der PFCs eine herausragende Analysemethode zur Seite stellen. Fluor hat nicht nur die zweitgrößte MR-Empfindlichkeit nach den Protonen (siehe Tabelle 2.1), sondern auch einen sehr großen chemischen Verschiebungsbereich von über 350 ppm für organische Verbindungen.[138] Da Fluor in der Regel kein natürliches Vorkommen in biologischen Geweben oder Organismen hat, bieten ^{19}F -MR-Anwendungen einen sehr spezifischen Kontrast, der beispielsweise für die molekulare Bildgebung, zur Lungenbildgebung und für die Medikamentenüberwachung genutzt werden kann.[10, 139–141] Des Weiteren ermöglicht die hohe Empfindlichkeit der ^{19}F -MR-Parameter gegenüber der Umgebung z.B. die Messung des pH-Werts oder der Sauerstoffsättigung.[13] Diesen Vorteilen steht jedoch häufig die eingeschränkte *in vivo*-Konzentration der jeweiligen Sub-

stanzen gegenüber, die mit einer geringen Spindichte und somit einem schlechten SNR einhergeht und den Einsatz in der klinischen Umgebung bisher nicht erlaubt. Im Rahmen dieser Arbeit soll daher PHIP zur Signalsteigerung an einigen Vertretern dieser großen Substanzklasse getestet werden.

4.4.2 PHIP-Experimente an semifluorierten Alkenen und Alkanen

Angeregt durch die vielseitigen Anwendungen und die Bioverträglichkeit von PFOB wurden zur Etablierung der PHIP strukturähnliche, hydrierbare, fluorierte Kohlenwasserstoffe eingesetzt. Die verwendeten Vorstufen sind (Perfluor-n-hexyl)ethin (PFE3) und (Perfluor-n-hexyl)ethen (PFE2). Diese werden zu den Zielverbindungen (Perfluor-n-hexyl)ethen und (Perfluor-n-hexyl)ethan (PFE1) umgesetzt. Wie in Abbildung 4.20 zu sehen ist, ist die Kettenlänge der untersuchten Moleküle identisch mit der von PFOB. Die hohe Struk-

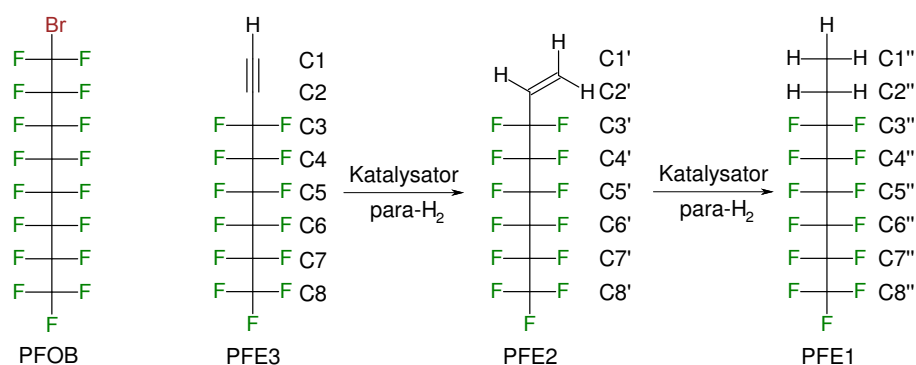
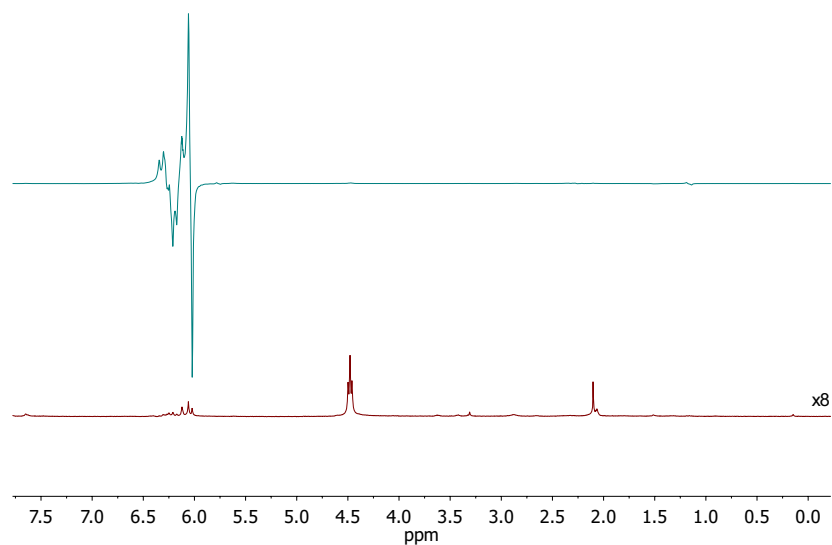


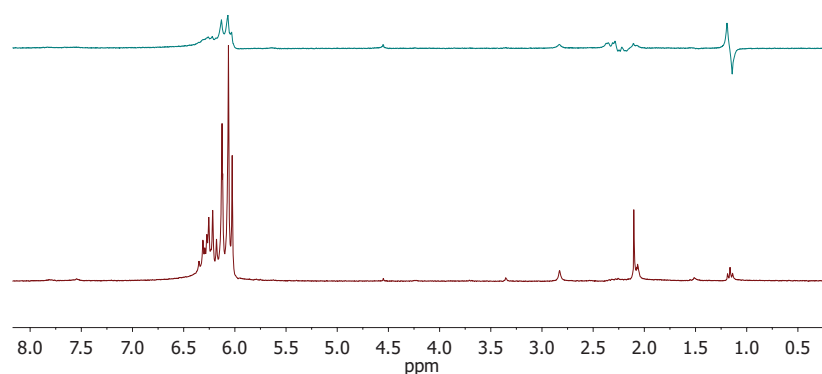
Abbildung 4.20: Perflubron (PFOB) und die untersuchten semifluorierten Kohlenwasserstoffe. Die Benennung der Kohlenstoffe dient der späteren Zuordnung der Signale.

turähnlichkeit erlaubt eine positive Prognose für die Bioverträglichkeit der Substanzen. Dabei ist besonders das vollständig hydrierte PFE1 sehr interessant, da semifluorierte Alkane zum einen als biologisch inert gelten und zum anderen in inflammatorischem Gewebe kumulieren, was zum MR-Monitoring entzündlicher Prozesse genutzt werden könnte.[142, 143]

Bei den folgenden Experimenten wurden, wenn nicht anders beschrieben, 0,2 ml PFE3, PFE2 oder PFE1 in 1,8 ml Aceton-d₆ gelöst und Katalysator 1 in katalytischer Menge hinzugegeben. Die übrige Probenvorbereitung erfolgte nach 3.3.1. Zunächst wurde untersucht, inwieweit sich PHIP auf den beiden Zielsubstanzen erzeugen lässt, d.h. es wurden die gewöhnlichen Hydrierungen durchgeführt und anschließend ¹H-Spektren aufgenommen. Das PHIP-Spektrum von PFE2 in Abbildung 4.21a wurde direkt nach der Hydrierung einer PFE3-Probe aufgenommen und zeigt deutliche PHIP-Signale, die im Vergleich zu den thermischen Produktsignalen eine Signalverstärkung von 111 bei 6,26 ppm (C2') und 139 bei 6,04 ppm (C1') aufweisen. Bei genauerer Betrachtung sind außerdem kleine Antiphasen bei 1,17 ppm und 2,27 ppm zu erkennen, die belegen, dass das gebildete PFE2 teilweise weiter zu PFE1 hydriert wurde, dem diese Signale zuzuordnen sind. Diese Reaktion wurde im Folgenden durch die Untersuchung einer PFE2-Probe weiter betrachtet.



(a) Das ^1H -Spektrum nach der Hydrierung von PFE3 mit *para*- H_2 (oben) mit deutlichen PHIP-Signalen von PFE2 bei 6,26 ppm und 6,04 ppm. Das thermische Spektrum (unten) ist um den Faktor 8 vergrößert.



(b) Das ^1H -Spektrum nach der Hydrierung von PFE2 mit *para*- H_2 (oben) zeigt deutliche PHIP-Signale von PFE1 bei 1,17 ppm und 2,27 ppm. Unten ist das thermische Spektrum dargestellt.

Abbildung 4.21: ^1H -Spektren nach der Hydrierung von PFE3 und PFE2 mit *para*- H_2 . [14]

Die resultierenden Spektren in Abbildung 4.21b zeigen Antiphasensignale bei 1,17 ppm (C1'') und 2,27 ppm (C2''). Die Verstärkungen gegenüber den thermischen Signalen fallen mit 2 und 1,5 im Vergleich zum vorherigen Experiment deutlich kleiner aus, was auf eine langsamere Umsatzrate bei der Hydrierung der Doppelbindung gegenüber der Dreifachbindung zurückzuführen ist. [108, S.28][144, S.143] Dennoch belegen die Ergebnisse, dass in beiden Reaktionsschritten die paarweise Addition des Parawasserstoffs erfolgreich war und zu teilweise hohen Signalverstärkungen führte. Hier wurde jedoch, wie oben beschrieben, insbesondere eine Verstärkung der ^{19}F -Signale angestrebt, die in späteren

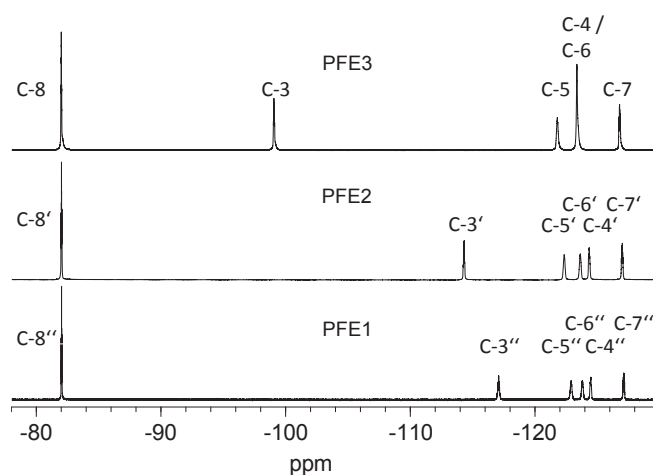
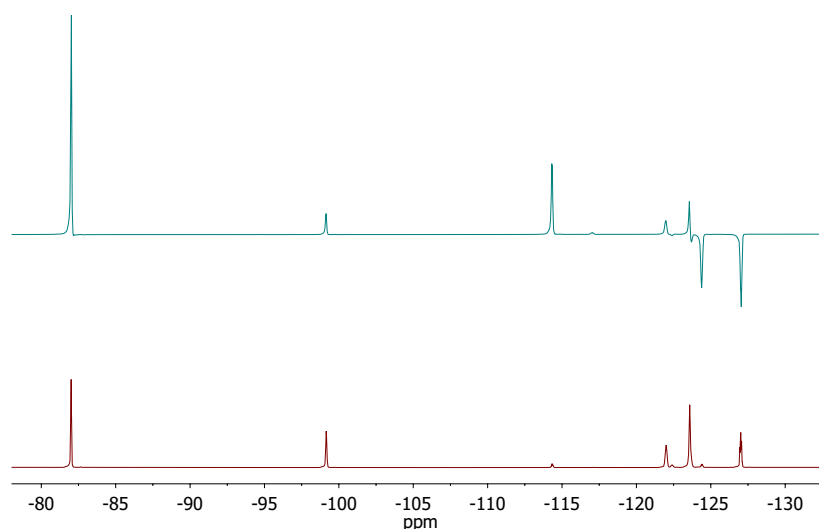


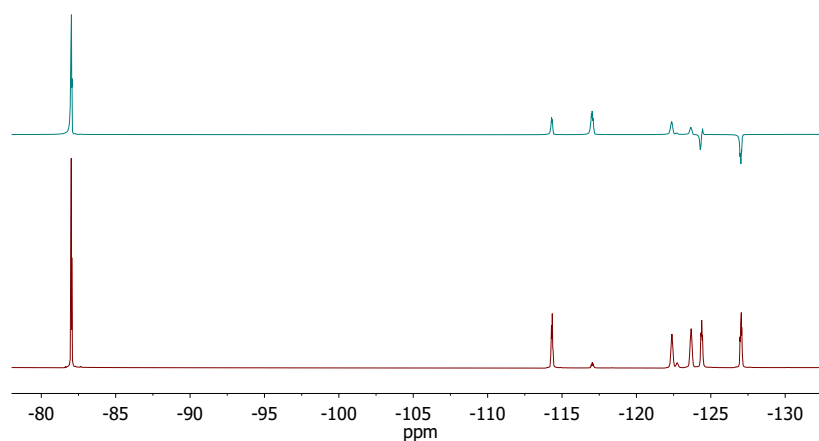
Abbildung 4.22: Signalzuordnung in den ^{19}F -Spektren von PFE3, PFE2 und PFE1.[14]

MR-Anwendungen breiter nutzbar ist. Zunächst wurden zur Zuordnung der Fluorsignale hochaufgelöste (thermische) Spektren aufgenommen, die in Abbildung 4.22 dargestellt sind. Die Zuordnung der einzelnen ^{19}F -Signale erfolgte nach der Auswertung zusätzlich aufgenommener $^{19}\text{F}^{19}\text{F}$ -COSY-Spektren (nicht abgebildet), wobei zu berücksichtigen war, dass die ^4J -Kopplungen im Fall linearer PFCs am größten sind.[14, 145, 146] Die ermittelten Zugehörigkeiten der Signale sind, analog zu der Notation in Abbildung 4.20, an den jeweiligen Signalen vermerkt und sollen die Interpretation der PHIP-Spektren unterstützen. Im Folgenden wird die getroffene Notation zur Einordnung der Signale verwendet, um die Signale der ^{19}F -Atome, die an der jeweiligen Position binden, zu beschreiben. Bei individueller Betrachtung der Signale fällt auf, dass die Signale der einzelnen Gruppen entlang der Molekülkette auch unterschiedlich auf die Bindungsart zwischen dem ersten und zweiten Kohlenstoff reagieren. Dabei ist der Effekt der Bindung auf die chemischen Verschiebungen der Signale umso stärker, je näher die zugehörige Gruppe dieser Bindung ist, was naheliegt, da die Veränderungen der Elektronenverteilung im Molekül durch die Bindung natürlich mit dem Abstand schnell abnimmt. Somit wirkt sich der elektronenziehende Effekt der Mehrfachbindungen, der zu einer Entschirmung der ^{19}F -Kerne, d.h. zu einer Tieffeldverschiebung, führt, am stärksten auf die Kerne an Position 3 aus.[144, S.886] Am Beispiel der direkt benachbarten CF_2 -Gruppe und der maximal entfernten CF_3 -Gruppe wird dieses Verhalten besonders deutlich. Während die Signale von C3 (-99,1 ppm) zu C3' (-114,4 ppm) und C3' zu C3'' (-117,8 ppm) wegen der abnehmenden Elektronendichte zwischen den ersten Kohlenstoffatomen immer weiter hochfeldverschoben sind, erscheinen die Signale von C8, C8' und C8'' alle bei -82 ppm.

Um nun zu untersuchen, wie sich die PHIP unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen, d.h. unter relativ langer Hydrierung und Verweilung im Erdmagnetfeld mit anschließender Messung im Hochfeld innerhalb des Molekül verteilt respektive wie sich der heteronukleare Transfer unter dem Zusammenspiel skalarer Kopplung und schwacher chemischer Verschiebung gestaltet, wurden die obigen Messungen wiederholt und entsprechende ^{19}F -Spektren detektiert. Abbildung 4.23a zeigt die entsprechenden ^{19}F -Spektren, die nach der Hydrierung von PFE3 aufgenommen wurden. Das kleine Signal



(a) Oben: Das ^{19}F -Spektrum nach der Hydrierung von PFE3 mit *para*- H_2 zeigt verstärkte, teilweise gegenphasige PHIP-Signale von PFE2 bei -82 ppm, -114 ppm, -124,4 ppm und -127,1 ppm. Unten: thermisches Spektrum.



(b) Oben: Das ^{19}F -Spektrum nach der Hydrierung von PFE2 mit *para*- H_2 zeigt verstärkte, teilweise gegenphasige PHIP-Signale von PFE1 bei -82 ppm, -117,8 ppm und -124,5 ppm. Unten: thermisches Spektrum.

Abbildung 4.23: ^{19}F -Spektren nach der Hydrierung von PFE3 und PFE2 mit *para*- H_2 . [14]

bei -117,8 ppm zeigt wieder, dass der zweite Reaktionsschritt bereits einen kleinen Anteil PFE1 gebildet hat. Die, gegenüber dem thermischen Spektrum verstärkten und teilweise gegenphasigen Signale attestieren den Transfer der PHIP auf beinahe alle Fluoratome des Moleküls. Lediglich die Signale bei -122,4 ppm und -123,7 ppm erscheinen auf den ersten Blick etwas verschlechtert. Um die übrigen Signale quantitativ zu bewerten, wurde die Signalverstärkung berechnet. Dabei führt jedoch die, schon oben erwähnte, Überlagerung

der Produkt- und Eduktsignale der CF_3 -Gruppe dazu, dass (3.1) nicht direkt für diese Signale angewendet werden kann, da das SNR des Produktes nicht bestimmbar ist. Deshalb wurde das Signal des Produktes aus dem bestimmbareren Signal von $\text{C3}'$ ermittelt, da die Beziehung der Signalintegrale zwischen CF_3 -Gruppe und CF_2 -Gruppe trivial ist. Ebenso wurde im nächsten Experiment unter Nutzung der Signale von $\text{C3}''$ vorgegangen. Die für die Inphasensignale ermittelten Signalverstärkungen betragen 11 bei -114 ppm ($\text{C3}'$), 15 bei -82,0 ppm ($\text{C8}'$), für die gegenphasigen Signale wurden 26 bei -124,4 ppm ($\text{C4}'$) und 3 bei -127,1 ppm ($\text{C7}'$) berechnet. Diese Resultate deuten bereits an, dass der Polarisationstransfer innerhalb des Moleküls eine ungewöhnlich hohe Signalverstärkung auf der maximal entfernten CF_3 -Gruppe produziert. Diese Beobachtung ist, wie später gezeigt wird, reproduzierbar. Da die Gruppe jedoch keine messbare skalare Kopplung zu den Protonen des Parawasserstoffs besitzt, war dieser Transfer nicht zu erwarten.

Die nachfolgende Hydrierung von PFE2 mit Parawasserstoff führte zu den ^{19}F -Spektren in Abbildung 4.23b. Die teilweise gegenphasigen und verstärkten Signale belegen auch bei diesem Reaktionsschritt den Transfer der PHIP. Aus den Spektren wurden die Erhöhungen der verstärkten Signale zu 10,5 bei -117,8 ppm ($\text{C3}''$) und 18,8 bei -82,0 ppm bestimmt. Alle übrigen Signale zeigten keine Signalverstärkung. Auch hier fand ein beachtlicher Polarisationstransfer auf die endständige CF_3 -Gruppe statt, der so nicht erwartet wurde.

4.4.3 Untersuchung des Polarisationstransfers in den verwendeten Verbindungen

Der bemerkenswert hohe Transfer der PHIP auf die ^{19}F -Kerne der terminalen Gruppe in PFE2 und PFE1, der in den Spektren 4.23a und 4.23b beobachtet wurde, ist für eine spätere Anwendungen in der MR-Bildgebung vorteilhaft. Da das Signal mit über 30 ppm von den übrigen Signalen gut separiert ist, sind bei dessen Nutzung keine Artefakte durch die Signale der übrigen ^{19}F zu erwarten. Obwohl die Beobachtung demnach positiv zu bewerten ist, soll die unerwartete Verteilung der Polarisation hier durch weitere Experimente näher beleuchtet werden.

Im ersten Schritt wurde untersucht, ob starke Unterschiede in den Relaxationszeiten der einzelnen Gruppen die Konzentration der Polarisation an der dritten und achten Position verursacht. Bei der Größe des Spinsystems ist die Annahme gerechtfertigt, dass die Hyperpolarisation mit den selben T_1 -Zeiten relaxiert, wie deren thermische Magnetisierung. Daher wurden die longitudinalen Relaxationszeiten von PFE2 und PFE1, deren Ergebnisse in Abbildung 4.24 dargestellt sind, nach 3.3.3 durch Inversion Recovery-Experimente ermittelt. Die bestimmten Relaxationszeiten liegen bei PFE2 zwischen 4,2 s und 5,4 s und bei PFE1 zwischen 4,8 s und 6,6 s. Wie schon die Relaxationsverläufe suggerieren, können diese kleinen Unterschiede die besonders hohe Polarisation auf der terminalen Gruppe nicht erklären. Zwar könnte man unter der unrealistischen Annahme, dass zum Startzeitpunkt alle Gruppen die gleiche Polarisation haben, eine gewisse Ungleichverteilung zum Zeitpunkt der Messung ableiten, diese würde aber dennoch nicht so ausgeprägt sein, dass nur noch die Gruppen 3 und 8 eine Hyperpolarisation aufweisen. Schlussfolgernd muss ein Großteil der initialen Polarisation auf die endständige Gruppe übertragen werden. Da PFE3, PFE2 und PFE1 als langkettige semifluorierte Kohlenwasserstoffe struktur-

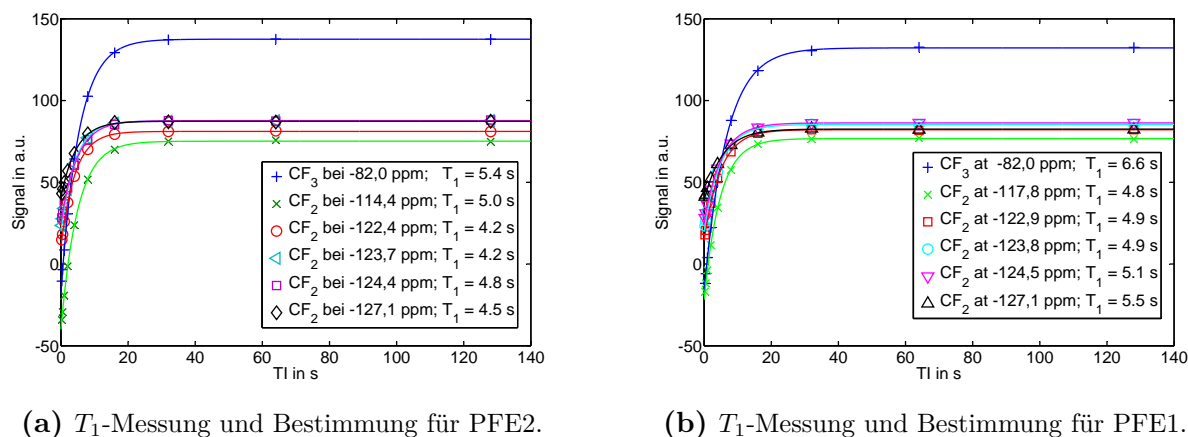
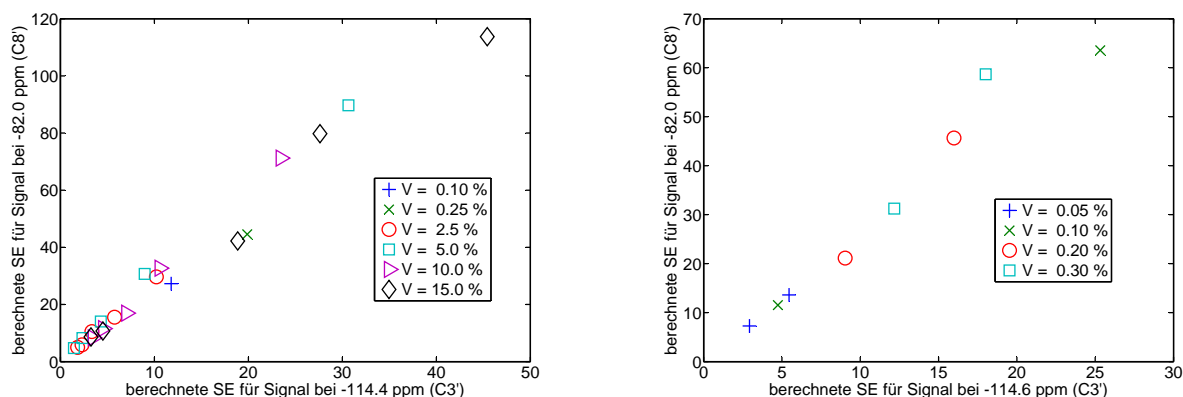


Abbildung 4.24: Messung und Bestimmung der ^{19}F - T_1 -Zeiten von PFE2 und PFE1 mittels Inversion Recovery.[14]

ähnlich zu einigen Flüssigkristallen sind, lag die Überlegung nahe, dass die Moleküle ein ähnliches Verhalten zeigen.[129, S.233] Hier könnte eine Orientierungsordnung zur systematischen Annäherung der ersten und achten Gruppe verschiedener Moleküle führen und so einen intermolekularen Transfer der PHIP der angelagerten Protonen an einem Molekül auf die CF_3 -Gruppe eines zweiten Moleküls ermöglichen. Bedingt durch den sich verändernden mittleren Abstand der Moleküle sollte so eine intermolekulare Wechselwirkung konzentrationsabhängig sein, weshalb die Erhöhung der interessanten Signale von PFE2 ($\text{C}3'$ und $\text{C}8'$) unter Variation der Startkonzentration an PFE3 gemessen wurde. Die eingesetzten Proben wurden analog zu den vorherigen mit Aceton- d_6 und Katalysator 1 auf ein Gesamtvolumen von 2 ml angesetzt, enthielten aber zwischen 0,1 und 15 vol% PFE3. Abbildung 4.25a zeigt, dass das Verhältnis der Verstärkung der beobachteten Signale unabhängig von der verwendeten Konzentration ist. Vielmehr ist die Verstärkung von $\text{C}8'$ proportional zu der Verstärkung von $\text{C}3'$ und etwas mehr als doppelt so groß. Daher muss auch der intermolekulare Polarisationstransfer über die geordnete Wechselwirkung der Moleküle als unwahrscheinlich beurteilt werden. Dies wird zusätzlich durch die Tatsache gestützt, dass so ein Transfer bei den vorliegenden Molekülen auch einen Transfer auf Gruppen des Eduktes zur Folge haben sollte, der ebenfalls nicht beobachtet wurde. Trotzdem könnte der räumliche Transfer der Polarisierung von den addierten Protonen auf die terminalen ^{19}F erfolgen, wenn die Molekülkette eine entsprechende sterische Konformation aufweist und sich zum Beispiel sehr stark krümmt. Da derartige Konformationen abhängig vom Lösungsmittel sind, wurden die Signalverstärkungen der beide Signale zusätzlich unter Verwendung von weniger polaren Chloroform- d_1 untersucht.[147, S.455ff.] Wie in Abbildung 4.25b deutlich wird, wurde das Verhalten durch den Einsatz eines anderen Lösungsmittels nicht verändert, weshalb im Folgenden die Untersuchung intramolekularer Transfermechanismen fokussiert wurde.

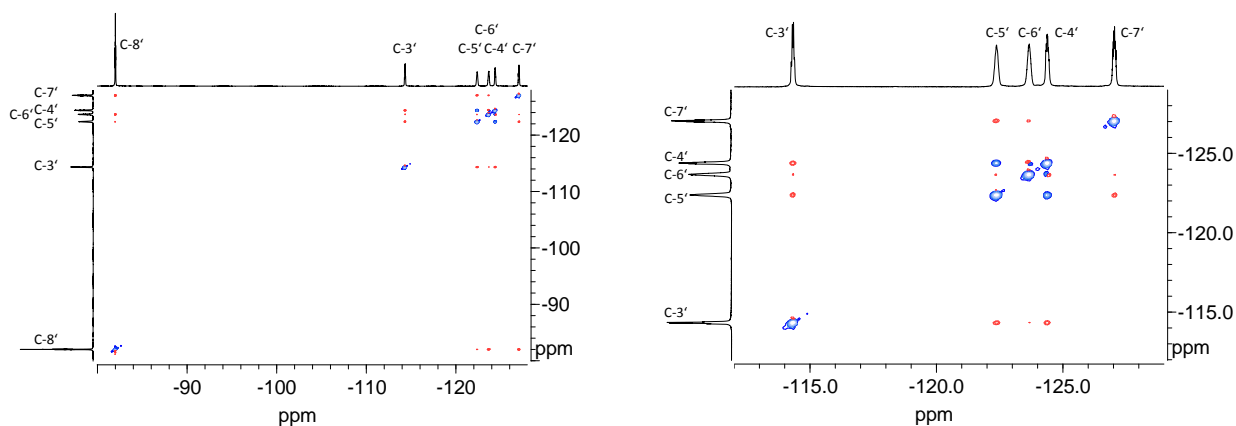
Zur weiteren Aufklärung des Transfers wurde PFE2 in Zusammenarbeit mit Dr. Markus Plaumann auf ^{19}F - ^{19}F -NOEs untersucht. Die Aufnahme der ^{19}F - ^{19}F -NOESY-Spektren von



(a) Signalverstärkung der Signale von C3' und C8' bei verschiedenen Konzentrationen von PFE3 in Aceton-d₆. (b) Signalverstärkung der Signale von C3' und C8' bei verschiedenen Konzentrationen von PFE3 in Chloroform-d₁.

Abbildung 4.25: Signalverstärkungen der Signale von C3' und C8' bei verschiedenen Lösungsmitteln und Konzentrationen von PFE3.[14]

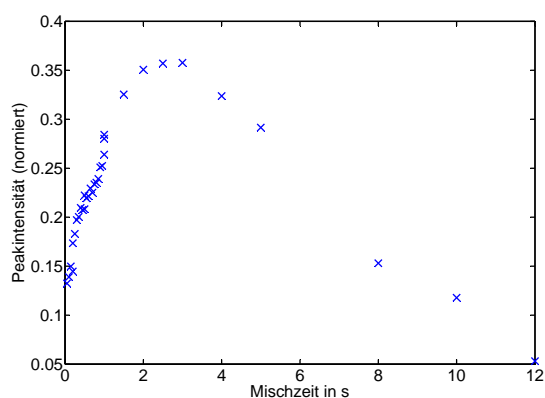
PFE2 und PFE1 unterstützten außerdem die oben getroffenen Signalzuordnungen, da hier die Signale der vicinalen Kopplungen (³J) am stärksten sind und somit eine Zusatzinformation bereitstellen.[145] Das in Abbildung 4.26 dargestellte ¹⁹F¹⁹F-NOESY-Spektrum von PFE2 in Aceton-d₆ wurde mit einer Mischzeit von 4s und einer Relaxationspause von 20s mit 2 Mittelungen aufgenommen. Im Spektrum sind im Wesentlichen zwei Gruppen mit der endständigen CF₃-Gruppe C8' (-82,0 ppm) über Kreuzpeaks verknüpft, zum einen C7' bei -127.1 ppm und zum anderen C6' bei -123.6 ppm. Dies belegt eine Wechsel-



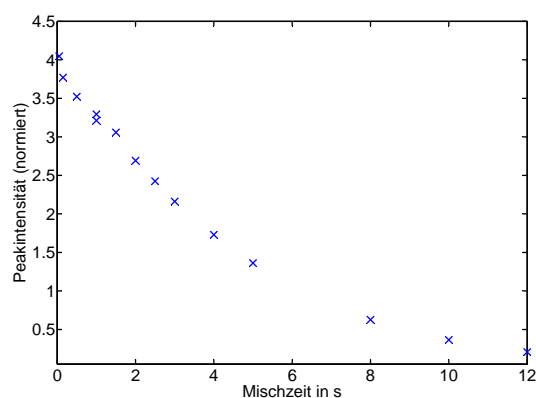
(a) ¹⁹F¹⁹F-NOESY-Spektrum von PFE2 in Aceton-d₆. (b) Vergrößerter Bereich des ¹⁹F¹⁹F-NOESY-Spektrums.

Abbildung 4.26: ¹⁹F¹⁹F-NOESY-Spektrum von PFE2 in Aceton-d₆ und der vergrößerte Bereich von -112 ppm bis -129 ppm. Die Farben Rot und Blau geben die unterschiedliche Phasenlage der Signale wieder.[14]

wirkung von ^{19}F -Atomen, die lediglich drei und vier Bindungen weit auseinanderliegen. Eine Wechselwirkung von $\text{C}8'$ mit den ^{19}F über fünf Bindungen ist durch den kleineren NOESY-Peak zu $\text{C}5'$ bei -122.4 ppm repräsentiert. Die Betrachtung der Verknüpfungen zu den ^{19}F -Atomen von $\text{C}3'$ ($-114,4\text{ ppm}$) zeigt ein ähnliches Verhalten. Auch hier sind die Wechselwirkungen zu den ^{19}F an $\text{C}4'$ bei 124.4 ppm und an $\text{C}5'$ bei -122.4 ppm am stärksten ausgeprägt und es existiert ein schwächerer Kreuzpeak zu $\text{C}6'$ bei -123.6 ppm . Dabei fällt auf, dass die Signale zwischen $\text{C}4'$ und $\text{C}5'$ die gleiche Phase wie die Signale auf der Diagonalen haben und die Peaks zwischen $\text{C}4'$ und $\text{C}6'$ eine gemischte Phase, während die Peaks von $\text{C}5'$ und $\text{C}7'$ eine entgegengesetzte Phase zeigen, wie sie auch bei Kohlenwasserstoffen zu finden sind. Zwischen $\text{C}5'$ und $\text{C}6'$ sind keine Kreuzpeaks zu identifizieren. Die $^{19}\text{F}^{19}\text{F}$ -NOESY-Spektrum von PFE1 und PFE3 wurden mit den gleichen Parametern aufgenommen, sind jedoch nicht abgebildet. Auch im Fall von PFE1 sind die bereits beschriebenen Peaks mit gemischter Phasenlage zwischen $\text{C}4''$ und $\text{C}6''$ zu finden. Im Gegensatz zum Spektrum von PFE2 haben die Kreuzpeaks von $\text{C}4/\text{C}5$ und $\text{C}4''/\text{C}5''$ nicht die gleiche Phase wie die Diagonalsignale. Die beobachteten ungewöhnlichen Mischphasen einiger Kreuzpeaks wurden bisher nur durch Battiste et al. für die $^{19}\text{F}^{19}\text{F}$ -NOESY-Signale von zyklischen Verbindungen beschrieben.[146] Auch die unüblichen gleichphasigen Signale (negativer NOE) wurden bereits in $^{19}\text{F}^{19}\text{F}$ -NOESY-Experimenten beobachtet und in der Literatur beschrieben, jedoch nicht interpretiert oder geklärt.[148, 149] Als mögliche Erklärungen wurden starke Kopplungseffekte oder eine kreuzkorrelierte Dipolanisotropie der chemischen Verschiebung („cross-correlated dipole chemical shifts anisotropy“) aufgeführt. Um die Ursache der gleichphasigen Kreuzpeaks weiter zu beleuchten, wurden durch Variation der Mischzeit NOESY-Aufbaureihen von PFE2 in Aceton- d_6 gemessen. Abbildung 4.27 zeigt exemplarisch die Kurven für die Kreuzpeaks zwischen $\text{C}3'$ und $\text{C}5'$ und zwischen $\text{C}4'$ und $\text{C}5'$. Die bereits oben beschriebenen Kreuzpeaks, die eine NOESY-



(a) NOE-Aufbaumessung des Kreuzpeaks zwischen $\text{C}3'$ und $\text{C}5'$.



(b) NOE-Aufbaumessung des Kreuzpeaks zwischen $\text{C}4'$ und $\text{C}5'$.

Abbildung 4.27: Die NOE-Aufbaureihen von PFE2 zeigen für die starke Wechselwirkung zwischen $\text{C}3'$ und $\text{C}5'$ einen typischen Verlauf, der ab $2,8\text{ s}$ in die Relaxation übergeht. Für den Kreuzpeak zwischen $\text{C}4'$ und $\text{C}5'$, der bereits eine ungewöhnliche Phasenlage aufwies, ist nur der Anteil der Relaxation messbar.[14]

typische Antiphase gegenüber der Diagonalen aufweisen (z.B. C3'/C5'), zeigen auch in der NOE-Aufbaureihe ein typisches Verhalten, d.h. der NOE baut sich zu Beginn auf bis nach einem Maximum die Relaxation überwiegt. Gleichzeitig zeigen die Kreuzpeaks mit der ungewöhnlichen gleichen Phasenlage (z.B. C4'/C5') nur einen Abfall durch Relaxation, was einen indirekten NOE als Erklärung ausschließt.

Des Weiteren sollte überprüft werden, wie sich die Polarisation in ähnlichen Molekülen mit abweichenden Kettenlängen verteilt. Hierzu erfolgte eine gründliche Substanzrecherche, wobei darauf geachtet wurde, dass die zu untersuchenden perfluorierten Substrate eine nicht allzu stark abweichende Kettenlänge im Vergleich zu PFE besaßen. Dabei wurden (Perfluor-n-octyl)ethen und (Perfluor-n-butyl)ethen, deren Strukturen in Abbildung 4.28 dargestellt sind, als mögliche Vorstufen identifiziert. Entsprechende Substanzen

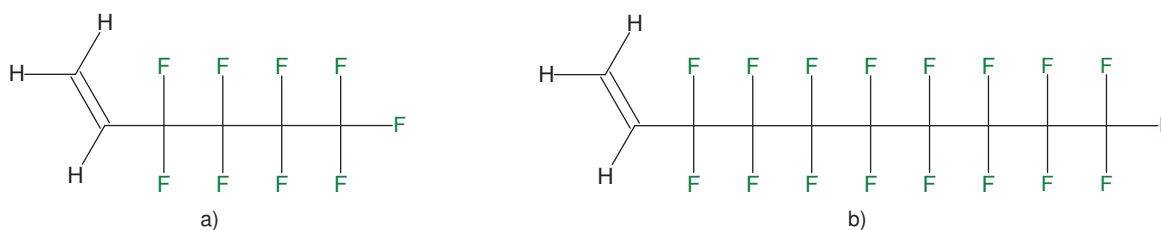
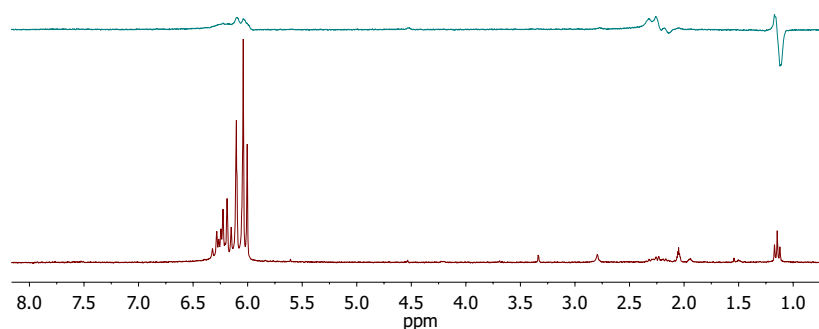
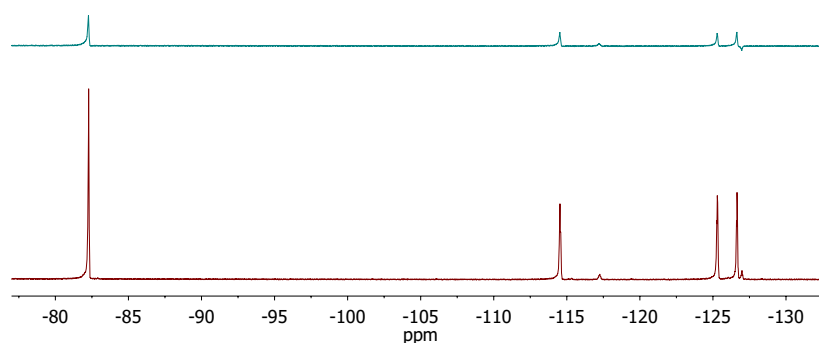


Abbildung 4.28: a) (Perfluor-n-butyl)ethen und b) (Perfluor-n-octyl)ethen als Vorstufen zur Untersuchung des Einflusses der Kettenlänge auf die Verteilung der Polarisation.

mit Dreifachbindung waren leider kommerziell nicht verfügbar. Daher wurden im Folgenden die Hydrierungen mit Parawasserstoff zu (Perfluor-n-octyl)ethan und zu (Perfluor-n-butyl)ethan untersucht, wobei ebenfalls jeweils 0,2 ml der Substanz in 1,8 ml Aceton-d₆ gelöst und Katalysator 1 verwendet wurde. Abbildung 4.29 zeigt Ergebnisse der Umsetzung von (Perfluor-n-butyl)ethen zu (Perfluor-n-butyl)ethan. In dem ¹H-Spektrum, das direkt nach der Hydrierung detektiert wurde, sind typische PHIP-Signale des Produktes bei 2,23 ppm (CH₂) und 1,13 ppm (CH₃) sichtbar, die gegenüber den Signalen im thermischen Spektrum jedoch kaum verstärkt sind. Dennoch belegen die Signale die Umsetzung der Doppelbindung mit Parawasserstoff zur Einfachbindung. Bei dem gemessenen ¹⁹F-Spektrum ist lediglich ein schwaches PHIP-Signal bei -127 ppm zu identifizieren, das der CF₂-Gruppe zuzuordnen ist, die der CF₃-Gruppe benachbart ist. Das Produktsignal der CF₂-Gruppe, die der CH₂-Gruppe benachbart ist, liegt bei -117,2 ppm und zeigt hier keine Verstärkung. Im Vergleich zu den Experimenten mit PFE2 und PFE1 ist der Einfluss der Hydrierung auf die chemische Verschiebung für das Signal dieser Gruppe am größten. Die Produktsignale der CF₃-Gruppe (-82,2 ppm) und der verbliebenen CF₂-Gruppe (-125,3 ppm) sind von den Eduktsignalen überlagert und zeigen nur schwache oder keine Verstärkung. Auch hier ändert sich die chemische Verschiebung des Signals der CF₃-Gruppe durch die Hydrierung nicht messbar. Die schwachen PHIP-Signale erschweren klare Aussagen zur Verteilung der Polarisation im Molekül. Dennoch fällt bei der ¹⁹F-Messung auf, dass die CF₂-Gruppe neben der CH₂-Gruppe keine Signalveränderung



(a) Oben: Das ^1H -Spektrum nach der Hydrierung von (Perfluor-n-butyl)ethen mit *para*- H_2 zeigt leicht verstärkte PHIP-Signale von (Perfluor-n-butyl)ethan bei 2,23 ppm und 1,13 ppm. Unten: thermisches Spektrum.

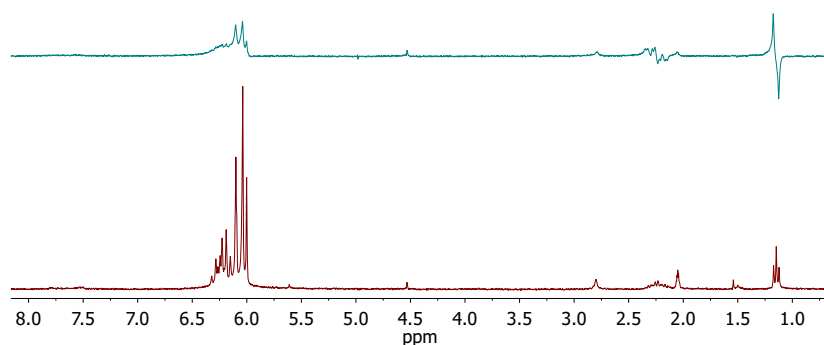


(b) Oben: Das ^{19}F -Spektrum nach der Hydrierung von (Perfluor-n-butyl)ethen mit *para*- H_2 zeigt keine signifikant verstärkten Signale. Lediglich das Signal bei -127 ppm weist ein schwaches, PHIP-typisches Signalmuster auf. Unten: thermisches Spektrum.

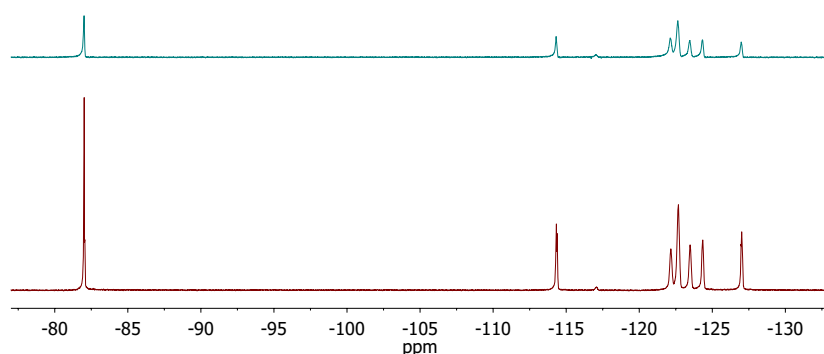
Abbildung 4.29: ^1H - und ^{19}F -Spektren nach der Hydrierung von (Perfluor-n-butyl)ethen mit *para*- H_2 .

erfährt, während die weiter entfernte CF_2 -Gruppe, die zur CF_3 -Gruppe benachbart ist zumindest ein schwaches PHIP-Signal zeigt.

Die Ergebnisse der Umsetzung von (Perfluor-n-octyl)ethen zu (Perfluor-n-octyl)ethan sind in Abbildung 4.30 dargestellt. Auch hier wird die Umsetzung durch die PHIP-Signale bei des Produktes bei 2,25 ppm (CH_2) und 1,15 ppm (CH_3) sicher belegt, wobei ebenfalls kaum eine Verstärkung gegenüber des thermischen Spektrums festzustellen ist. Währenddessen sind im gemessenen ^{19}F -Spektrum keine PHIP-Signale sichtbar. Da das Signal bei -117 ppm der CF_3 -benachbarten CF_2 -Gruppe zuzuordnen ist, kann jedoch auch hier eine Umsetzung festgestellt werden. Es zeigt sich dennoch, dass das Signal der CF_3 -Gruppe bei -82 ppm durch die Hydrierung keine Änderung der chemischen Verschiebung erfährt. Die, der CH_2 -Gruppe benachbarte CF_2 -Gruppe erfährt hier erneut den größten Einfluss, wobei sich die chemische Verschiebung um etwa 3 ppm verringert. Eine Aussage zur Verteilung der Polarisierung kann wegen der fehlenden PHIP-Signale nicht getroffen werden.



(a) Oben: Das ^1H -Spektrum nach der Hydrierung von (Perfluor-n-octyl)ethen mit *para*- H_2 zeigt leicht verstärkte PHIP-Signale von (Perfluor-n-octyl)ethan bei 2,25 ppm und 1,15 ppm. Unten: thermisches Spektrum.



(b) Oben: Das ^{19}F -Spektrum nach der Hydrierung von (Perfluor-n-octyl)ethen mit *para*- H_2 zeigt keine PHIP-Signale. Unten: thermisches Spektrum.

Abbildung 4.30: ^1H - und ^{19}F -Spektren nach der Hydrierung von (Perfluor-n-octyl)ethen mit *para*- H_2 .

Als mögliche Ursache sind verkürzte Relaxationszeiten bei der größeren Kettenlänge zu nennen.[60, S.145] Da die generierte Polarisierung im Vergleich zu zuvor beschriebenen Experimenten bereits im ^1H -Spektrum relativ schwach ist, muss davon ausgegangen werden, dass die Polarisierung für ^{19}F ebenfalls gering ist. Somit könnte die schwache Polarisierung zum Zeitpunkt der Messung bereits vollständig zerfallen sein.

4.4.4 Diskussion

Insgesamt fallen die untersuchten semifluorierten Kohlenwasserstoffe durch ungewöhnliches Verhalten in mehreren Untersuchungsmethoden auf. Der unerwartete Transfer der Polarisierung konnte jedoch durch keines der durchgeführten Experimente abschließend geklärt werden. Dennoch sind intermolekulare Prozesse als untergeordnete Ursache einzustufen, da weder Konzentration noch Lösungsmittel einen Einfluss gezeigt haben. Des Weiteren liegt nahe, dass sich die Polarisierung entlang der Molekülkette verteilt und nicht,

durch eine z.B. gekrümmte Konformation, direkt auf die terminale CF_3 -Gruppe transferiert wird. Dieser, gegenüber nicht fluorierten Kohlenwasserstoffen, ungewöhnliche Transferprozess scheint durch veränderte Kopplungseigenschaften in PFCs begründet zu sein. So dominieren z.B. in COSY-Spektren nicht die ^3J -, sondern die ^4J -Kopplungen oder es zeigen sich Kopplungsartefakte und gemischte Phasenlagen in den aufgenommenen NOESY-Spektren.[146, 150] Die Ursache für die veränderten Eigenschaften ist dabei sicher in den durch die hohe Elektronegativität von ^{19}F veränderten Elektronenverteilungen in der Molekülkette zu finden.[129] So scheinen Fernkopplungen und der Transfer über sogenannte Spacer Spins den beobachteten Transfer zu verursachen.[79] Ebenso könnte sich der Transfer durch Nullquantenkohärenzen vollziehen, die u.a. im Bereich sogenannter Level-Anticrossings auftreten und die Polarisation über weite Distanzen innerhalb des Moleküls übertragen können (Dr. Konstantin Ivanov, Vortrag und Diskussion bei WG3-Treffen der EU-MPNS-COST Action TD1103 in Bad Hofgastein 2013). Hier könnte eine theoretische Simulation des gesamten Spinsystems, das bei PFE2 16 Spins $1/2$ umfasst, unter Berücksichtigung aller Kopplungen einen tieferen Einblick ermöglichen. Eine Simulation war jedoch in Anbetracht der Größe des Spinsystems bei der verfügbaren Rechenleistung nicht realisierbar. Außerdem waren die benötigten Kopplungskonstanten nicht vollständig bekannt, wobei auch deren Ermittlung bei höheren Feldstärken das Problem allerdings nicht endgültig lösen muss.

Die Untersuchungen der Abhängigkeit von der Kettenlänge ließen durch die schwachen oder ganz fehlenden PHIP-Signale in den ^{19}F -Spektren von (Perfluor-n-butyl)ethan und (Perfluor-n-octyl) (Abbildung 4.29a und 4.30a) keinen Trend bei der Verteilung der Polarisation erkennen. Dennoch können einige Erkenntnisse abgeleitet werden. Zusammen mit den Ergebnissen von PFE2 und PFE1 wird deutlich, dass die geringen Umsatzraten bei der Hydrierung von Doppelbindungen nur eine schwache PHIP ermöglichen. Bei der Verwendung entsprechender Vorstufen mit einer reaktiveren Dreifachbindung wären somit möglicherweise fundiertere Aussagen möglich. Abgesehen von der Polarisation zeigte sich jedoch, dass das ^{19}F -Signal der CF_3 -Gruppe unabhängig von der Kettenlänge bei etwa -82 ppm liegt und damit gut von den übrigen Signalen separiert ist. Des Weiteren hat die Hydrierung kaum einen Effekt auf die Lage dieser Signale. Der Einfluss der Bindung auf die chemische Verschiebung der Signale der, der CH_2 direkt benachbarten CF_2 -Gruppe liegt bei allen drei Kettenlängen bei etwa 2,7 ppm. In Bezug auf den Polarisationstransfer bei PFE lässt sich feststellen, dass zumindest bei (Perfluor-n-butyl)ethan die Polarisation einer weiter entfernten CF_2 -Gruppe beobachtet werden kann, die mindestens so stark ist, wie die Polarisation der CF_2 -Gruppe, die mit der CH_2 -Gruppe verbunden ist.

Wie Dr. Alexey Kiryutin mitteilte, hatte die Arbeitsgruppe um Dr. Konstantin Ivanov und Prof. Hans-Martin Vieth ebenfalls Probleme, ihre bisher erfolgreichen theoretischen Vorhersagen für den Polarisationstransfer auf die Spinsysteme fluorierteter Moleküle zu übertragen und in Deckung mit ihren Experimenten zu bringen. Die Defizite in der Beschreibung fluorierteter Systeme in der gesamten NMR-Literatur zeigen, dass hier noch erheblicher Bedarf besteht, um die Optimierung des Transfers voranzutreiben. Daher sind bereits Versuche geplant, die den Transfer unter Variation der Präparationsfeldstärke und der Geschwindigkeit der Feldvariationen mit einem geeigneten Shuttle-Aufbau am ITC Novosibirsk untersuchen sollen. Dennoch wurde erstmalig ^{19}F -Hyperpolarisation in

einem potentiell biokompatiblen Substrat erzeugt, das außerdem strukturähnlich zum klinisch erprobten Perflubron ist.[129, S.265] Der dominante Transfer auf die endständige CF_3 -Gruppe, deren Signal bei $-82,0$ ppm weit von den übrigen Signalen getrennt liegt, qualifiziert PFE2 insbesondere für Anwendungen in der MRT, da das Signal so isoliert angeregt werden kann und keine CS-Artefakte zu befürchten sind. Daher erfolgen im weiteren Verlauf der Arbeit erste Bildgebungsversuche mit ^{19}F -hyperpolarisiertem PFE2. Der Vollständigkeit halber muss noch festgestellt werden, dass die erwähnte Biokompatibilität durch den Einsatz von Aceton als Lösungsmittel aufgehoben wird. Experimente in wässriger Lösung oder Wasser/Alkohol-Gemischen scheiterten an der Löslichkeit des Substrates oder der des Katalysators. Hier eröffnet sich allerdings ein interessanter Ansatz zur Steigerung der Signalerhöhung. Die Entwicklung eines Katalysator, der sich direkt in den verwendeten PFCs löst, könnte die Notwendigkeit eines Lösungsmittels abschaffen und zugleich die hohe Gasaufnahmefähigkeit von PFCs nutzen.[129, S.181ff.] Die übrigen Verbesserungsmöglichkeiten bei der Durchführung der PHIP-Experimente wurden in den vorhergehenden Abschnitten bereits diskutiert und gelten hier analog.

4.5 Fluorbildgebung mit PHIP-verstärkten Signalen

4.5.1 Aspekte bei der ^{19}F -Bildgebung mit PHIP-verstärkten Signalen

Neben den in 3.3.2 erwähnten Problemen bei der Bildgebung hyperpolarisierter Substanzen, die vor allem den irreversiblen Zerfall der Startpolarisation betreffen, spielen noch weitere praktische Aspekte eine wichtige Rolle. So resultieren aus hohen Signalverstärkungen in den spektroskopischen Untersuchungen nicht automatisch entsprechende Kontraststeigerungen in MR-Bildern.

An Tomographen ist die spektrale Auflösung niedriger als an NMR-Spektrometern, was zur Überlappung der gegenphasigen PHIP-Signale respektive zu deren Aufhebung führen kann. Dies kann z.B. behoben werden, indem die generierte Spinordnung in echte Magnetisierung (d.h. mit definierbarer Spintemperatur) überführt wird, so dass das Integral über die Signale nicht null ist. Eine derartige Überführung kann beispielsweise durch eine schnelle Manipulation des externen Magnetfeldes (Field Cycling 2.3.5) realisiert werden.[83]

Außerdem können in der MRS die Signale natürlicher Metabolite, oder in der MRT die Hintergrundsignale aus dem Gewebe bei geringen Konzentrationen der hyperpolarisierten Verbindung trotz der Signalverstärkung weiterhin dominieren und das Signal der untersuchten Substanz überlagern. Hier existieren Ansätze, die PHIP-spezifische Signaldynamik in eine Kontrastinformation zu übersetzen.[36] Eine andere vielversprechende Möglichkeit ist der Transfer der Hyperpolarisation auf solche Heterokerne, die in biologischen Systemen nicht oder nur geringfügig vorkommen. Zusätzlich können Heterokerne neben der Abwesenheit eines natürlichen Hintergrunds auch Vorteile durch längere Relaxationszeiten bieten. Bisher wurde in diesem Zusammenhang insbesondere der Hyperpolarisationstransfer auf ^{13}C für entsprechende Anwendungen etabliert.[37, 39, 151] Obwohl ^{19}F , wie schon in 1.1 beschrieben, für biomedizinische MR-Anwendungen ein hohes Potential besitzt, wurden bisher keine Versuche unternommen, hierfür Hyperpolarisationstechniken

zur Signalsteigerung einzusetzen. Daher steht in diesem Kapitel die erstmalige Nutzung der PHIP zur Generierung von ^{19}F -MR-Bildern im Mittelpunkt.

4.5.2 ^{19}F -Bildgebung mit 3-Fluorstyrol

Da die Erzeugung von ^{19}F -hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol, wie in 4.1.3 beschrieben, zuverlässig funktioniert und das NMR-Spektrum nur ein Signal aufweist, wurden die ersten heteronuklearen PHIP-Bildgebungsversuche mit diesem System durchgeführt. Wegen der schlechteren Homogenität und der kleineren Feldstärke des Kleintomographen gegenüber dem NMR-Spektrometer wurden zunächst einige ^{19}F -Experimente ohne Ortskodierung durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Vorversuche an diesem Gerät sicherzustellen. Im ersten Experiment (Abbildung 4.31 Mitte) wurde die Probe analog zu 4.1.3

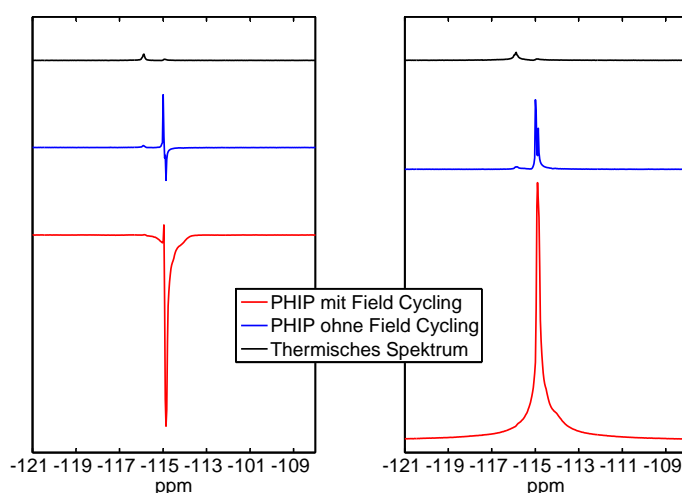


Abbildung 4.31: Am Kleintomographen detektierte ^{19}F -Spektren direkt nach der Hydrierung zu 3-Fluorstyrol (Mitte), mit Field Cycling Schritt (unten) und mit thermischer Polarisation (oben). Links sind die Realteile der phasenkorrigierten Spektren und rechts die Magnitudenspektren dargestellt.[83]

direkt nach der Hydrierung zu 3-Fluorstyrol in die Bohrung des Magneten verbracht um anschließend das signalverstärkte ^{19}F -Spektrum aufzunehmen. Das resultierende PHIP-Signal ist genau wie in den Vorversuchen (Abbildung 4.4) durch eine entgegengesetzte Phasenlage charakterisiert. Hier führt die relativ geringe Homogenität des Tomographen (die Linienbreiten lagen nach dem Shim bei etwa 30 - 40 Hz) bereits zur Reduktion der erzielbaren Signalintensität, da die beschriebenen Phasenlagen eine teilweise Überlappung und Auslöschung zur Folge haben. Um dieses Problem gerade im Hinblick auf MRT-Versuche zu beheben, wurde im Experiment ein Field Cycling-Schritt (FC) eingefügt. Wie in dem Ablaufschema des Experimentes in Abbildung 4.32 zu sehen ist, wurde das äußere Magnetfeld unmittelbar nach der Hydrierung diabatisch schnell abgeschirmt und die Probe anschließend adiabatisch in das Detektionsfeld transportiert. Die Magnetfeldvariation wurde durch das Einführen der Probe in den, in 3.1.3 beschrieben, Mu-Metall-Zylinder realisiert, durch den eine Absenkung des Erdmagnetfeldes ($\approx 50 \mu\text{T}$) auf etwa

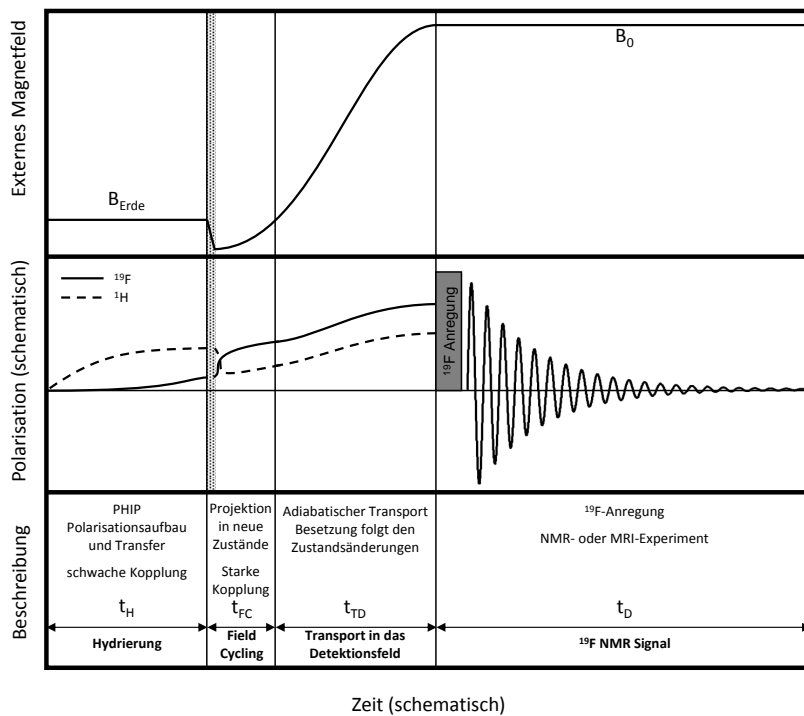


Abbildung 4.32: Schematischer Ablauf der PHIP-Experimente mit 3-Fluorstyrol am Kleintierotomographen mit einem Field Cycling Schritt zur Optimierung der erzielten ^{19}F -Polarisation.[83]

$0,7\ \mu\text{T}$ möglich ist. Durch die modifizierte Versuchsführung konnte das untere Spektrum in Abbildung 4.31 generiert werden, in dem eine Phasenlage des ^{19}F -Signals des Produktes dominiert. Gerade im Vergleich der für die Bildgebung aussagekräftigeren Magnitudenspektren wird deutlich, dass das FC nicht nur die Phasenlage des Signals verbessert hat, sondern auch die erzielte Signalintensität deutlich höher ist. Quantitativ liegt die Signalverstärkung beim ersten Spektrum bei etwa 17, wobei der höhere Wert gegenüber den Vorversuchen durch das schwächere thermische Signal bei 4,7 T und die Streuung der erzielten SE bei der manuellen Versuchsführung begründet ist. Demgegenüber ist in dem Spektrum, das nach dem FC aufgenommen wurde (rot), die ermittelte Signalerhöhung $\text{SE} \approx 78$, was einer Steigerung um einen Faktor 4,5 entspricht.

Dieses optimierte und verstärkte Signal sollte im Folgenden zur Aufnahme eines ^{19}F -MR-Bildes genutzt werden, weshalb zur besseren Ausfüllung der Spule eine etwas größere Probe mit 2,5 ml Aceton- d_6 , 0,3 ml 3-Fluorphenylacetylen und Katalysator 1 angesetzt wurde. Um die erzeugte Hyperpolarisation sinnvoll zu nutzen wurde zunächst eine FLASH-Sequenz mit einem Flipwinkel von ca. 5° , $\text{TR} = 10\ \text{ms}$, $\text{TE} = 3,8\ \text{ms}$, einer Auflösung von 64×64 bei einer Voxelgröße von $1,25 \times 1,25 \times 15\ \text{mm}^3$, einem Zero Filling von 2 und mit 10 Mittelungen je Bild eingesetzt, wobei die Aufnahme eines Bildes entsprechend 3,2 s beanspruchte. Durch den kleinen Anregungswinkel konnte die hohe Anfangspolarisation genutzt werden, um eine Zeitserie aufzunehmen. Diese, in Abbildung 4.33a gezeigte Reihe von axialen Aufnahmen des Probenröhrchens verdeutlicht den großen SNR-Gewinn zu

Beginn der Messung. Gleichzeitig wird aber auch deutlich, warum bei MR-Anwendungen

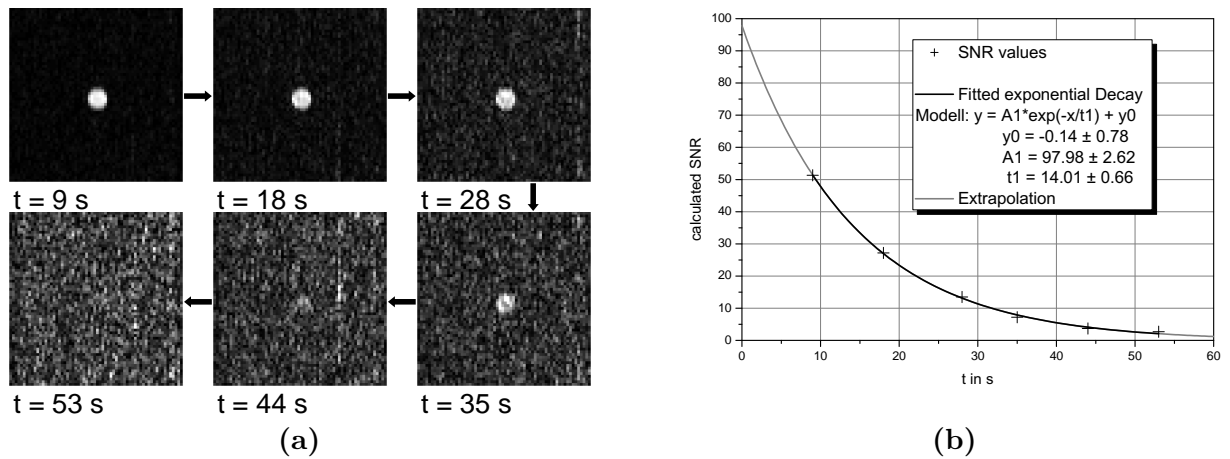


Abbildung 4.33: ^{19}F -Bildgebung mit hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol und einer FLASH-Sequenz. Nach der Hydrierung der ungesättigten Vorstufe und dem FC wurde die Probe innerhalb von etwa 9 s in den Tomographen transportiert und die in a) gezeigten Bilder der gleichen Schicht nacheinander aufgenommen. Aus den berechneten SNR der Einzelbilder lässt sich eine Zerfallskonstante von etwa 14 s ermitteln (b).[83]

mit hyperpolarisierten Substanzen, im Gegensatz zu konventionellen MR-Techniken, lange T_1 -Zeiten von Vorteil sind. Die qualitative Betrachtung der Bilder und das berechnete SNR in Abbildung 4.33b zeigen, wie kurz das durch die Relaxation bedingte Zeitfenster ist, in dem ein signifikanter Gewinn durch den Einsatz von PHIP zu erwarten ist. Trotz der relativ langen Zerfallszeit von etwa 14 s hebt sich die Probe bereits nach etwa 40 s nicht mehr vom Hintergrund ab. Dennoch ist die signifikante Steigerung der Qualität der ^{19}F -MR-Aufnahme durch PHIP im Vergleich zur thermischen Polarisation evident. Berücksichtigt man weiter, dass der Transport in den Tomographen ca. 9 s in Anspruch genommen hat, so kann durch eine rückwärtige Extrapolation des abgetragenen SNRs, welches zum Zeitpunkt der ersten Messung 52 betrug, geschlossen werden, dass initial ein SNR von beinahe 100 möglich wäre. Da das Probengefäß im thermischen Bild nicht identifiziert werden kann, korrespondiert dieser Wert mit einer minimalen Signalsteigerung von 100, die z.B. durch die Verwendung von fast reinem Parawasserstoff weiter gesteigert werden könnte. Dies entspricht bereits 10000 Mittlungen oder einer theoretisch 100-fachen Feldstärke.[152]

Alternativ zur Kleinwinkel Anregung kam außerdem eine Multispinechosequenz zum Einsatz, die nach einmaliger Anregung mit einem 90° -Puls alle benötigten Zeilen des k-Raums durch die Spinechos mehrerer Refokussierungspulse auffüllt. Abbildung 4.34 zeigt zwei Aufnahmen mit unterschiedlicher Schichtdicke die ebenfalls nach der Hydrierung mit Parawasserstoff und einem FC-Schritt detektiert wurden. Die Auflösung der Bilder beträgt 128×64 bei einer Voxelgröße von $0,625 \times 0,625 \times 15$ bzw. 3 mm^3 . Durch die weitere Beschleunigung der Messung mit Zero Filling um den Faktor 2, genügte ein RARE-Faktor

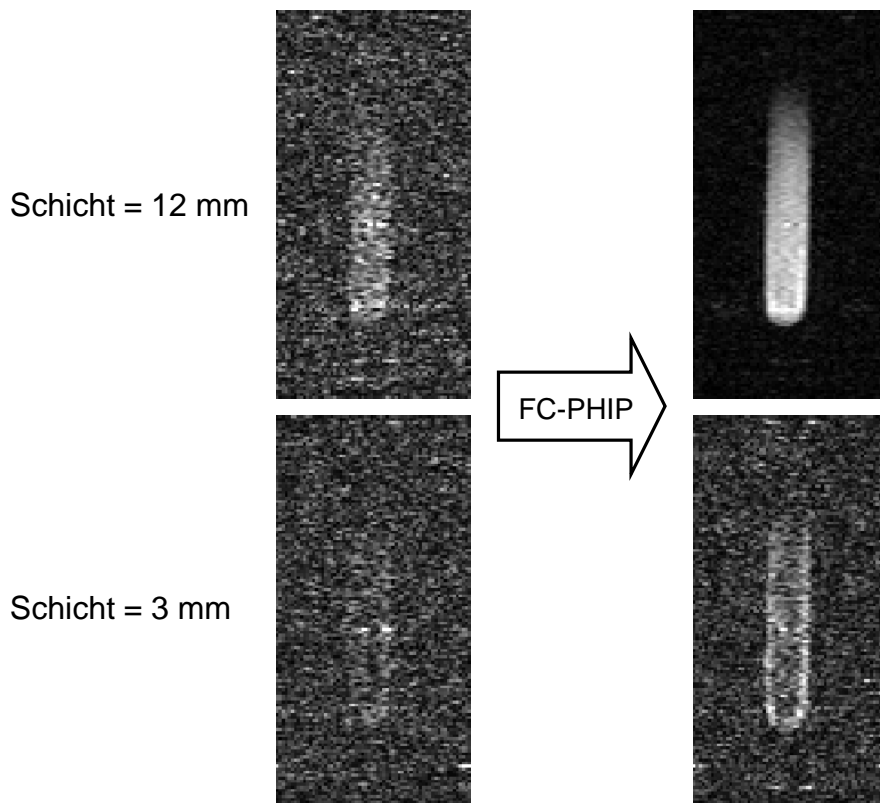


Abbildung 4.34: ^{19}F -Bildgebungsversuche mit hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol unter Verwendung einer RARE-Sequenz zur Kodierung der Bildinformation mit einer Anregung, die die vollständige Hyperpolarisation verwendet.

von 32 bei $TE = 14$ ms und einer Aufnahmezeit von 466 ms zur Kodierung der Bildinformation. Zur Füllung des k -Raums wurden die Zeilen von der Mitte nach außen geordnet aufgenommen (Centric Encoding). Die Auswirkung der zentrischen k -Raum-Aufnahme und des Zero Filling werden bei der Betrachtung der Rohdaten deutlich. Abbildung 4.35 zeigt exemplarisch die Realteile der Rohdaten und des sortierten k -Raums sowie das aus dem komplexwertigen k -Raum rekonstruierte ^{19}F -Bild der Messung aus Abbildung 4.34 oben rechts. Bei der Aufnahme der Rohdaten wurden im vorliegenden Fall 32 Phasenkodierschritte vorgenommen, beginnend in der Mitte des k -Raums ($k_{\text{Phase}} = 0, 1, -1, 2, -2, \dots$). Die dabei detektierten, frequenzkodierten Signale wurden zunächst sukzessiv in die Rohdaten geschrieben, wobei die Spalten in Abbildung 4.35 der Frequenzkodierrichtung entsprechen. Die negative Phasenlage des ^{19}F -PHIP-Signals, die schon in Abbildung 4.31 zu beobachten ist, führt auch im k -Raum zu negativen Werten (rot kodiert). Nach der retrospektiven Sortierung der k -Raum-Zeilen nach aufsteigendem k_{Phase} wurden die nicht gemessenen 32 Spalten mit Nulleinträgen aufgefüllt (Zero Filling). Dieses Vorgehen beschleunigte die Messung der 128×64 -Matrix um den Faktor 2, wobei nach Abbildung 4.35a keine wesentlichen Informationen abgeschnitten wurden. Der Realteil des gebildeten k -Raums ist in Abbildung 4.35b dargestellt. Durch Fouriertransformation der komplexwertigen Matrix und Betragsbildung erhält man Abbildung 4.35c, welche dem zuvor

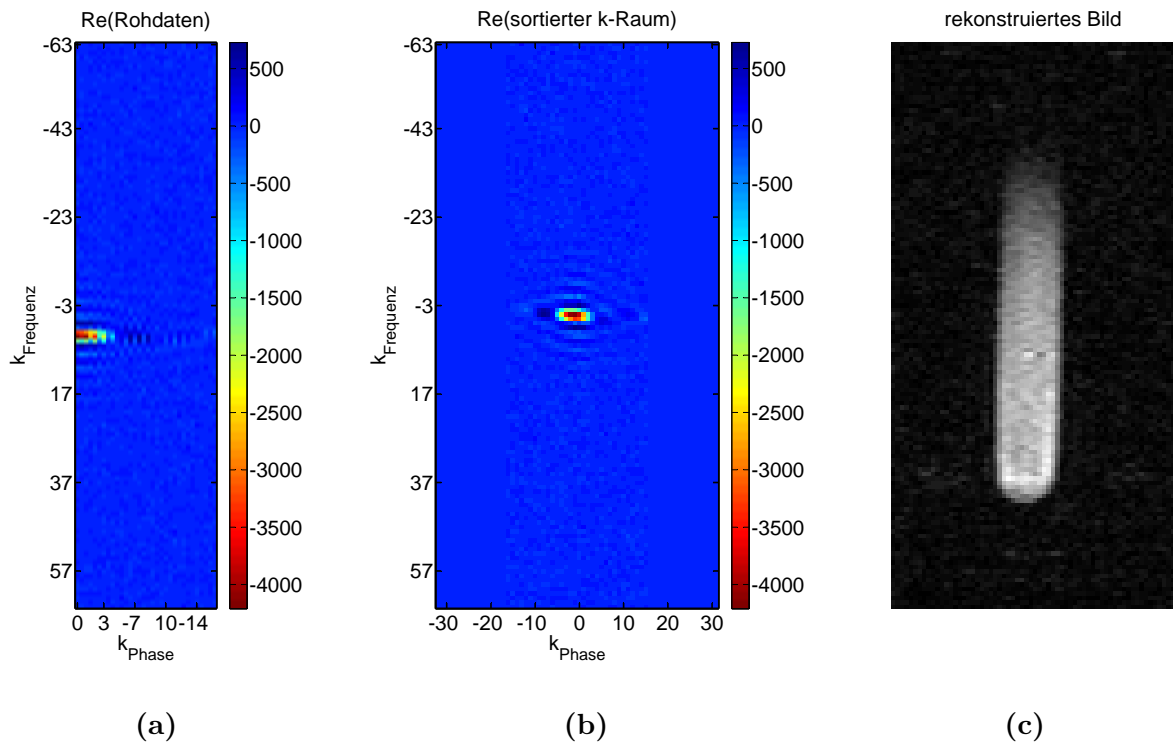


Abbildung 4.35: Rohdaten der ^{19}F -RARE-Messung aus Abbildung 4.34: a) zeigt exemplarisch den Realteil der aufgezeichneten Rohdaten, b) den Realteil des sortierten k -Raums mit Zero Filling und c) das aus dem komplexwertigen k -Raum rekonstruierte Bild.

gezeigten Bild entspricht.

Im Vergleich zur Kleinwinkel Anregung wird bei der RARE-Messung durch die anfängliche 90° -Anregung die gesamte Hyperpolarisation für die Aufnahme des k -Raums genutzt. Nach der Messung relaxiert die Polarisation wieder auf den thermischen Gleichgewichtswert, der durch B_0 gegeben ist. Somit können ohne eine erneute Hyperpolarisation der Probe nur noch thermische Bilder detektiert werden, die ein entsprechend geringes SNR haben. Daher sind mehrere Mittelungen oder die Aufnahme eines zeitlichen Verlaufs wie in Abbildung 4.33b nicht möglich. Trotzdem zeigen die Aufnahmen, dass der Signalanstieg durch den Polarisationstransfer auf das Fluoratom auch in Bildgebungsverfahren mit einmaliger Anregung eine gesteigerte Bildqualität zur Folge hat und bei schwächer konzentrierten Proben eine Lokalisation mittels MRT ermöglicht.

4.5.3 ^{19}F -Bildgebung mit semifluorierten Alkenen

Wie schon in 4.4 ausführlich beschrieben, stellen die untersuchten semifluorierten Kohlenwasserstoffverbindungen einen wichtigen Schritt zur Nutzbarkeit des PHIP-Effektes in biologischen oder gar medizinischen Fragestellung dar, da sie eine hohe Strukturähnlichkeit zu körperverschmelzbaren Substanzen haben und biologisch inert sind. Außerdem

wurde in den Spektren gezeigt, dass in PHIP-Experimenten mit PFE2 und PFE1 gerade das Signal der terminalen CF_3 -Gruppe vom Polarisationstransfer profitiert und eine hohe Signalverstärkung erfährt. Da dieses Signal mit über 30 ppm gegenüber den übrigen Signalen verschoben ist und im PHIP-Spektrum ohne zusätzliches FC als positives Inphasensignal vorliegt, ist dessen Verwendung zur Erzeugung von ^{19}F -MR-Bildern überaus plausibel. Durch die beschriebene Isolation des Signals konnten bei den ^{19}F -RARE-Bildgebungsexperimenten mit PFE2 relativ breitbandige Pulse mit 3 kHz mit akzeptablen Pulslängen von etwa 900 ms eingesetzt werden. Abbildung 4.36 zeigt, dass bei der

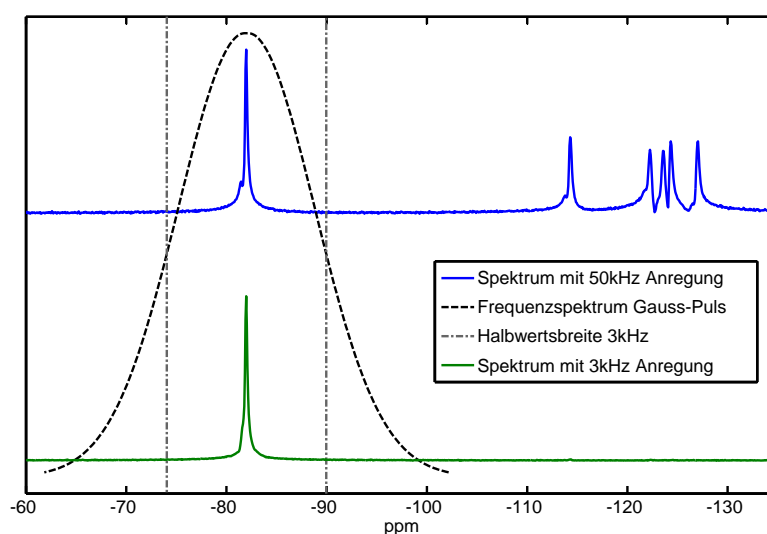


Abbildung 4.36: Anregung des isolierten Signals von PFE2: Bei der Anregung mit einem typischen Breitbandpuls (50 kHz) sind im nicht orts aufgelösten Spektrum auch die Signale der CF_2 -Gruppen zu sehen (oben). Da das Signal der CF_3 -Gruppe bei $-82,0$ ppm, die im PHIP-Experiment einen hohen Polarisationstransfer erfährt, gut separiert ist, kann dieses bereits durch einen 3 kHz-Puls hinreichend selektiv angeregt werden (unten).

Aufnahme eines thermischen Spektrums einer Probe PFE2 mit einem 3 kHz-Gauss-Puls die übrigen Resonanzen, die bei der Verwendung eines üblichen 50 kHz-Pulses noch im Spektrum zu sehen sind, nicht angeregt werden. Durch diese Unterdrückung können potentielle CS-Artefakte bereits bei der Anregung zuverlässig ausgeschlossen und somit eine hohe Aufnahmebandbreite von 50 kHz beziehungsweise eine kurze Aufnahmezeit unter einer halben Sekunde gewährleistet werden. Eine entsprechende ^{19}F -RARE-Aufnahme des PHIP-hyperpolarisierten PFE2 ist in Abbildung 4.37 dargestellt. Mit den beschriebenen Gauss-Pulsen zur Anregung und zur Refokussierung wurde ein FOV von 80×40 mm² bei einer Schichtdicke von 1 mm mit einer Auflösung von 128×64 und $\text{TE} = 14$ ms in 465 ms aufgenommen, wobei ein RARE-Faktor von 32 und ein Zero Filling von 2 bei zentrischer k-Raum-Füllung verwendet wurde.

Das so generierte Bild ist die erste ^{19}F -Aufnahme einer biologisch kompatiblen und potentiell relevanten, hyperpolarisierten Substanz. Die Vielzahl der besprochenen Optimie-

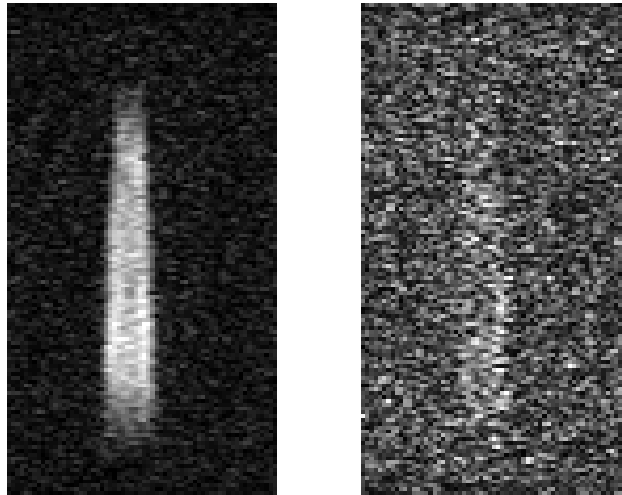
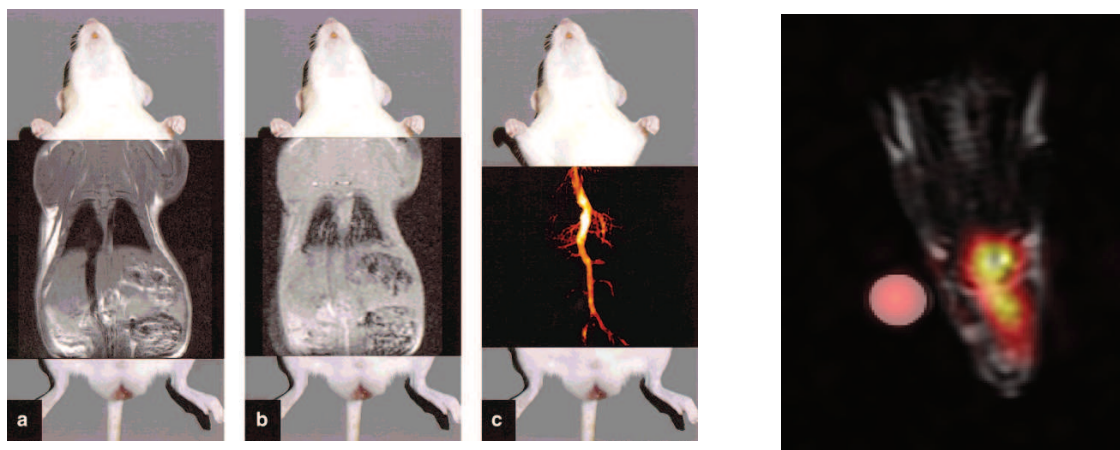


Abbildung 4.37: Das ^{19}F -RARE-Bild von hyperpolarisiertem PFE2 (rechts) zeigt gegenüber der Aufnahme der thermisch polarisierten Probe eine deutliche Qualitätssteigerung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zur Detektion der Bilder das Signal der CF_3 -Gruppe verwendet wurde, welches für Produkt und Edukt die gleiche chemische Verschiebung zeigt. Da während der Hydrierung nur ein Bruchteil des Eduktes umgesetzt wurde, ist das SNR der thermischen Aufnahme durch das starke Eduktsignal künstlich erhöht.[14]

zungsmöglichkeiten zur Erhöhung der erzielten Signalverstärkung, wie z.B. der Einsatz reinen Parawasserstoffs oder die Anwendung von Techniken zur Relaxationszeitverlängerung sowie das Potential eines detailliert verstanden und optimierten Polarisationsstransfers zeigen, was für eine Bedeutung hyperpolarisierte semifluorierte Kohlenwasserstoffe als Marker in der MRT entwickeln können.

4.5.4 Diskussion

Wie schon eingangs (1.1) beschrieben, ist das Potential von Hyperpolarisationstechniken bei der nicht invasiven Lokalisation von Markern oder Kontrastmitteln mit MR-Techniken, wie MRT, MRS oder CSI gerade in Bezug auf Heterokerne als hoch einzustufen. Hyperpolarisation bietet die Chance, eine geringe MR-Empfindlichkeit und niedrige Konzentrationen angewandeter Kontrastmittel auszugleichen und so die Vorteile, wie z.B. die Hintergrundfreiheit nutzbar zu machen. Dies wird durch eine Vielzahl publizierter MR-Studien belegt, die hyperpolarisiertes ^{13}C beispielsweise als Kontrastmittel oder zur Aufklärung metabolischer Informationen nutzen.[24, 37, 39, 57, 88, 110, 151, 153, 154] Exemplarisch für diese Studien und als Grundlage der Bewertung der hier gezeigten ^{19}F -Bilder sind in Abbildung 4.38 die Resultate von Bhattacharya et al. und Golman et al. dargestellt.[37, 39] In der hier vorgestellten Arbeit wurde erstmalig die ^{19}F -Bildgebung



(a) *In vivo* ^{13}C -Angiographie einer Ratte unter Verwendung von PHIP-hyperpolarisiertem Maleinsäuredimethylester und einer „single-shot“ RARE-Sequenz.[37]

(b) *In vivo* ^{13}C -3D-FIESTA-Bild eines Rattengehirns mit PHIP-hyperpolarisiertem Succinat.[39]

Abbildung 4.38: Resultate der ^{13}C -Bildgebungsexperimente mittels PHIP hyperpolarisierter ^{13}C -angereicherter Verbindungen anderer Arbeitsgruppen

mit PHIP-hyperpolarisierten Substanzen etabliert, die eine signalgesteigerte und hintergrundfreie Darstellung ermöglicht. Die hier erzielten Signalverstärkungen liegen bei ein bis zwei Größenordnungen, die sich in einer signifikanten Steigerung der Bildqualität widerspiegeln, welche durch die technisch limitierte Erhöhung der Feldstärke nicht realisierbar ist. Auch wenn bisher keine, mit den ^{13}C -Studien vergleichbare, Übertragung auf *in vivo* Anwendungen erfolgte, zeigt dies dennoch, dass die PHIP eine hervorragende Methode ist, um ^{19}F -MR-Anwendungen zu verbessern und zu erweitern. Als wesentliche Gründe für die bisher nicht durchgeführten *in vivo*-Experimente sind die noch ungelöste Abtrennung des toxischen Katalysators und die biologische Unverträglichkeit des eingesetzten Lösungsmittels Aceton zu nennen. Diese Probleme wurden bei den publizierten ^{13}C -Untersuchungen ebenfalls nicht gelöst, was eine unmittelbare Schädigung der untersuchten Tiere nach sich zog. Dennoch wird in der Gegenüberstellung mit den veröffentlichten ^{13}C -Arbeiten deutlich, dass diese hohe Bildqualitäten aufzeigen. Zur richtigen Bewertung dieses Vergleichs müssen jedoch einige Faktoren berücksichtigt werden. Nach bisherigem Kenntnisstand wurden in allen publizierten ^{13}C -MRT-Experimenten mit PHIP-hyperpolarisierten Kontrastmitteln beinahe vollständig ^{13}C -angereicherte Substanzen eingesetzt. Dies führt bereits zu einer Signalsteigerung von etwa 100, wobei allerdings ein nicht zu vernachlässigender Kostenaufwand entsteht. Des Weiteren führen die langen ^{13}C -Relaxationszeiten in den Beispielen aus Abbildung 4.38 im Bereich von etwa einer Minute sowohl zu einer höheren initialen Polarisation als auch zu einem größeren verbleibenden Signal zum Zeitpunkt der Messung.[37, 39] Bei den hier untersuchten Substanzen sind die ^{19}F -Relaxationszeiten im Bereich von etwa 10 s. Eine quantitative Gegenüberstellung der erzielten Signalverstärkung ist aus mehreren Gründen bedauerlicherweise nicht möglich. So hängt die maximal

erzielbare Signalverstärkung sowohl von der Vergleichsfeldstärke als auch vom gyromagnetischen Faktor des Kerns ab, was zu latent höheren Verstärkungsfaktoren von ^{13}C bei geringeren Feldstärken führt. Außerdem hat die Berechnungsmethode, die hier konservativ erfolgte, einen erheblichen Einfluss auf die ermittelten Verstärkungsfaktoren. Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen sehr stark ein, da die Berechnung der Signalverstärkung bzw. der Polarisation aus den gemessenen Daten zumeist nicht detailliert beschrieben wird oder der Wert gänzlich ungenannt ist. Die Veröffentlichungen zu ^{13}C zeigen aber auch, dass zur Etablierung von biomedizinisch relevanten Anwendungen noch viele Schritte nötig sind, und dass die ersten orts aufgelösten ^{19}F -Studien dieser Arbeit ebenfalls zu optimieren sind.

Wie schon zuvor aufgeführt, ist sicher noch viel Potential in der Optimierung der Reaktionsbedingungen und des Polarisationstransfers enthalten. Eine Beschränkung auf diese Faktoren wäre jedoch zu kurz gegriffen, da auch bei der Aufnahme der MR-Bilder Verbesserungen möglich sind. Hier wurden in den letzten Jahren viele interessante Entwicklungen vorangetrieben, die für Anwendungen mit hyperpolarisierten Substanzen prädestiniert sind. Neben den gängigen Verfahren wie FLASH und RARE oder FIESTA und anderen SSFP-Sequenzen sowie Verfahren der parallelen Bildgebung (z.B. SENSE, GRAPPA) wurden weitere Techniken entwickelt, die die Detektion der Bilder in kürzester Zeit ermöglichen und so die Verluste durch Relaxation minimieren.[39, 155, 156] Hier sind insbesondere Verfahren wie UTE, ZTE, die teilweise zur Knochen- oder Zahnbildgebung eingesetzt werden oder sehr neue Methoden wie Compressed-SENSE, die die Aufnahme durch stochastisches Auslassen von Datenpunkten weiter beschleunigen, zu nennen.[157–159] Die genannten Techniken standen am verwendeten Tomographen nicht zur Verfügung. Trotzdem lässt sich sicher postulieren, dass die genannten Verfahren und beschriebenen Ergebnisse zukünftige, hyperpolarisationsbasierte Anwendungen stark vorantreiben werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Dissertation umfasst den Aufbau der für PHIP-Experimente notwendigen Messapparaturen (*para*-H₂-Anreicherungsanlage, NMR-Spektrometer, etc.) sowie an diesen durchgeführte und analysierte Experimente, welche zu zahlreichen neuen Erkenntnissen und erstmalig hyperpolarisierten Substanzklassen führten. Des Weiteren erfolgten Bildgebungsexperimente an hyperpolarisierten Verbindungen in Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg, wobei die gewonnene Signalverstärkung zum ersten Mal für die ¹⁹F-Bildgebung ausgenutzt wurde.

Die Arbeiten erfolgten innerhalb eines größeren Projektes. Die eigenständigen Schwerpunkte betrafen zunächst allgemein die Entwicklung und Systematisierung der apparativen Messabläufe und der Datenauswertung. Im Einzelnen betraf dies die Systematisierung der Protonierung bei der Hyperpolarisation der Aminocarbonsäuren und die retrograde Abschätzung der initialen Hyperpolarisation bei Ethanol und perfluorierten Alkenen/Alkanen (PFC) wobei bei letzterem eine systematische Bestimmung der T_1 -Relaxationszeiten erforderlich war. Des Weiteren wurde bei den PFC der intermolekulare Hyperpolarisationstransfer durch Untersuchung der Abhängigkeit von Lösungsmittel und Konzentration sowie von der Kettenlänge untersucht. Der zweite eigenständige Schwerpunkt war die Etablierung und Optimierung der Bildgebung.

Wie bereits beschrieben, wurde zunächst die NMR-Infrastruktur im Labor etabliert und zeitgleich die Anreicherungsanlage, welche zur Erhöhung des Parawasserstoffanteils im Gasgemisch dient aufgebaut. Das experimentelle System wurde durch die erfolgreiche Erzeugung und Detektion der PHIP in den etablierten Substanzen Acrylsäuremethylester, Styrol und 3-Fluorstyrol validiert. Die dabei erzielten Signalverstärkungen liegen zwischen 10 und 400 und sind demnach vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen. Auch der qualitative Vergleich der Spektren belegt eine Reproduktion der Versuche veröffentlichter Studien.

Währenddessen erfolgten in enger Kooperation mit Dr. Ute Bommerich (LIN Magdeburg) bereits erste ¹H- und ¹⁹F-Experimente mit thermischer Polarisation und mit PHIP am 4,7 T Kleintiertomographen. Diese Versuche mündeten in der erstmaligen Erzeugung eines signalgesteigerten ¹⁹F-MR-Bildes von PHIP-hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol. Hierbei wurde eine schnelle Variation des Magnetfeldes (Field Cycling) genutzt, um eine Nettopolarisation zu erzeugen und so ein reines Inphasensignal für die Bildgebung zu erhalten. Dadurch konnte eine Erhöhung des SNR um zwei Größenordnungen erzielt und außerdem die Abnahme der Hyperpolarisation durch die Aufnahme mehrerer Einzelbilder zeitlich dokumentiert werden. Im weiteren Vorgehen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Ute Bommerich verschiedene, biologisch relevante Zielsubstanzen identifiziert, die bisher nicht untersucht wurden oder nicht erfolgreich hyperpolarisiert werden konnten und Strategien zur Anwendung der PHIP entwickelt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte so zum ersten Mal Ethanol mit der PHIP hyperpolarisiert werden. Da die ungesättigte Vorstufe instabil ist, wurde ein Konzept entwickelt, das eine Stabilisierung dieser Vorstufe in einem Ester, dessen Hydrierung und eine abschließende Hydrolyse zur Abspaltung des hyperpolarisierten Ethanols umfasst. So konnte eine Signalverstärkung von 4 erzielt werden, die sich nach Abschätzung der experimentellen Verluste auf eine erreichbare Überhöhung von mindestens 46 zurück extrapolieren lässt. Das vorgestellte Konzept erschließt eine Stoffklasse für die Anwendung der PHIP die auch andere biologisch relevante Verbindungen, wie z.B. Malat und Glukose beinhaltet.

In weiteren Experimenten erfolgte die Hyperpolarisation einiger wichtiger Aminocarbonsäuren in wässriger Lösung mittels der PHIP. Dabei wurde die kompetitive Koordinierung der Carboxygruppe am Katalysator, die zuvor die Hydrierung und so die Anwendung der PHIP verhinderte, durch eine adäquate Absenkung des pH-Wertes behoben. Dieser Ansatz der Protonierung erlaubte die Hydrierung der Probe mit *para*-H₂ ohne weitere Schutzgruppen, so dass erstmalig Allylglycin, Vigabatrin und GABA direkt mit PHIP polarisiert werden konnten. Durch die Aufnahme der Titrationskurve kann die Protonierung leicht überwacht werden, weshalb das Konzept leicht auf andere Aminocarbonsäuren übertragbar ist.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde der Schwerpunkt stärker auf die Hyperpolarisation fluorierter Moleküle gelegt. Die gut dokumentierten Untersuchungen von Perflubron führten zur Auswahl der semifluorierten Kohlenwasserstoffe: (Perfluor-*n*-hexyl)ethen und (Perfluor-*n*-hexyl)ethan als Zielstrukturen, da diese eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu PFOB besitzen. Durch die PHIP konnten in den ¹H-Spektren Signalverstärkungen bis zu 139 und in den ¹⁹F-Spektren bis zu 26 erreicht werden. Dabei wurde ein gut reproduzierbarer Transfer der Polarisation auf die endständige CF₃-Gruppe festgestellt, der nicht erwartet wurde, da keine messbare Kopplung zu den addierten Protonen besteht. Im weiteren Verlauf wurde dieser Transfer ausführlich untersucht, konnte jedoch nicht abschließend aufgeklärt werden. Hier konnten intermolekulare Wechselwirkungen, welche z.B. durch eine geordnete Orientierung der Moleküle vorliegen können als Ursache widerlegt werden. Intramolekulare Prozesse, wie eine räumliche Annäherung der Moleküleenden durch Konformationsänderungen sind ebenso wie der Transfer durch einen NOE-Effekt nach umfangreichen Experimenten auszuschließen. Dennoch führt der gefundene Transfer zu einer hohen Signalverstärkung eines im Spektrum gut separierten ¹⁹F-Signals, welches hervorragend für MRT-Experimente genutzt werden konnte. So wurden erstmalig signalverstärkte ¹⁹F-MR-Bilder einer, mittels der PHIP hyperpolarisierten, potentiell biologisch verträglichen und relevanten Substanz generiert.

Für die zukünftige Bearbeitung der hier behandelten Fragestellungen und gerade mit Hinblick auf *in vivo*-Anwendungen der PHIP lassen sich aus dieser Arbeit einige Maßnahmen ableiten, die zu möglichst hohen nutzbaren Signalverstärkungen führen sollten. Zunächst ist eine höhere Anreicherung des Parawasserstoffanteils sinnvoll. Aufbauten, die mit Temperaturen flüssigen Heliums arbeiten, liefern bis zu 97% *para*-H₂, was bereits eine Erhöhung der Signalverstärkung um einen Faktor von etwa drei entspricht. Weiterhin sollte der Versuchsablauf automatisiert werden, um zum einen eine schnellere Versuchsführung zu ermöglichen und zum anderen die Reproduzierbarkeit zu erhöhen. Durch einen

beschleunigten Ablauf sollten die Relaxationsverluste minimiert und zusätzliche Reaktionsschritte ermöglicht werden, so dass die vorgestellten Konzepte höhere Polarisierungen liefern können. Die Reproduzierbarkeit mit einem entsprechenden Aufbau würde systematische Untersuchungen der Einflüsse von Reaktionsbedingungen wie z.B. Temperatur und Druck oder die Wirkung zusätzlicher Magnetfelder auf die Polarisation oder das Relaxationsverhalten erlauben und deren Optimierung ermöglichen. Des Weiteren könnten in einem derartigen Aufbau Techniken für den gezielten Transfer der PHIP auf Heterokerne integriert werden, die zu deutlich höheren Signalverstärkungen führen. Die Bildgebung hyperpolarisierter Substanzen erfordert weiterhin eine substanzspezifische Auswahl und Optimierung. So könnten parallele Bildgebungstechniken oder andere beschleunigte Verfahren zur Aufnahme des k-Raums einen höheren Nutzen aus der initialen Polarisation ziehen, bevor diese wieder zum thermischen Gleichgewichtswert zerfällt.

Abschließend kann unter Berücksichtigung der neu erschlossenen Substanzklassen, wie den Aminocarbonsäuren und den fluorierten Systemen und mit Hinblick auf das hohe Optimierungspotential eine positive Prognose abgegeben werden, in welchem Maße die PHIP in Zukunft zur Realisierung metabolischer und molekularer Bildgebung eingesetzt werden kann. Auch wenn für einen breiten klinischen Einsatz noch elementare Schritte notwendig sind, sollte die PHIP bald ein Instrument in der biomedizinischen Forschung darstellen, wo sie z.B. zur Aufklärung der Wirkmechanismen bestimmter Substanzen von hohem Nutzen wäre.

Literatur

- [1] I. Rabi. »Space Quantization in a Gyating Magnetic Field«. *Physical Review*, Bd. 51(8) (1937), S. 652–654.
- [2] E. Purcell, H. Torrey und R. Pound. »Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid«. *Physical Review*, Bd. 69(1-2) (1946), S. 37–38.
- [3] F. Bloch. »Nuclear Induction«. *Physical Review*, Bd. 70(7-8) (1946), S. 460–474.
- [4] M.A. Brown und R.C. Semelka. *MRI - Basic Principles And Applications*. 3. Aufl. New-Jersey: J. Wiley & Sons, 2003.
- [5] R. Damadian. »Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance«. *Science*, Bd. 171(3976) (1971), S. 1151–1153.
- [6] P.C. Lauterbur. »Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance«. *Nature*, Bd. 242(5394) (1973), S. 190–191.
- [7] P. Mansfield und A.A. Maudsley. »Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR«. *Physics in Medicine and Biology*, Bd. 21(5) (1976), S. 847–852.
- [8] P. Mansfield und A.A. Maudsley. »Medical imaging by NMR«. *The British journal of radiology*, Bd. 50(591) (1977), S. 188–194.
- [9] P. Bachert. »Pharmacokinetics using fluorine NMR in vivo«. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Bd. 33(1) (1998), S. 1–56.
- [10] R. Schwarz, M. Schuurmans, J. Seelig und B. Künnecke. »¹⁹F-MRI of perfluorononane as a novel contrast modality for gastrointestinal imaging«. *Magnetic Resonance in Medicine*, Bd. 41(1) (1999), S. 80–86.
- [11] U. Flögel, Z. Ding, H. Hardung, S. Jander, G. Reichmann, C. Jacoby, R. Schubert und J. Schrader. »In Vivo Monitoring of Inflammation After Cardiac and Cerebral Ischemia by Fluorine Magnetic Resonance Imaging«. *Circulation*, Bd. 118(2) (2008), S. 140–148.
- [12] U. Flögel, S. Su, I. Kreideweiß, Z. Ding, L. Galbarz, J. Fu, C. Jacoby, O. Witzke und J. Schrader. »Noninvasive Detection of Graft Rejection by In Vivo ¹⁹F MRI in the Early Stage«. *American Journal of Transplantation*, Bd. 11(2) (2011), S. 235–244.
- [13] S. Liu, S.J. Shah, L.J. Wilmes, J. Feiner, V.D. Kodibagkar, M.F. Wendland, R.P. Mason, N. Hylton, H.W. Hopf und M.D. Rollins. »Quantitative tissue oxygen measurement in multiple organs using ¹⁹F MRI in a rat model«. *Magnetic Resonance in Medicine*, Bd. 66(6) (2011), S. 1722–1730.

- [14] M. Plaumann, U. Bommerich, T. Trantzschel, D. Lego, S. Dillenberger, G. Sauer, J. Bargon, G. Buntkowsky und J. Bernarding. »Parahydrogen-Induced Polarization Transfer to ^{19}F in Perfluorocarbons for ^{19}F NMR and MRI«. *Chemistry - A European Journal*, Bd. 19 (20 2013), S. 6334–6339.
- [15] B. D. Ross, P. Bhattacharya, S. Wagner, T. Tran und N. Sailasuta. »Hyperpolarized MR Imaging: Neurologic Applications of Hyperpolarized Metabolism«. *American Journal of Neuroradiology*, Bd. (2009).
- [16] S.B. Duckett und R.E. Mewis. »Application of Parahydrogen Induced Polarization Techniques in NMR Spectroscopy and Imaging«. *Accounts of Chemical Research*, Bd. 45(8) (2012), S. 1247–1257.
- [17] G.J. Janssen, E. Roy, J. Matysik und A. Alia. » ^{15}N Photo-CIDNP MAS NMR To Reveal Functional Heterogeneity in Electron Donor of Different Plant Organisms«. *Applied Magnetic Resonance*, Bd. 42(1) (2012), S. 57–67.
- [18] J.R. MacFall, H.C. Charles, R.D. Black, H. Middleton, J.C. Swartz, B. Saam, B. Driehuys, C. Erickson, W. Happer, G.D. Cates, G.A. Johnson und C.E. Ravin. »Human lung air spaces: potential for MR imaging with hyperpolarized He-3«. *Radiology*, Bd. 200(2) (1996), S. 553–558.
- [19] M.S. Albert, G.D. Cates, B. Driehuys, W. Happer, B. Saam, C.S. Springer und A. Wishnia. »Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe «. *Nature*, Bd. 370(6486) (1994), S. 199–201.
- [20] K.-G. Seifert. »Chemisch induzierte dynamische Kernspin-Polarisation (CIDNP)«. *Chemie in unserer Zeit*, Bd. 10(3) (1976), S. 84–93.
- [21] T. Carver und C. Slichter. »Polarization of Nuclear Spins in Metals«. *Physical Review*, Bd. 92(1) (1953), S. 212–213.
- [22] A. Overhauser. »Polarization of Nuclei in Metals«. *Physical Review*, Bd. 92(2) (1953), S. 411–415.
- [23] J.H. Ardenkjaer-Larsen, B. Fridlund, A. Gram, G. Hansson, L. Hansson, M.H. Lerche, R. Servin, M. Thaning und K. Golman. »Increase in signal-to-noise ratio of 10,000 times in liquid-state NMR«. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Bd. 100(18) (2003), S. 10158–10163.
- [24] S. Månsson, E. Johansson, P. Magnusson, C.-M. Chai, G. Hansson, J.S. Petersson, F. Ståhlberg und K. Golman. » ^{13}C imaging - a new diagnostic platform«. *European Radiology*, Bd. 16 (2006), S. 57–67.
- [25] C.. Ryan. *Hyperpolarized Pyruvate Injection in Subjects With Prostate Cancer*. www.clinicaltrials.gov Stand: 23.08.2013.
- [26] L.T. Kuhn, U. Bommerich und J. Bargon. »Transfer of parahydrogen-induced hyperpolarization to ^{19}F «. *Journal of Physical Chemistry A*, Bd. 110(10) (2006), S. 3521–3526.

- [27] B.C. Hamans, A. Andreychenko, A. Heerschap, S.S. Wijmenga und M. Tessari. »NMR at earth's magnetic field using para-hydrogen induced polarization«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 212 (1 2011), S. 224–228.
- [28] Bowers C.R. und D. P. Weitekamp. »Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance«. *Physical Review Letters*, Bd. 57(21) (1986), S. 2645–2648.
- [29] Bowers C.R. und D. P. Weitekamp. »Parahydrogen and Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 109 (1987), S. 5541–5542.
- [30] M.G. Pravica und D.P. Weitekamp. »Net NMR alignment by adiabatic transport of parahydrogen addition products to high magnetic field«. *Chemical Physics Letters*, Bd. 145(4) (1988), S. 255–258.
- [31] R. Eisenberg. »Parahydrogen-induced polarization: a new spin on reactions with molecular hydrogen«. *Accounts of Chemical Research*, Bd. 24(4) (1991), S. 110–116.
- [32] T.C. Eisenschmid, R.U. Kirss, P.P. Deutsch, S.I. Hommeltoft, R. Eisenberg, J. Bargon, R.G. Lawler und A.L. Balch. »Para hydrogen induced polarization in hydrogenation reactions«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 109(26) (1987), S. 8089–8091.
- [33] S.B. Duckett und N.J. Wood. »Parahydrogen-based NMR methods as a mechanistic probe in inorganic chemistry«. *Coordination Chemistry Reviews*, Bd. 252 (21-22 2008), S. 2278–2291.
- [34] J. Bargon. »Parahydrogen-Induced Polarization: Applications to Detect Intermediates of Catalytic Hydrogenations«. *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*. Hrsg. von J.G. de Vries und Cornelis J. Elsevier. Weinheim und Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2007, S. 313–358.
- [35] T. Gutmann. *Para-Wasserstoff als molekulare Sonde zur Empfindlichkeitssteigerung in der Magnetischen Resonanz*. Dissertationsschrift Friedrich-Schiller-Universität Jena. 2010.
- [36] J.F. Dechent, L. Buljubasich, L.M. Schreiber, H.W. Spiess und K. Münnemann. »Proton magnetic resonance imaging with para-hydrogen induced polarization«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 14(7) (2012), S. 2346–2352.
- [37] K. Golman, O. Axelsson, H. Jóhannesson, S. Månsson, C. Olofsson und J. S. Petersson. »Parahydrogen-induced polarization in imaging: subsecond ^{13}C angiography«. *Magnetic Resonance in Medicine*, Bd. 46(1) (2001), S. 1–5.
- [38] J.B. Hövener, E.Y. Chekmenev, K.C. Harris, W.H. Perman, L.W. Robertson, B.D. Ross und P. Bhattacharya. »PASADENA hyperpolarization of ^{13}C biomolecules: equipment design and installation«. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, Bd. 22(2) (2009), S. 111–121.

- [39] P. Bhattacharya, E.Y. Chekmenev, W.H. Perman, K.C. Harris, A.P. Lin, V.A. Norton, C.T. Tan, B.D. Ross und D.P. Weitekamp. »Towards hyperpolarized ^{13}C -succinate imaging of brain cancer«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 186(1) (2007), S. 150–155.
- [40] R.W. Adams, J.A. Aguilar, K.D. Atkinson, M.J. Cowley, P.I.P. Elliott, S.B. Duckett, G.G.R. Green, I.G. Khazal, J. Lopez-Serrano und D.C. Williamson. »Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer«. *Science*, Bd. 323(5922) (2009), S. 1708–1711.
- [41] I.V. Koptuyug, K.V. Kovtunov, S.R. Burt, M.S. Anwar, C. Hilty, S.-I. Han, A. Pines und R.Z. Sagdeev. »para-Hydrogen-Induced Polarization in Heterogeneous Hydrogenation Reactions«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 129(17) (2007), S. 5580–5586.
- [42] K.V. Kovtunov, I.E. Beck, V.V. Zhivonitko, D.A. Barskiy, V.I. Bukhtiyarov und I.V. Koptuyug. »Heterogeneous addition of H_2 to double and triple bonds over supported Pd catalysts: a parahydrogen-induced polarization technique study«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 14(31) (2012), S. 11008–11014.
- [43] T. Gutmann, T. Ratajczyk, Y. Xu, H. Breitzke, A. Grünberg, S. Dillenberger, U. Bommerich, T. Trantzsche, J. Bernarding und G. Buntkowsky. »Understanding the leaching properties of heterogenized catalysts: A combined solid-state and PHIP NMR study«. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, Bd. 38(4) (2010), S. 90–96.
- [44] K. Ivanov, A. Yurkovskaya und H.-M. Vieth. »High resolution NMR study of T1 magnetic relaxation dispersion. I. Theoretical considerations of relaxation of scalar coupled spins at arbitrary magnetic field«. *The Journal of Chemical Physics*, Bd. 129(23) (2008), S. 234513.
- [45] M.H. Levitt. »Singlet Nuclear Magnetic Resonance«. *Annual Review of Physical Chemistry*, Bd. 63(1) (2012), S. 89–105.
- [46] S. Korchak, K. Ivanov, A. Yurkovskaya und H.-M. Vieth. »High resolution NMR study of T1 magnetic relaxation dispersion. II. Influence of spin-spin couplings on the longitudinal spin relaxation dispersion in multispin systems«. *The Journal of Chemical Physics*, Bd. 133(19) (2010), S. 194502.
- [47] M.B. Franzoni, L. Buljubasich, H.W. Spiess und K. Münnemann. »Long-Lived 1 H Singlet Spin States Originating from Para-Hydrogen in Cs-Symmetric Molecules Stored for Minutes in High Magnetic Fields«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 134(25) (2012), S. 10393–10396.
- [48] W. Nolting. *Grundkurs Theoretische Physik 5/2 - Quantenmechanik*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2004.
- [49] M.H. Levitt. *Spin dynamics: Basics of nuclear magnetic resonance*. 2. Aufl. Chichester: Wiley, 2009.
- [50] E.D. Becker. *High Resolution NMR - Theory and Chemical Applications*. 3. Aufl. Academic Press, 2000.

-
- [51] A. Rigamonti und P. Carretta. *Structure of Matter*. 1. Aufl. Springer-Verlag Italia, 2007.
- [52] W. Nolting. *Grundkurs Theoretische Physik 5/1 - Quantenmechanik*. 7. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
- [53] G. Buntkowsky. *Skript zur Vorlesung Mathematische Grundlagen der NMR-Spektroskopie*. Vorlesungsskript. Berlin, 2002.
- [54] P.T. Callaghan. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford: Clarendon Press, 1993.
- [55] W. Demtröder. *Experimentalphysik 3 Atome, Moleküle und Festkörper*. 3. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2005.
- [56] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thompson und R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging*. New York: J. Wiley & Sons, 1999.
- [57] K. Golman, L. E. Olsson, O. Axelsson, S. Månsson, M. Karlsson und J. S. Petersson. »Molecular imaging using hyperpolarized ^{13}C «. *British Journal of Radiology*, Bd. 76(2) (2003), S. 118–127.
- [58] J.D. Patterson und B.C. Bailey. *Solid-State Physics - Introduction to the Theory*. 1. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2007.
- [59] C.P. Slichter. *Principles of magnetic resonance*. 2. Aufl. Berlin: Harper & Row, 1963.
- [60] J. Keeler. *Understanding NMR spectroscopy*. 2009. Aufl. Chichester: Wiley, 2009.
- [61] P.V. Prasad. *Magnetic Resonance Imaging - Methods and Biologic Applications*. 1. Aufl. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006.
- [62] R.R. Ernst, G. Bodenhausen und A. Wokaun. *Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions*. Reprinted. Bd. 14. Oxford science publications. Oxford: Clarendon Press, 2004.
- [63] S. Appelt, A. Ben-Amar Baranga, C.J. Erickson, M.V. Romalis, A.R. Young und W. Happer. »Theory of spin-exchange optical pumping of ^3He and ^{129}Xe «. *Physical Review A*, Bd. 58(2) (1998), S. 1412–1439.
- [64] K. Miesel, K.L. Ivanov, A.V. Yurkovskaya und H.-M. Vieth. »Coherence transfer during field-cycling NMR experiments«. *Chemical Physics Letters*, Bd. 425(1-3) (2006), S. 71–76.
- [65] J. Natterer. »Parahydrogen induced polarization«. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Bd. 31(4) (1997), S. 291–314.
- [66] K.F. Bonhoeffer und P. Harteck. »Experimente über Para- und Orthowasserstoff«. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, Bd. 4 (1929), S. 113–141.
- [67] A. Euken. »Der Nachweis einer Umwandlung der antisymmetrischen Wasserstoffmolekülart in die symmetrische«. *Die Naturwissenschaften*, Bd. 17 (1929), S. 182.

- [68] H. Jóhannesson, O. Axelsson und M. Karlsson. »Transfer of para-hydrogen spin order into polarization by diabatic field cycling«. *Comptes Rendus Physique*, Bd. 5(3) (2004), S. 315–324.
- [69] W. Demtroder. *Molecular Physics*. Hoboken: Wiley-VCH, 2008.
- [70] H. Züchner. *Statistische Thermodynamik*. Vorlesungsskript. März 1998.
- [71] D. Britton und Z.Z. Hugus. »Nuclear Spin Conservation in Ortho-Para Hydrogen Conversion«. *The Journal of Chemical Physics*, Bd. 33(6) (1960), S. 1830.
- [72] S. Engels. »Die Orthowasserstoff-Parawasserstoff-Umwandlung«. *Zeitschrift für Chemie*, Bd. 4(5) (1964), S. 162–170.
- [73] J. Matthes, T. Pery, S. Gründemann, G. Buntkowsky, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret und H.-H. Limbach. »Bridging the gap between homogeneous and heterogeneous catalysis: Ortho/para H₂ conversion, hydrogen isotope scrambling, and hydrogenation of olefins by Ir(CO)Cl(PPh₃)₂«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 126(27) (2004), S. 8366–8367.
- [74] G. Buntkowsky, B. Walaszek, A. Adamczyk, Y. Xu, H.-H. Limbach und B. Chaudret. »Mechanism of nuclear spin initiated para-H₂ to ortho-H₂ conversion«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 8(16) (2006), S. 1929–1935.
- [75] R.U. Kirss, T.C. Eisenschmid und R. Eisenberg. »Para hydrogen induced polarization in hydrogenation reactions catalyzed by ruthenium phosphine complexes«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 110(25) (1988), S. 8564–8566.
- [76] R.A. Green, R.W. Adams, S.B. Duckett, R.E. Mewis, D.C. Williamson und G.G.R. Green. »The theory and practice of hyperpolarization in magnetic resonance using parahydrogen«. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Bd. 67 (2012), S. 1–48.
- [77] S.B. Duckett und C.J. Sleigh. »Applications of the parahydrogen phenomenon: A chemical perspective«. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Bd. 34(1) (1999), S. 71–92.
- [78] S. Korchak, K. Ivanov, A. Yurkovskaya und H.-M. Vieth. »Para-hydrogen induced polarization in multi-spin systems studied at variable magnetic field«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 11(47) (2009), S. 11146–11156.
- [79] K.L. Ivanov, A.V. Yurkovskaya und H.-M. Vieth. »Coherent transfer of hyperpolarization in coupled spin systems at variable magnetic field«. *Journal of Chemical Physics*, Bd. 128(15) (2008), S. 154701.
- [80] S. Bouguet-Bonnet, F. Reineri und D. Canet. »Effect of the static magnetic field strength on parahydrogen induced polarization NMR spectra«. *Journal of Chemical Physics*, Bd. 130 (23 2009), S. 234507.
- [81] K.L. Ivanov, K. Miesel, A.V. Yurkovskaya, S.E. Korchak, A.S. Kiryutin und H.-M. Vieth. »Transfer of CIDNP among coupled spins at low magnetic field«. *Applied Magnetic Resonance*, Bd. 30 (3-4 2006), S. 513–534.

- [82] S. Bouguet-Bonnet, F. Reineri und D. Canet. »Effect of the static magnetic field strength on parahydrogen induced polarization NMR spectra«. *Journal of Chemical Physics*, Bd. 130(23) (2009), S. 234507.
- [83] U. Bommerich, T. Trantzschel, S. Mulla-Osman, G. Buntkowsky, J. Bargon und J. Bernarding. »Hyperpolarized ^{19}F -MRI: Parahydrogen-induced polarization and field variation enable ^{19}F -MRI at low spin density«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 12(35) (2010), S. 10309–10312.
- [84] S. Kadlecik, K. Emami, M. Ishii und R. Rizi. »Optimal transfer of spin-order between a singlet nuclear pair and a heteronucleus«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 205 (1 2010), S. 9–13.
- [85] O.W. Sørensen und R.R. Ernst. »Elimination of spectral distortion in polarization transfer experiments. Improvements and comparison of techniques«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 51(3) (1983), S. 477–489.
- [86] S.B. Duckett, C.L. Newell und R. Eisenberg. »More than INEPT: parahydrogen and INEPT+ give unprecedented resonance enhancement to carbon-13 by direct proton polarization transfer«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 115(3) (1993), S. 1156–1157.
- [87] M. Haake, J. Natterer und J. Bargon. »Efficient NMR Pulse Sequences to Transfer the Parahydrogen-Induced Polarization to Hetero Nuclei«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 118(36) (1996), S. 8688–8691.
- [88] M. Goldman, H. Jóhannesson, O. Axelsson und M. Karlsson. »Hyperpolarization of ^{13}C through order transfer from parahydrogen: a new contrast agent for MRI«. *Magnetic Resonance Imaging*, Bd. 23(2) (2005), S. 153–157.
- [89] C. Cai, A.M. Coffey, R.V. Shchepin, E.Y. Chekmenev und K.W. Waddell. »Efficient Transformation of Parahydrogen Spin Order into Heteronuclear Magnetization«. *The Journal of Physical Chemistry B*, Bd. 117(5) (2013), S. 1219–1224.
- [90] R.W. Adams, S.B. Duckett, R.A. Green, D.C. Williamson und G.G.R. Green. »A theoretical basis for spontaneous polarization transfer in non-hydrogenative parahydrogen-induced polarization«. *The Journal of Chemical Physics*, Bd. 131(19) (2009), S. 194505.
- [91] K.D. Atkinson, M.J. Cowley, S.B. Duckett, P.I.P. Elliott, G.G.R. Green, J. Lo´pez-Serrano, I.G. Khazal und A.C. Whitwood. »Para-Hydrogen Induced Polarization without Incorporation of Para-Hydrogen into the Analyte«. *Inorganic Chemistry*, Bd. 48(2) (2009), S. 663–670.
- [92] S. Glögger, R. Müller, J. Colell, M. Emondts, M. Dabrowski, B. Blümich und S. Appelt. »Para-hydrogen induced polarization of amino acids, peptides and deuterium–hydrogen gas«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 13(30) (2011), S. 13759.

- [93] M.J. Cowley, R.W. Adams, K.D. Atkinson, M.C.R. Cockett, S.B. Duckett, G.G.R. Green, J.A.B. Lohman, R. Kerssebaum, D. Kilgour und R.E. Mewis. »Iridium N-Heterocyclic Carbene Complexes as Efficient Catalysts for Magnetization Transfer from para-Hydrogen«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 133(16) (2011), S. 6134–6137.
- [94] E.B. Dücker, L.T. Kuhn, K. Münnemann und C. Griesinger. »Similarity of SABRE field dependence in chemically different substrates«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 214 (2012), S. 159–165.
- [95] *HOGEN[®] GC 300 and 600 - LABORATORY HYDROGEN GENERATORS - Installation, Operation and Maintenance Manual (Revision B)*. Juli 2004.
- [96] *WilmaD NMR Consumables and Accessories Catalog 2012*. 2012.
- [97] E.Y. Chekmenev, J.B. Hövener, V.A. Norton, K. Harris, L.S. Batchelder, P. Bhattacharya, B.D. Ross und D.P. Weitekamp. »PASADENA hyperpolarization of succinic acid for MRI and NMR spectroscopy«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 130(13) (2008), S. 4212–4213.
- [98] B. Driehuys. *Hyperpolarized Contrast Media: Overview of Principles and Applications*. Teaching Session der ISMRM 2008, Toronto. Mai 2008.
- [99] D.C. Look und D.R. Locker. »Pulsed NMR by Tone-Burst Generation«. *Journal of Chemical Physics*, Bd. 50 (1969), S. 2269–2270.
- [100] D.C. Look und D.R. Locker. »Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times«. *Review of Scientific Instruments*, Bd. 41(2) (1970), S. 250–251.
- [101] R. Kaptein, K. Dijkstra und C.E. Tarr. »A single-scan fourier transform method for measuring spin-lattice relaxation times«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 24(2) (1976), S. 295–300.
- [102] C. Harrison, C. Yang, A. Jindal, R.J. DeBerardinis, M.A. Hooshyar, M. Merritt, A. Dean Sherry und C.R. Malloy. »Comparison of kinetic models for analysis of pyruvate-to-lactate exchange by hyperpolarized ¹³C NMR«. *NMR in Biomedicine*, Bd. 25(11) (2012), S. 1286–1294.
- [103] C. Laustsen, G. Pileio, M.C.D. Tayler, L.J. Brown, R.C.D. Brown, M.H. Levitt und J.H. Ardenkjaer-Larsen. »Hyperpolarized singlet NMR on a small animal imaging system«. *Magnetic Resonance in Medicine*, Bd. 68(4) (2012), S. 1262–1265.
- [104] T. Jonischkeit, U. Bommerich, J. Stadler, K. Woelk, H.G. Niessen und J. Bargon. »Generating long-lasting ¹H and ¹³C hyperpolarization in small molecules with parahydrogen-induced polarization«. *Journal of Chemical Physics*, Bd. 124(20) (2006), S. 201109.
- [105] A.M. Balu, S.B. Duckett und R. Luque. »Para-hydrogen induced polarisation effects in liquid phase hydrogenations catalysed by supported metal nanoparticles«. *Dalton Transactions*, Bd. (26 2009), S. 5074–5076.

- [106] M. Stephan. » ^{13}C PHIP NMR spectra and polarization transfer during the homogeneous hydrogenation of alkynes with parahydrogen«. *Magnetic Resonance in Chemistry*, Bd. 40(2) (2002), S. 157–160.
- [107] H.P. Latscha, H.A. Klein und G.W. Linti. *Organische Chemie: Chemie-Basiswissen II*. 6. Aufl. Berlin: Springer Berlin, 2008.
- [108] A. Wollrab. *Organische Chemie: Eine Einführung für Lehramts- und Nebenfachstudenten*. Berlin und Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- [109] T. Trantzschel, J. Bernarding, M. Plaumann, D. Lego, T. Gutmann, T. Ratajczyk, S. Dillenberger, G. Buntkowsky, J. Bargon und U. Bommerich. »Parahydrogen induced polarization in face of keto-enol tautomerism: proof of concept with hyperpolarized ethanol«. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Bd. 14(16) (2012), S. 5601–5604.
- [110] F. Reineri, A. Viale, S. Ellena, T. Boi, V. Daniele, R. Gobetto und S. Aime. »Use of Labile Precursors for the Generation of Hyperpolarized Molecules from Hydrogenation with Parahydrogen and Aqueous-Phase Extraction«. *Angewandte Chemie International Edition*, Bd. 50(32) (2011), S. 7350–7353.
- [111] Y. Chiang, M. Hojatti, J.R. Keeffe, A.J. Kresge, N.P. Schepp und J. Wirz. »Vinyl alcohol. Generation and decay kinetics in aqueous solution and determination of the tautomerization equilibrium constant and acid dissociation constants of the aldehyde and enol forms«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 109(13) (1987), S. 4000–4009.
- [112] M.B. Smith und J. March. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 5. Aufl. Wiley, 2001, S. 73ff.
- [113] M. Luchtmann, K. Jachau, C. Tempelmann und J. Bernarding. »Alcohol induced region-dependent alterations of hemodynamic response: implications for the statistical interpretation of pharmacological fMRI studies«. *Experimental Brain Research*, Bd. 204 (1 2010), S. 1–10.
- [114] A.H. Mahnken, P. Bruners und R.W. Günther. »Local ablative therapies in HCC: percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation«. *Digestive Diseases*, Bd. 27 (2 2009), S. 148–156.
- [115] K. Schoppmeyer, S. Weis, J. Mössner und W.E. Fleig. »Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma«. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Bd. (3) (2009).
- [116] *Sicherheitsdatenblatt Wacker® Vinylacetat Monomer stab*. Feb. 2013.
- [117] E. Vinogradov und A.K. Grant. »Long-lived states in solution NMR: Selection rules for intramolecular dipolar relaxation in low magnetic fields«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 188(1) (2007), S. 176–182.
- [118] I.V. Skovpin, V.V. Zhivonitko und I.V. Koptuyug. »Parahydrogen-Induced Polarization in Heterogeneous Hydrogenations over Silica-Immobilized Rh Complexes«. *Applied Magnetic Resonance*, Bd. 41(2-4) (2011), S. 393–410.

- [119] J.A. Tang, F. Gruppi, R. Fleysler, D.K. Sodickson, J.W. Canary und A. Jerschow. »Extended para-hydrogenation monitored by NMR spectroscopy«. *Chemical Communications*, Bd. 47(3) (2010), S. 958.
- [120] R.M. Purwanto, R.V. Deshpande, R.V. Chaudhari und H. Delmas. »Solubility of Hydrogen, Carbon Monoxide, and 1-Octene in Various Solvents and Solvent Mixtures«. *Journal of Chemical & Engineering Data*, Bd. 41(6) (1996), S. 1414–1417.
- [121] T. Trantzschel, M. Plaumann, J. Bernarding, D. Lego, T. Ratajczyk, S. Dillenberger, G. Buntkowsky, J. Bargon und U. Bommerich. »Application of Parahydrogen-Induced Polarization to Unprotected Dehydroamino Carboxylic Acids«. *Applied Magnetic Resonance*, Bd. 44(1-2) (2013), S. 267–278.
- [122] D.L. Nelson und M.M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4. Palgrave Macmillan, 2004.
- [123] J.F. Connelly. »Vigabatrin«. *The Annals of Pharmacotherapy*, Bd. 27(2) (1993), S. 197–204.
- [124] P. Marcazzan, B.O. Patrick und B.R. James. »Amine Products and Catalyst Poisoning in the Homogeneous H₂ Hydrogenation of Imines Catalyzed by the [Rh(COD)(PPh₃)₂]PF₆ Precursor«. *Organometallics*, Bd. 22(6) (2003), S. 1177–1179.
- [125] K.B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P.G. Dormer und J.D. Armstrong. »Detection and Elimination of Product Inhibition from the Asymmetric Catalytic Hydrogenation of Enamines«. *Organic Letters*, Bd. 7(22) (2005), S. 4935–4938.
- [126] G. Hou, W. Li, M. Ma, X. Zhang und X. Zhang. »Highly Efficient Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Unprotected β -Enamine Esters«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 132(37) (2010), S. 12844–12846.
- [127] R. Brückner. *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*. 2. Aufl. Heidelberg: Spektrum, Akad. Verlag, 2003.
- [128] J. Thomas und Y.C. Yang. »Allylglycine-induced seizures in male and female rats«. *Physiology & Behavior*, Bd. 49(6) (1991), S. 1181–1183.
- [129] P. Kirsch. *Modern fluoroorganic chemistry: Synthesis, reactivity, applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [130] F. Tamimi, P. Comeau, D. Le Nihouannen, Y.L. Zhang, D.C. Bassett, S. Khalili, U. Gbureck, S.D. Tran, S. Komarova und J.E. Barralet. »Perfluorodecalin and bone regeneration«. *European Cells & Materials*, Bd. 25 (2013), S. 22–36.
- [131] M. Srinivas, P. Boehm-Sturm, C.G. Figdor, I.J. de Vries und M. Hoehn. »Labeling cells for in vivo tracking using ¹⁹F MRI«. *Biomaterials*, Bd. 33(34) (2012), S. 8830–8840.
- [132] K.C. Lowe. »Blood substitutes: from chemistry to clinic«. *Journal of Materials Chemistry*, Bd. 16(43) (2006), S. 4189–4196.

- [133] R.P. Mason, P.P. Antich, E.E. Babcock, J.L. Gerberich und R.L. Nunnally. »Perfluorocarbon imaging in vivo: A ^{19}F MRI study in tumor-bearing mice«. *Magnetic Resonance Imaging*, Bd. 7(5) (1989), S. 475–485.
- [134] S. Mulla-Osman, U. Bommerich und J. Bernarding. *^{19}F MRI of Fibroblasts and Neuroblastoma Cells Labeled with Emulsified Perfluoro-15-Crown-5 Ether*. ISMRM 2009, Hawaii. 2009.
- [135] C. Giraudeau, J. Flament, B. Marty, F. Boumezbeur, S. Mériaux, C. Robic, M. Port, N. Tsapis, E. Fattal, E. Giacomini, F. Lethimonnier, D. Le Bihan und J. Valette. »A new paradigm for high-sensitivity ^{19}F magnetic resonance imaging of perfluorooctylbromide«. *Magnetic Resonance in Medicine*, Bd. 63(4) (2010), S. 1119–1124.
- [136] C.L. Leach, J.S. Greenspan, S.D. Rubenstein, T.H. Shaffer, M.R. Wolfson, J.C. Jackson, R. DeLemos und B.P. Fuhrman. »Partial Liquid Ventilation with Perflubron in Premature Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome«. *New England Journal of Medicine*, Bd. 335(11) (1996), S. 761–767.
- [137] R.F. Mattrey. »Perfluorooctylbromide: a new contrast agent for CT, sonography, and MR imaging«. *American Journal of Roentgenology*, Bd. 152(2) (1989), S. 247–252.
- [138] W.R. Dolbier. *Guide to fluorine NMR for organic chemists*. Hoboken und N.J.: Wiley, 2009.
- [139] A. Keliris, I. Mamedov, G.E. Hagberg, N.K. Logothetis, K. Scheffler und J. Engelmann. »A smart ^{19}F and ^1H MRI probe with self-immolative linker as a versatile tool for detection of enzymes«. *Contrast Media & Molecular Imaging*, Bd. 7(5) (2012), S. 478–483.
- [140] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa und K. Kikuchi. »Paramagnetic Relaxation-Based ^{19}F MRI Probe To Detect Protease Activity«. *Journal of the American Chemical Society*, Bd. 130(3) (2008), S. 794–795.
- [141] G. Brix, M.E. Belleman, H.J. Zabel, P. Bachert und W.J. Lorenz. »Selective ^{19}F MR imaging of 5-fluorouracil and alpha-fluoro-beta-alanine«. *Magnetic Resonance Imaging*, Bd. 11(8) (1993), S. 1193–1201.
- [142] H. Meinert und T. Roy. »Semifluorinated alkanes - a new class of compounds with outstanding properties for use in ophthalmology«. *European journal of ophthalmology*, Bd. 10(3) (2000), S. 189–197.
- [143] H. Hardung. *Semifluorierte und perfluorierte Verbindungen zur topischen und parenteralen Anwendung*. Dissertationsschrift Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau. 2008.
- [144] A. Holleman, E. Wiberg und N. Wiberg. *Lehrbuch der anorganischen Chemie*. 102. Aufl. Berlin und New York: de Gruyter, 2007.

- [145] J.L. Battiste, N. Jing und R.A. Newmark. »2D 19F/19F NOESY for the assignment of NMR spectra of fluorochemicals«. *Journal of Fluorine Chemistry*, Bd. 125(9) (2004), S. 1331–1337.
- [146] J.L. Battiste und R.A. Newmark. »Applications of 19F multidimensional NMR«. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Bd. 48(1) (2006), S. 1–23.
- [147] C. Reichardt und T. Welton. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. 4. Aufl. Weinheim und Germany: Wiley-VCH, 2011.
- [148] G.W. Buchanan, E. Munteanu, B.A. Dawson und D. Hodgson. »Concerning the origin of 19F-19F NMR COSY and NOESY connections in the spectra of perfluorooctanoic acid, RF-palmitic acid-F13 and diethyl perfluorosuberate«. *Magnetic Resonance in Chemistry*, Bd. 43(7) (2005), S. 528–534.
- [149] S. Sato, J. Iida, K. Suzuki, M. Kawano, T. Ozeki und M. Fujita. »Fluorous nanodroplets structurally confined in an organopalladium sphere«. *Science*, Bd. 313(5791) (2006), S. 1273–1276.
- [150] A. Foris. »19F and 1H NMR spectra of halocarbons«. *Magnetic Resonance in Chemistry*, Bd. 42(6) (2004), S. 534–555.
- [151] P. Bhattacharya, E.Y. Chekmenev, W.F. Reynolds, S. Wagner, N. Zacharias, H.R. Chan, R. Bünger und B.D. Ross. »Parahydrogen-induced polarization (PHIP) hyperpolarized MR receptor imaging in vivo: a pilot study of 13C imaging of atheroma in mice«. *NMR in Biomedicine*, Bd. 24(8) (2011), S. 1023–1028.
- [152] M. Bock. *Vorteile und Herausforderungen der Hochfeld-MRT*. Vortrag im 12. Doktorandentraining der Dt. Sektion der ISMRM. Apr. 2010.
- [153] R. Rizi, F.A. Gallagher, M.I. Kettunen und K.M. Brindle. »Imaging pH with hyperpolarized 13C«. *NMR in Biomedicine*, Bd. 24(8) (2011), S. 1006–1015.
- [154] K. Golman, J.H. Ardenkjaer-Larsen, J.S. Petersson, S. Mansson und I. Leunbach. »Molecular imaging with endogenous substances«. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Bd. 100(18) (2003), S. 10435–10439.
- [155] A. Deshmane, V. Gulani, M.A. Griswold und N. Seiberlich. »Parallel MR imaging«. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Bd. 36(1) (2012), S. 55–72.
- [156] J. Leupold, S. Månsson, J.S. Petersson, J. Hennig und O. Wieben. »Fast multiecho balanced SSFP metabolite mapping of 1H and hyperpolarized 13C compounds«. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine*, Bd. 22(4) (2009), S. 251–256.
- [157] J. Tsao und S. Kozerke. »MRI temporal acceleration techniques«. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Bd. 36(3) (2012), S. 543–560.
- [158] S. Hu, M. Lustig, A.P. Chen, J. Crane, A. Kerr, D.A.C. Kelley, R. Hurd, J. Kurhanewicz, S.J. Nelson, J.M. Pauly und D.B. Vigneron. »Compressed sensing for resolution enhancement of hyperpolarized 13C flyback 3D-MRSI«. *Journal of Magnetic Resonance*, Bd. 192(2) (2008), S. 258–264.

- [159] D.J. Tyler, M.D. Robson, R.M. Henkelman, I.R. Young und G.M. Bydder. »Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: Technical considerations«. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Bd. 25(2) (2007), S. 279–289.

Eigene Publikationen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden in den folgenden Abhandlungen bereits veröffentlicht bzw. befinden sich in Vorbereitung für eine Veröffentlichung:

Artikel

LEGO, D. ; PLAUMANN, M. ; TRANTZSCHEL, T. ; BARGON, J. ; SCHEICH, H. ; BUNTKOWSKY, G. ; GUTMANN, T. ; SAUER, G. ; BERNARDING, J. ; BOMMERICH, U.: Parahydrogen-induced Polarization of carboxylic acids: a pilot study of valproic acid and related structures. Eingereicht bei: *NMR in Biomedicine*.

PLAUMANN, M. ; BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; LEGO, D. ; DILLENBERGER, S. ; SAUER, G. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BERNARDING, J.: Parahydrogen-Induced Polarization Transfer to ^{19}F in Perfluorocarbons for ^{19}F NMR and MRI. In: *Chemistry - A European Journal* 19 (2013), Nr. 20, S. 6334–6339

TRANTZSCHEL, T. ; PLAUMANN, M. ; BERNARDING, J. ; LEGO, D. ; RATAJCZYK, T. ; DILLENBERGER, S. ; BUNTKOWSKY, G. ; BARGON, J. ; BOMMERICH, U.: Application of Parahydrogen-Induced Polarization to Unprotected Dehydroamino Carboxylic Acids. In: *Applied Magnetic Resonance* 44 (2013), Nr. 1-2, S. 267–278

RATAJCZYK, T. ; GUTMANN, T. ; DILLENBERGER, S. ; ABDULHUSSAEIN, S. ; FRYDEL, J. ; BREITZKE, H. ; BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; BERNARDING, J. ; MAGUSIN, P.C.M.M. ; BUNTKOWSKY, G.: Time domain para hydrogen induced polarization. In: *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 43-44 (2012), S. 14–21

TRANTZSCHEL, T. ; BERNARDING, J. ; PLAUMANN, M. ; LEGO, D. ; GUTMANN, T. ; RATAJCZYK, T. ; DILLENBERGER, S. ; BUNTKOWSKY, G. ; BARGON, J. ; BOMMERICH, U.: Parahydrogen induced polarization in face of keto-enol tautomerism: proof of concept with hyperpolarized ethanol. In: *Physical Chemistry Chemical Physics* 14 (2012), Nr. 16, S. 5601–5604

GUTMANN, T. ; RATAJCZYK, T. ; DILLENBERGER, S. ; XU, Y. ; GRÜNBERG, A. ; BREITZKE, H. ; BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; BERNARDING, J. ; BUNTKOWSKY, G.: New investigations of technical rhodium and iridium catalysts in homogeneous phase employing para-hydrogen induced polarization. In: *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 40 (2011), Nr. 2, S. 88–90

GUTMANN, T. ; RATAJCZYK, T. ; XU, Y. ; BREITZKE, H. ; GRÜNBERG, A. ; DILLENBERGER, S. ; BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; BERNARDING, J. ; BUNTKOWSKY, G.: Understanding the leaching properties of heterogenized catalysts: A combined solid-state and PHIP NMR study. In: *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 38 (2010), Nr. 4, S. 90–96

BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; MULLA-OSMAN, S. ; BUNTKOWSKY, G. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: Hyperpolarized 19F-MRI: Parahydrogen-induced polarization and field variation enable 19F-MRI at low spin density. In: *Physical Chemistry Chemical Physics* 12 (2010), Nr. 35, S. 10309–10312

Vorträge

PLAUMANN, M. ; TRANTZSCHEL, T. ; LEGO, D. ; SAUER, G. ; GUTMANN, T. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BERNARDING, J. ; BOMMERICH, U.: Hyperpolarized Fluorinated Amino Acid as NMR-based Biomarker. ESMRMB 2013, #471, Toulouse, Frankreich, (angenommen).

TRANTZSCHEL, T.: Transfer of PHIP to Hetero-nuclei - aspects of long relaxation times and MRI applications. WG3 Treffen der MPNS COST Action TD1103, April 2013, Bad Hofgastein, Österreich.

TRANTZSCHEL, T. ; PLAUMANN, M. ; LEGO, D. ; RATAJCZYK, T. ; DILLENBERGER, S. ; BUNTKOWSKY, G. ; BARGON, J. ; BOMMERICH, U. ; BERNARDING, J.: PHIP hyperpolarized ethanol - overcoming keto-enol tautomerism. ESMRMB 2012, #224, Lissabon, Portugal.

PLAUMANN, M. ; BERNARDING, J. ; LEGO, D. ; TRANTZSCHEL, T. ; KÖHN, C. ; DILLENBERGER, S. ; GUTMANN, T. ; RATAJCZYK, T. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BOMMERICH, U.: New strategy to hyperpolarize biological relevant molecules containing free amino-groups. ESMRMB 2012, #222, Lissabon, Portugal.

TRANTZSCHEL, T. ; BOMMERICH, U. ; BERNARDING, J.: 19F-MRI using Hyperpolarized Substrates and Field Cycling. DS-ISMRM 2010, Essen.

Poster

PLAUMANN, M. ; TRANTZSCHEL, T. ; LEGO, D. ; SAUER, G. ; GUTMANN, T. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BERNARDING, J. ; BOMMERICH, U.: Hyperpolarized Fluorinated Amino Acid as NMR-based Biomarker. ESMRMB 2013, #471, Toulouse, Frankreich, (Poster zum Vortrag, angenommen).

PLAUMANN, M. ; BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; LEGO, D. ; DILLENBERGER, S. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BERNARDING, J.: Hyperpolarization of biologically relevant compounds which are important in the GABA metabolism. ISMRM 2013, #3927, Salt Lake City, USA.

PLAUMANN, M. ; BERNARDING, J. ; LEGO, D. ; TRANTZSCHEL, T. ; KÖHN, C. ; DILLENBERGER, S. ; GUTMANN, T. ; RATAJCZYK, T. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BOMMERICH, U.: New strategy to hyperpolarize biological relevant molecules containing free amino-groups. ESMRMB 2012, #222, Lissabon, Portugal (Poster zum Vortrag).

TRANTZSCHEL, T. ; BOMMERICH, U. ; PLAUMANN, M. ; LEGO, D. ; GUTMANN, T. ; RATAJCZYK, T. ; DILLENBERGER, S. ; BUNTKOWSKY, G. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: Synthesis of hyperpolarized Ethanol via PHIP. ISMRM 2012, #1678, Melbourne, Australien.

TRANTZSCHEL, T. ; BOMMERICH, U. ; PLAUMANN, M. ; LEGO, D. ; RATAJCZYK, T. ; GUTMANN, T. ; DILLENBERGER, S. ; BUNTKOWSKY, G. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: Biocompatible ¹⁹F hyperpolarized semifluorinated hydrocarbons generated via PHIP. ESMRMB 2011, #520, Leipzig.

BOMMERICH, U. ; PLAUMANN, M. ; LEGO, D. ; TRANTZSCHEL, T. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: Generating ¹⁹F Hyperpolarized Semifluorinated alkanes via Parahydrogen-Transfer. Spin Chemistry Meeting 2011, Noordwijk, Niederlande.

BOMMERICH, U. ; PLAUMANN, M. ; TRANTZSCHEL, T. ; BARGON, J. ; BUNTKOWSKY, G. ; BERNARDING, J.: ¹⁹F Hyperpolarization of Biocompatible Substrates Generated via Parahydrogen-Transfer. ISMRM 2011, #1521, Montreal, Kanada.

TRANTZSCHEL, T. ; BOMMERICH, U. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: ¹⁹F-MRI using Hyperpolarized Substrates and Field Cycling. Joint Russian-German Seminar „Spin Hyperpolarization: Physical Principles and Techniques“ 2010, Novosibirsk, Russland.

TRANTZSCHEL, T. ; BOMMERICH, U. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: ¹⁹F-MRI using Hyperpolarized Substrates and Field Cycling. ISMRM 2010, #3286, Stockholm, Schweden.

BOMMERICH, U. ; TRANTZSCHEL, T. ; MULLA-OSMAN, S. ; BARGON, J. ; BERNARDING, J.: Hyperpolarized ¹⁹F-MRI. ESMRMB 2009, Antalya, Türkei.

BOMMERICH, U. ; MULLA-OSMAN, S. ; BARGON, J. ; TRANTZSCHEL, T. ; BERNARDING, J.: ¹⁹F-MRI and Field Cycling Experiments using Hyperpolarized Substrates. The Second International Workshop on Hyperpolarized Carbon-13 and its Applications in Metabolic Imaging 2009, Pennsylvania, USA.

TRANTZSCHEL, T. ; ZHONG, K. ; SPECK, O.: Systematic comparison of quantitative T1-mapping methods at 7 T high field. ISMRM 2009, #2922, Honolulu, USA.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die von mir eingereichte Dissertation zu dem Thema

Parawasserstoffinduzierte Kernspinpolarisation an biologisch relevanten Substanzen zur Signalsteigerung in der ^1H - und ^{19}F -NMR und MRT

selbstständig verfasst und nicht bereits als Dissertationsschrift verwendet habe, sowie dass die benutzten Hilfsmittel und Quellen vollständig angegeben wurden.

Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht habe.

Magdeburg, den 17. März 2014

Thomas Trantzschel