

## Influencia de la difusión en imágenes de resonancia magnética de gases

Luis Agulles-Pedrés<sup>1\*</sup>, Rodolfo H. Acosta<sup>2</sup>, Peter Blümmler<sup>3</sup>, Hans W. Spiess<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Física, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Cra. 7ª # 45, Bogotá D.C., Colombia. <sup>2</sup> Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Universidad Nacional de Córdoba, X5016LAE Córdoba, Argentina. <sup>3</sup>Institute of the Chemistry and Dynamics of the Geosphere, ICG-III: Phytoshpere, Research Center Jülich, 52425 Jülich, Alemania. <sup>4</sup>Max Planck-Institute for Polymer Research, Mainz, Germany  
*lagulles@javeriana.edu.co*

Recibido: 11-07-2008; Aceptado: 29-01-2009

### Resumen

La resolución en experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN) con gases que hacen uso de gradientes de campo magnético, suele verse reducida debido a la rápida difusión de los mismos. En este artículo se presenta una solución a este problema basada en la mezcla de gases hiperpolarizados con láser (<sup>3</sup>He o Xe) con otros gases más pesados o más ligeros. De este modo, el coeficiente de difusión es modificado hasta en un orden de magnitud. La señal de imágenes en una dimensión de <sup>3</sup>He es descrita en función de la concentración en una mezcla binaria de gases, y se muestra la existencia de una concentración óptima para ciertos parámetros de resolución en las imágenes. Los experimentos muestran que con dicha concentración, se consiguen ganancias de hasta 10 veces la señal del <sup>3</sup>He puro, concordando con la teoría para difusión no restringida. Finalmente, se ilustra el método en imágenes 2D de <sup>3</sup>He mezclado con diversos gases en un pulmón, que contiene cavidades restrictivas de diversos tamaños.

**Palabras clave:** IRM de gases, difusión restringida, pulmón, gases inertes, contraste, gases hiperpolarizados.

### Abstract

**Diffusion influence on gas magnetic resonance imaging.** Resolution of nuclear magnetic resonance (NMR) experiments with gases employing magnetic field gradients is greatly reduced due to their rapid diffusion. In this paper, we present a solution to this problem based on a mixture of gases hyperpolarized with laser (LP) (<sup>3</sup>He or Xe) with other heavier and lighter buffer gases. In this way the diffusion coefficient can be modified up to one order of magnitude. The signal of 1D images of <sup>3</sup>He is described as a function of the concentration in a binary mixture of gases, and we show the existence of an optimum concentration for some image resolution parameters. Experiments show that with this concentration, the signal can gain an increase of up to 10 times the signal with pure <sup>3</sup>He, in agreement with the theory of non-restricted diffusion. Finally, the method is illustrated with 2D images of LP-<sup>3</sup>He mixed with several gases in a lung containing restrictive cavities with different sizes.

**Key words:** gas MRI, restricted diffusion, lung, buffer gas, contrast, hyperpolarized gases

### Resumo

**Influência da difusão nas imagens de ressonância magnética de gases.** A resolução nos experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN) com gases que usam gradientes de campo magnético, frequentemente é reduzida por causa da rápida difusão dos mesmos. Neste artigo apresenta-se uma solução para este problema baseada na mistura de gases hiperpolarizados com laser (<sup>3</sup>He ou Xe) com outros gases mais pesados ou mais leves. Desta forma, o coeficiente de difusão é modificado até uma ordem de magnitude. O sinal de imagens numa dimensão de <sup>3</sup>He é descrita em função da concentração numa mistura binária de gases, e se mostra a existência de uma concentração otimizada para certos parâmetros de resolução das imagens. Os experimentos mostram que com essa concentração, conseguem-se ganâncias de até 10 vezes o sinal do <sup>3</sup>He puro, concordando com a teoria para a difusão não restringida. Finalmente, ilustra-se o método em imagens 2D de <sup>3</sup>He misturando com diversos gases num pulmão, que contem cavidades restritivas de diversos tamanhos.

**Palavras chave:** IRM de gases, difusão restringida, pulmão, gases inertes, contraste, gases hiperpolarizados

**INTRODUCCIÓN**

Las imágenes de resonancia magnética (IRM) se han caracterizado principalmente por la alta resolución que se obtiene en el estudio de materiales no sólidos (Callaghan y Eccles, 1988). Dentro de este tipo de materiales, se puede hacer una distinción entre los líquidos y los gases basada en la difusión, debido a que estos últimos tienen un coeficiente de difusión ( $D$ ) alrededor de 4 órdenes de magnitud mayor en condiciones de laboratorio estándar ( $T^a = 25^{\circ}C$  y  $P= 1 atm$ ). Por esta razón, el uso de los gases en IRM está ligado con las medidas del coeficiente de difusión, ya que la señal adquirida dentro de un gradiente magnético —necesario para correlacionar la frecuencia de Larmor con el espacio— decae exponencialmente con el coeficiente de difusión según (Chen *et al.*, 1999).

$$\ln \frac{S(b)}{S(0)} = -bD \text{ donde } b = \gamma^2 G^2 \left( \frac{2}{3} \delta^3 + \frac{\epsilon^3}{30} - \frac{\delta \epsilon^2}{6} \right), \quad (1)$$

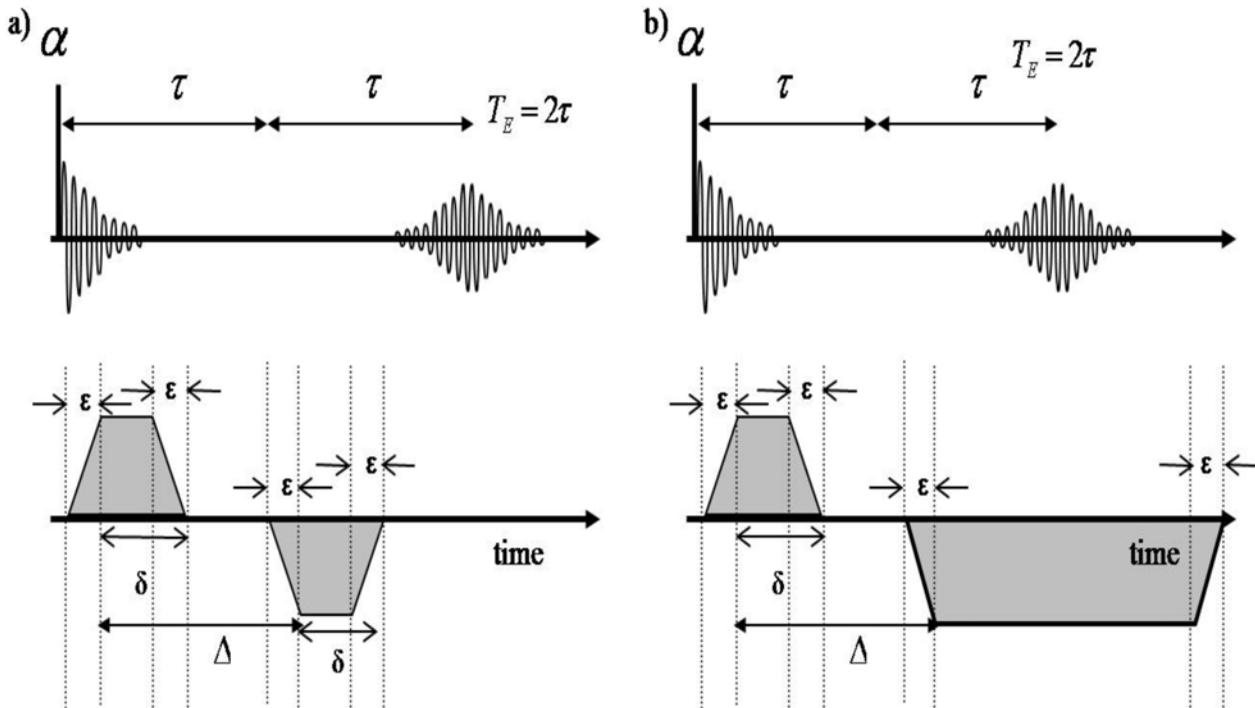
siendo  $S(b)$  la señal,  $\gamma$  la razón giromagnética del núcleo en cuestión,  $G$  la intensidad del gradiente y  $\delta$  y  $\epsilon$  los tiempos descritos en la figura 1. Esta combinación de imágenes y medidas del coeficiente de difusión ha sido utilizada

para estudiar la estructura microscópica, en especial la relativa a los órganos respiratorios (Goodson, 2002; Möller *et al.*, 2002).

Analizando la ecuación (1) podría esperarse una gran pérdida de la señal en estudios como los anteriormente citados; sin embargo, el hecho de estudiar cavidades porosas, como los pulmones, hace que la partícula estudiada tenga limitado el movimiento debido a las colisiones con las paredes de las cavidades de los poros, en este caso los alveolos, y por lo tanto restringida la difusión.

Otro factor a tener en cuenta es el que se va a desarrollar a lo largo de este artículo: en una mezcla de gases de diferente masa molecular, la interacción del gas más ligero con el más pesado restringe el movimiento del primero —pero no detiene sustancialmente el movimiento del segundo. Por lo que si se observa el gas más ligero, se detectará una disminución en el coeficiente de difusión.

En ambos casos —en el estudio en cavidades porosas y en la mezcla de gases— se habla de un coeficiente de difusión aparente ( $ADC$  por sus siglas en inglés). El uso de este  $ADC$  por medio de imágenes sopesadas por difusión, pro-



**Figura 1.** Diagrama de tiempos utilizados en una secuencia de pulsos y gradientes para medir el coeficiente de difusión con gradientes trapezoidales en una secuencia de eco de gradiente (a) y una secuencia para hacer imágenes monodimensionales (b). Los esquemas superiores representan los pulsos de radio frecuencia y los inferiores los de gradiente.

duce mapas de difusión que ayudan al estudio microscópico de la estructura del pulmón (Goodson, 2002; van Beek, 2004).

En el caso de una mezcla de dos gases A y B, el coeficiente de difusión de uno de ellos se ve influenciado principalmente por la concentración en la mezcla. Esta dependencia viene descrita por la ecuación semi-empírica (Wilke, 1950)

$$\frac{1}{D_A(x)} = \frac{x_A}{D_A(1)} + \frac{1-x_A}{D_{AB}}, \quad (2)$$

donde  $D_A(x)$  es el coeficiente de intra-difusión del gas A en función de  $x_A$ , que es la concentración de dicho gas en la mezcla,  $D_A(1)$  es el coeficiente de autodifusión del gas A en la mezcla y  $D_{AB}$  el coeficiente de inter-difusión de una partícula del gas A en una disolución a dilución infinita del gas B.

Considerando el cambio del coeficiente de difusión causado por la concentración, la señal descrita en la ecuación (1) también se verá afectada. Si a esto añadimos el hecho de que la señal es proporcional a la densidad de espines, finalmente la señal vendrá dada de la siguiente forma

$$S(b, x_A) \propto x_A \cdot \exp \left[ \frac{-b}{\frac{x_A}{D_A(1)} + \frac{1-x_A}{D_{AB}}} \right]. \quad (3)$$

Cabe decir que la ecuación (3) hace referencia a la difusión restringida solamente por la mezcla de gases, no considera el efecto de las paredes de las cavidades porosas. Dicha influencia vendría dada por los tiempos usados en la secuencia de pulsos y gradientes —así como su forma—, característica de cada medición (Blümmler et al., 2006), influenciando también la resolución (Blümmler et al., 2009).

Según la ecuación (3) existirá un máximo de la señal para una concentración óptima dada por

$$x_{opt} = \frac{D_A(1)}{2(D_A(1) - D_{AB})} \left( 2 + b D_{AB} - \sqrt{4b D_{AB} + b^2 D_{AB}^2} \right). \quad (4)$$

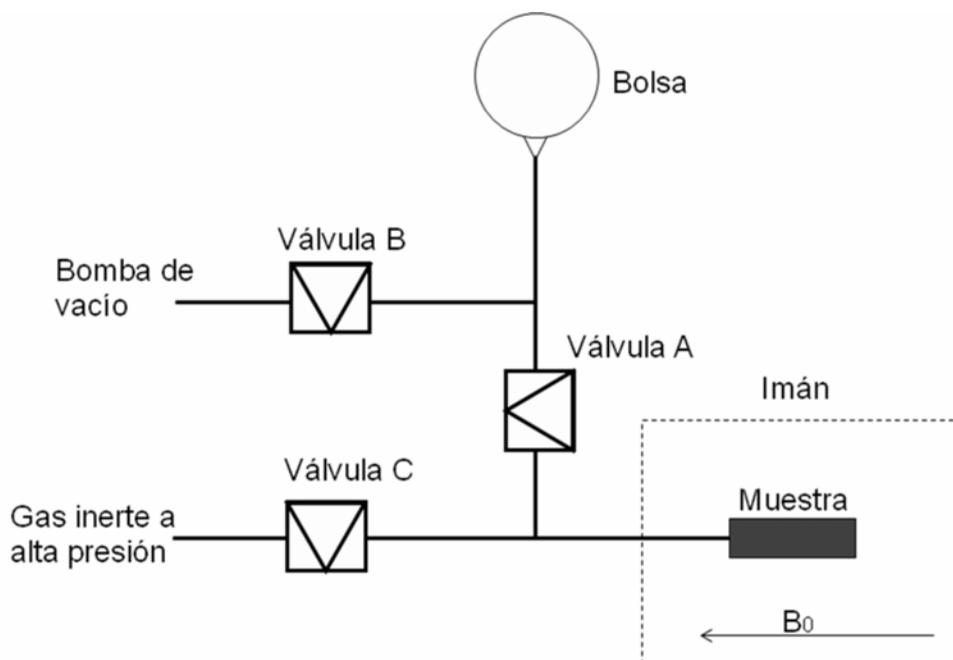
## MATERIALES Y MÉTODOS

Debido a que la finalidad de los experimentos expuestos en este artículo es su aplicación médica, la temperatura y la presión son dos parámetros fijados por los límites del cuerpo humano. La presión a la que fueron realizadas las medidas es de 1 atm y la temperatura de unos 20°C. A pesar

de que la temperatura corporal es de aproximadamente 37°C, esta diferencia de temperaturas sólo puede causar cambios mínimos de forma cuantitativa pero no se alteran los resultados de forma cualitativa (Hirschfelder et al., 1965).

Los gases en RMN presentan un problema de sensibilidad debido a la baja densidad que los caracteriza, por lo que para su estudio hizo falta aumentar su polarización (hiperpolarizarlos) por medio de un láser, y por ende, la señal a detectar. Básicamente se trata de excitar los estados energéticos de los electrones del gas utilizado con un haz circularmente polarizado y por medio de la interacción hiperfina se transfiere el estado excitado del espín del electrón al espín del núcleo. Hay dos métodos que consiguen polarizaciones considerables: el intercambio de espín por medio de un metal alcalino (*alkali metal spin exchange*) (Bouchiat et al., 1960), donde son los electrones del metal alcalino los excitados por el láser y luego se transfiere ese estado al núcleo del gas en cuestión por medio de colisiones; y el intercambio metaestable (*metastability exchange*) (Colegrove et al., 1963), donde son directamente excitados los electrones del gas a hiperpolarizar y luego se transfiere ese estado al núcleo del gas en cuestión por medio de colisiones. El primer método se utilizó para hiperpolarizar  $^{129}\text{Xe}$  por medio de un dispositivo experimental desarrollado por Stefan Appelt (Shah et al., 2000) y montado en el Instituto Max Planck para el estudio de polímeros en Mainz (Alemania) consiguiendo polarizaciones de hasta un 8% (Mühlbauer, 2007). El segundo método fue utilizado para hiperpolarizar el  $^3\text{He}$  por medio de un dispositivo experimental desarrollado en el departamento de Física de la Universidad Johannes Gutenberg Mainz (Alemania) en el grupo de trabajo del profesor Werner Heil (Schmiedeskamp, 2004) donde se pueden llegar a conseguir polarizaciones de alrededor del 90% (Wolf, 2004); sin embargo, en este trabajo las polarizaciones fueron del orden del 50%.

Los gases fueron mezclados por medio de un dispositivo desarrollado en el propio laboratorio del Instituto Max Planck para el estudio de polímeros (Acosta et al., 2007). El dispositivo se encarga de mezclar los gases gracias a un sistema de válvulas y pistones —cuyas partes magnéticas fueron sustituidas por otras no magnéticas— controlados por una consola que está coordinada con la ejecución de las secuencias de pulsos y gradientes. En la figura 2 se muestra un esquema de dicho dispositivo, el cual procede de la siguiente manera: primero se hace una medida de la intensidad de la señal con la muestra llena del gas polarizado a una presión  $p$ , que será de 1 bar para los experimentos presentados en este artículo, y las 3 válvulas cerradas. Después, con la válvula C abierta y la A cerrada, se inyecta en la muestra gas inerte a una presión mayor que  $p$ , que-



**Figura 2:** Dispositivo experimental para la mezcla de gases. Para más detalle consulte el texto o Acosta *et al.* (2007).

dando una mezcla de gases en la muestra a una presión mayor que  $p$ . Se cierran entonces las válvulas C y B, y se abre la A, de manera que la mezcla de gases de la muestra adquiera la presión  $p$  de la bolsa, la cual fue previamente evacuada manteniendo la válvula A cerrada y la B abierta. Finalmente, se procede a medir otra vez la señal. Comparando las intensidades de las señales antes y después de la mezcla, y despreciando otras causas de pérdidas de señal (Acosta et al., 2007), obtenemos la concentración en la mezcla de gases. Controlando los tiempos de apertura de las válvulas y pistones y la presión del gas inerte, se consigue la concentración deseada. En el experimento de la figura 5, el dispositivo de mezcla fue desarrollado por Daniel Rudersdorf (2000), el cual es similar al explicado anteriormente.

Los experimentos, excepto los de la figura 5, fueron realizados en un imán superconductor horizontal de 4,72 T con un diámetro interior útil de 20 cm (Oxford Instruments). Los gradientes de campo magnético (Bruker, Rheinstetten) tenían una intensidad máxima de 0,3 T/m con un diámetro interior de 5 cm. Una bobina (Bruker) de doble resonancia  $^{129}\text{Xe}/^3\text{He}$  con un radio interior de 2,65 cm fue usada a las frecuencias de 55,59 MHz y 153,096 MHz respectivamente. La secuencia de pulsos y gradientes era ejecutada por una consola Maran DRX (Resonant Instruments) y controlada por programas elaborados por el propio grupo en un entorno Matlab (Mathworks Inc.).

## RESULTADOS

Como ya se explicó anteriormente, la difusión de un gas como componente de una mezcla binaria de gases se verá alterada por la concentración. En la figura 3 se muestra la difusión libre en dicha mezcla, realizada con dos gases de diferentes masas atómicas;  $^3\text{He}$  y Xe, de forma simultánea (Agulles-Pedros, 2007). En el eje de ordenadas se puede ver el coeficiente de difusión de ambos gases dentro de la mezcla, y en el de abscisas la concentración de Xe en la mezcla,  $x_{\text{Xe}}$ . La gráfica superior muestra el coeficiente de difusión del  $^3\text{He}$  y la inferior el del Xe. En el caso del  $^3\text{He}$  se observa que a medida que disminuye la cantidad de Xe en la mezcla, el coeficiente de difusión va aumentando siguiendo la ecuación (2) que para el caso concreto resulta

$$\frac{1}{D_{\text{He}}(x)} = \frac{1-x_{\text{Xe}}}{D_{\text{He}}(1)} + \frac{x_{\text{Xe}}}{D_{\text{He/Xe}}} \quad (5)$$

En el caso del Xe sucede lo mismo dada la mayor cantidad de átomos de  $^3\text{He}$ , más ligero que el Xe, siguiendo

$$\frac{1}{D_{\text{Xe}}(x)} = \frac{x_{\text{Xe}}}{D_{\text{Xe}}(1)} + \frac{1-x_{\text{Xe}}}{D_{\text{Xe/He}}} \quad (6)$$

Las ecuaciones (5) y (6) pueden ser ajustadas a los datos obtenidos experimentalmente mostrados en la figura 3 para

obtener el coeficiente de auto difusión y el coeficiente de difusión en una disolución a dilución infinita. Estos ajustes se muestran en la figura 3 referenciados por D1 y D0 respectivamente en el caso del Xe (D0 y D1 en el caso del <sup>3</sup>He). Dichos parámetros serán de importancia para encontrar la concentración óptima a la hora de detectar la señal del gas por medio de RMN como ya se adelantó en la ecuación (4).

Experimentos similares fueron hechos con <sup>3</sup>He mezclado con otros gases inertes, como el <sup>4</sup>He, N<sub>2</sub> y SF<sub>6</sub>. Las medidas del coeficiente de difusión del <sup>3</sup>He en una disolución a dilución infinita, son mostradas en la tabla 1 para las diferentes mezclas binarias. Estos experimentos fueron completados con simulaciones de dichas mezclas considerando

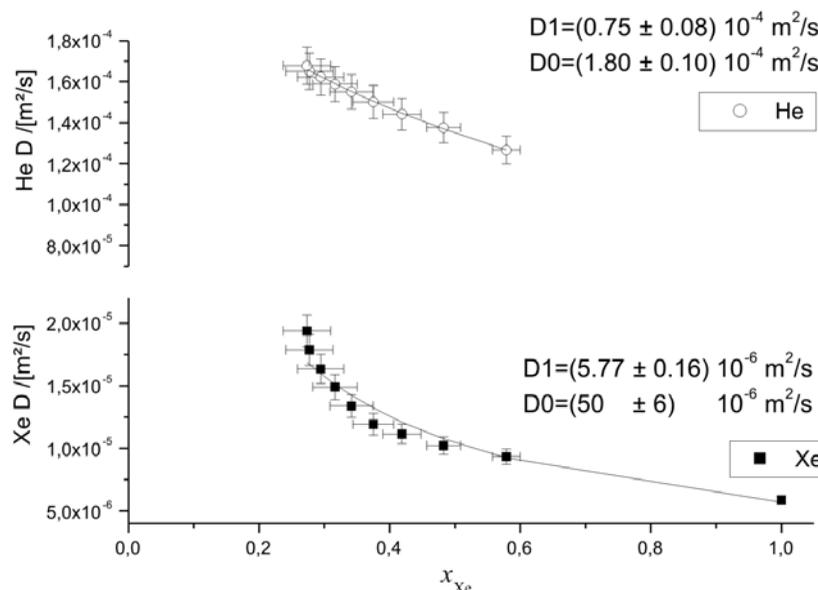
los gases compuestos por partículas cuyas interacciones venían descritas por un potencial 6-12 de Lennard-Jones (Acosta, 2006; Agulles-Pedrós, 2007).

Lo mismo fue hecho con el Xe. Fue mezclado con otros gases: Xe, <sup>3</sup>He y N<sub>2</sub>. Los coeficientes de difusión en una disolución a dilución infinita en una mezcla binaria de gases se presentan en la tabla 2.

Tras observar la variación del coeficiente de difusión con la concentración en una mezcla binaria de gases, el próximo paso será observar la influencia de dicha variación en la señal de RMN bajo un gradiente. Para lo cual se hicieron varias medidas usando una secuencia como la de la figura 1 (b) a diferentes concentraciones y para tres valo-

**Tabla 1.** Coeficiente de difusión del <sup>3</sup>He en una disolución a dilución infinita dentro de una mezcla binaria de gases. La segunda columna, representa el coeficiente de autodifusión del <sup>3</sup>He, al mezclar <sup>3</sup>He con <sup>3</sup>He, en la tercera columna la mezcla es con <sup>4</sup>He, así como con N<sub>2</sub>, Xe y SF<sub>6</sub> en las columnas cuarta, quinta y sexta respectivamente. El dato representado como teórico, es el obtenido por la ecuación (5.1) en Agulles-Pedrós (2007) basándose en los cálculos de Hirschfelder *et al.* (1965) y los datos de la simulación son los de Acosta *et al.* (2006). Los datos experimentales se encuentran en ambas referencias. Los errores son del orden del 5%.

$D_{3He/B} / [10^{-4} m^2/s]$	<sup>3</sup> He	<sup>4</sup> He	N <sub>2</sub>	Xe	SF <sub>6</sub>
Teoría	1,84	1,72	0,77	0,615	0,418
Experimento	1,8	1,7	0,77	0,7	0,48
Simulación	1,96	1,86	0,8	0,63	-



**Figura 3:** Medida simultánea del coeficiente de difusión de cada componente de una mezcla binaria de <sup>3</sup>He y Xe en función de la concentración

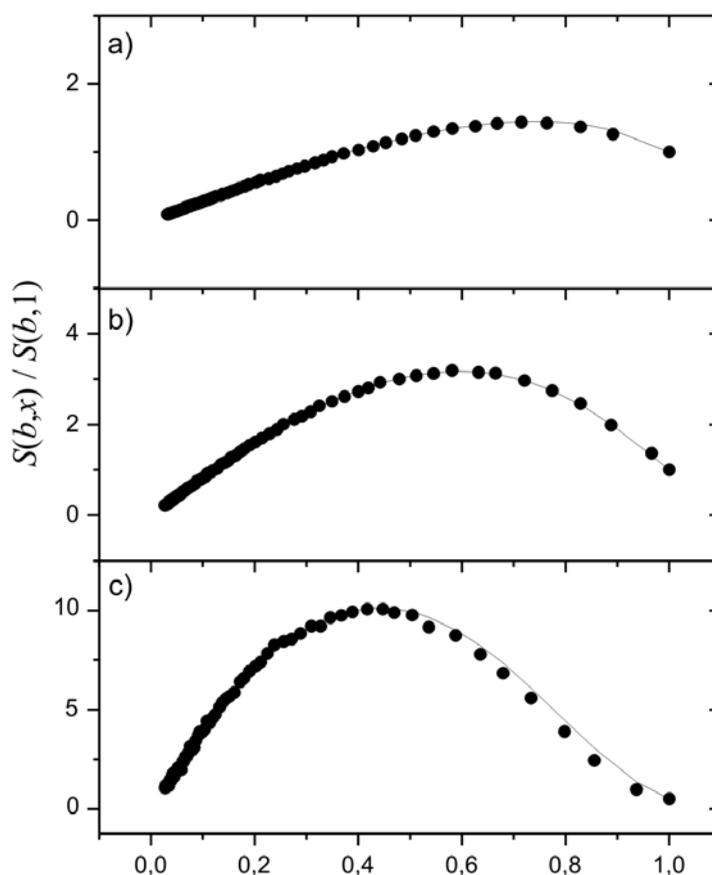
**Tabla 2.** Coeficiente de difusión del Xe en una disolución dilución infinita dentro de una mezcla binaria de gases. La segunda columna, representa el coeficiente de autodifusión del Xe, al mezclar Xe con Xe, en la tercera columna la mezcla es con  $^3\text{He}$ , así como con  $\text{N}_2$  en la columna cuarta. El dato representado como teórico, es el obtenido por la ecuación (5.1) en Agulles-Pedros (2007) basándose en los cálculos de Hirschfelder *et al.* (1965) y los datos de simulación son los de Acosta *et al.* (2006). Los datos experimentales se encuentran en ambas referencias.

$D_{Xe/B} / [10^{-6} \text{m}^2/\text{s}]$	Xe	$^3\text{He}$	$\text{N}_2$
Teórico	5,52	61	8,8
Experimental	$5,7 \pm 0,1$	$50 \pm 5$	$10,0 \pm 0,2$
Simulación	$5,76 \pm 0,02$	$60 \pm 4$	-

res de  $b$ , que es el parámetro de la secuencia que mide el grado de sopesado de la difusión, como se muestra en la figura 4.

En los tres experimentos se mezcló  $^3\text{He}$  con  $\text{SF}_6$  a diferentes concentraciones siguiendo el mismo procedimiento de

mezcla de gases que en los experimentos de la figura 3. La señal se normalizó a la señal conseguida en una concentración de  $x_{\text{He}} = 1$ . Se obtuvieron distintas ganancias en la señal normalizada para diferentes valores de  $b$ , es decir, diferentes resoluciones en la imagen y diferentes campos de visión (*field of view, FOV*).



**Figura 4:** Señal del  $^3\text{He}$  en función de la concentración en una mezcla con  $\text{SF}_6$  normalizada con 100%  $^3\text{He}$ . La gráfica (a) corresponde a un valor de  $b=6758 \text{ s/m}^2$ , la (b) a un valor de  $b=13525 \text{ s/m}^2$  y en la (c)  $b=27057 \text{ s/m}^2$ . El ancho de banda del espectro fue de  $50 \text{ kHz}$ . Las curvas no son ajustes a los datos experimentales sino que siguen la ecuación (3).

## DISCUSIÓN

En la figura 3 se presenta la dependencia del coeficiente de difusión de un componente en una mezcla binaria de gases. La masa atómica del componente más pesado, Xe, es más de 40 veces mayor que el más ligero,  $^3\text{He}$ , en dicha mezcla de gases. Se observa claramente, cómo se puede llegar a disminuir el coeficiente de difusión del  $^3\text{He}$  a más de la mitad en dicho experimento sin variar la presión ni la temperatura. Por otra parte el coeficiente de difusión del Xe se ve alterado aumentando casi en un orden de magnitud.

En experimentos donde se mezcla  $^3\text{He}$  con otros gases más pesados se puede obtener distintos cambios del coeficiente de difusión como se observa en la tabla 1. El  $^3\text{He}$  fue mezclado con gases que poseyeran características particulares. La mezcla con  $^4\text{He}$  no cambia sustancialmente el coeficiente de difusión del  $^3\text{He}$  por lo que es útil cuando se necesite mezclar un gas inerte que no varíe el coeficiente de difusión. El  $\text{N}_2$  fue elegido para la mezcla por ser el mayor componente en el aire. Como la masa molecular del  $\text{N}_2$  no difiere mucho de la del  $\text{O}_2$  —el otro componente mayoritario en el aire— se puede suponer la mezcla de  $^3\text{He}$  con  $\text{N}_2$  como representativa del aire. No se mezcló directamente con aire ya que el  $\text{O}_2$ , al ser paramagnético, contribuiría de forma alarmante en la despolarización del  $^3\text{He}$  (Saam *et al.*, 1995) y decaimiento de la señal. En caso de querer reducir al máximo el coeficiente de difusión, un candidato ideal sería el  $\text{SF}_6$ . En dicha mezcla, el coeficiente de difusión del  $^3\text{He}$  se vio reducido en un cuarto de su valor.

En el caso del Xe se observa justo lo contrario por ser un átomo relativamente pesado. El coeficiente de difusión aumenta, lo que no lo coloca como candidato ideal cuando se intenta reducir su coeficiente de difusión para mejorar la señal en las IRM. Mair *et al.* (2000) hicieron varios experimentos intentando reducir el coeficiente de difusión del Xe mezclándolo con una molécula inerte más pesada; el  $\text{SF}_6$ . Sin embargo, concluyeron que la reducción del coeficiente de difusión del Xe no era sustancial y además era mejor usar  $^{129}\text{Xe}$ , en caso de ser necesaria la mezcla, debido al aumento de la señal.

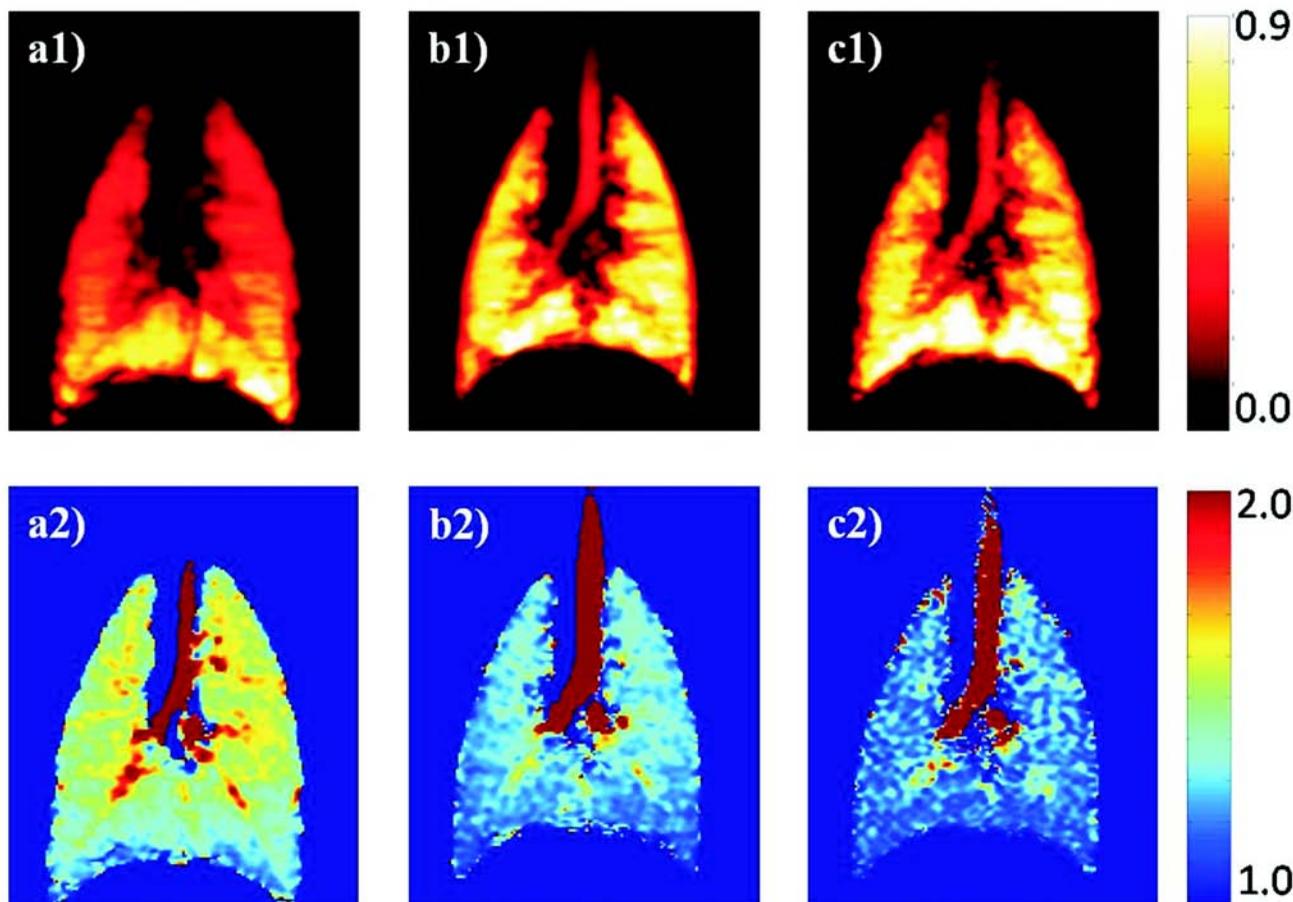
En la figura 4 se observa la señal del  $^3\text{He}$ , mezclado con  $\text{SF}_6$ , en función de la concentración normalizada a  $x_{\text{He}}=1$ . Se muestran tres medidas hechas con parámetros de tiempo e intensidad de gradientes típicos en IRM. La combinación de estos tiempos e intensidades de gradiente da como resultado una resolución en las imágenes distinta. Se observa claramente en los tres casos que existe un máximo de

la señal para una concentración dada. Dicho máximo es el predicho por la concentración descrita en la ecuación (4). Tomando los datos de la tabla 1 y los valores de  $b$  de cada una de las tres medidas, la ecuación (4) nos da en (a)  $x_{\text{opt}}=0,77$ , en (b)  $x_{\text{opt}}=0,62$  y en (c)  $x_{\text{opt}}=0,46$ , valores que coinciden con las medidas. En el caso (c) la ganancia en señal es de casi un orden de magnitud utilizando menos de la mitad del  $^3\text{He}$ , es decir, se optimiza en unas 20 veces la señal. Obviamente otros factores de restricción del movimiento tienen que ser tomados en consideración; como las paredes de las cavidades que pueden restringir el movimiento de los átomos de  $^3\text{He}$ .

En la figura 5 se muestra parte de imágenes de  $^3\text{He}$  tomadas *post mortem* al pulmón de un cerdo. Las imágenes fueron tomadas en un imán de 1,5 T, típico de uso hospitalario (Blümmler *et al.*, 2006). El uso de gases para mezclar con el  $^3\text{He}$ , de diferentes masas moleculares — $^4\text{He}$ ,  $\text{N}_2$  y  $\text{SF}_6$ — en dichas imágenes, proporciona diferentes regímenes de difusión en el  $^3\text{He}$  tal como muestra la ecuación (3). El uso de un gas ligero en la mezcla, como es el  $^4\text{He}$ , permite difundir sin influencias de la mezcla al  $^3\text{He}$  y atenuar la señal de las cavidades mayores. Al sopesar por difusión dicha imagen se destruye la señal de las cavidades mayores —donde el gas es más libre para difundir— y se realza la señal de las cavidades menores como son los alveolos. Si se usa otro gas más pesado como el  $\text{SF}_6$ , se obtiene una disminución del coeficiente de difusión del  $^3\text{He}$  y al sopesar por difusión la imagen, se realza la señal en las cavidades mayores, como la tráquea. Como gas de masa molecular intermedia se muestra el  $\text{N}_2$ , gas representativo del aire.

## CONCLUSIONES

En este artículo se ha presentado la inclusión de la concentración como factor clave en la medida del coeficiente de difusión y a la hora de realizar IRM de gases. Con el dispositivo experimental para mezclar gases, que demostró ser de una gran robustez y reproducibilidad experimental según Acosta *et al.* (2006), Zänker *et al.* (2008) y Agulles-Pedrés (2007), se llevó a cabo una serie de experimentos para mejorar la señal de los gases medidos con RMN bajo la influencia de un campo magnético. En el primero se demuestra la dependencia del coeficiente de difusión con la concentración en una mezcla binaria de gases. Dicha dependencia se puede describir por la fórmula semi-empírica de Wilke (1950) mostrada en la ecuación (2). El uso de diferentes gases, dependiendo principalmente de la masa molecular, producirá diferentes atenuaciones en el coeficiente de difusión (para el caso del  $^3\text{He}$ ) como se muestra en la tabla 1. El control de la concentración por medio del dispositivo experimental permite obtener el coeficiente



**Figura 5.** Imágenes 2D *post mortem* del pulmón de un cerdo de  $^3\text{He}$  mezclado con los siguientes gases  $^4\text{He}$  (a),  $\text{N}_2$  (b) y  $\text{SF}_6$  (c). La fila superior (a1, b1 y c1) muestra las imágenes de referencia sin sopesarlas por difusión con un factor  $b=1525\text{ s/m}^2$  a lo largo de la dirección vertical (gradiente de lectura). La escala de grises va del 0 al 0.9 del máximo de cada imagen. La fila inferior (a2, b2 y c2) muestra las mismas imágenes que la fila superior divididas entre su correspondiente imagen fuertemente sopesadas por difusión. Por lo tanto, un gradiente para pesar por difusión fue aplicado en la dirección sagital (perpendicular al plano de la imagen) y adherido a la secuencia con un valor de  $b=3897\text{ s/m}^2$ . Nótese que la escala de colores de la fila inferior va del 1 al 2 y que el ruido fue enmascarado aplicando un filtro.

de difusión deseado dentro de los límites de  $x=0$  y  $x=1$ . Por lo tanto, el control del coeficiente de difusión sin variar la presión ni la temperatura, hace ideal dicho dispositivo para su uso en medicina o en otro tipo de experimentos que necesiten dichas restricciones. Sin embargo, modificaciones mínimas en el dispositivo experimental también han sido utilizadas para llevar a cabo otro tipo de mediciones, como la interacción dipolar en gases (Zänker *et al.*, 2008).

La figura 4 muestra la ganancia de la señal en una mezcla binaria de gases;  $^3\text{He}$  y  $\text{SF}_6$ . Se alcanzan ganancias cercanas a un orden de magnitud. Cabe resaltar que las curvas de la figura 4 no son ajustes a los datos experimentales, sino que son la simple representación de la ecuación (3). Como se observa, la coincidencia es extraordinaria con los

datos experimentales, lo que permite predecir fácilmente la concentración deseada teniendo los datos necesarios;  $b$ ,  $D_A(1)$  y  $D_{AB}$ .

Todos estos experimentos y desarrollos teóricos han sido realizados sin tener en cuenta las restricciones debido a la geometría de la muestra. Este punto fue tomado en cuenta en otra serie de experimentos realizados (véase la figura 5) con una aplicación más directa a la medicina; la muestra fue un pulmón de tamaño natural y las imágenes tomadas en un imán de  $1,5\text{ T}$ , típico de uso hospitalario (Blümner *et al.*, 2006). Si hubiera cavidades grandes debido a la rotura de las paredes alveolares, —por ejemplo las provocadas por enfermedades pulmonares obstructivas crónicas— éstas estarían realizadas en intensidad cuando se usara un gas

como el  $^4\text{He}$  —así como se observa en la tráquea— o bien oscurecidas si se usara  $\text{SF}_6$ , dependiendo del tamaño de la cavidad, los parámetros de la secuencia, es decir, de  $b$ , y de la concentración en la mezcla de gases. Esta aplicación es pionera en la detección de este tipo de enfermedades pulmonarias y expande el uso de  $^3\text{He}$  en las imágenes de resonancia magnética como herramienta para el estudio de cavidades porosas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Manfred Hehn y Hanspeter Raich por la ayuda en el diseño y construcción del sistema de control de gases en el dispositivo de mezcla en el Max Planck para el estudio de polímeros, así como a Jörg Schmiedeskamp por la hiperpolarización del  $^3\text{He}$ . La financiación corrió a cargo de la DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft* sociedad alemana de investigación) para el proyecto # FOR 474 “*Bildgestützte zeitliche und regionale Analyse der Ventilations - Perfusionsverhältnisse in der Lunge*”, “apoyo al análisis temporal y por zonas del comportamiento de la ventilación y la perfusión en las imágenes de pulmones”. Finalmente agradecemos al profesor Hans W. Spiess por su apoyo, paciencia y crear la mejor atmósfera de trabajo.

## LITERATURA CITADA

- ACOSTA, R.H.; AGULLES-PEDRÓS, L.; KOMIN, S.; SEBASTIANI, D.; SPIESS, H.W.; BLÜMLER, P. *Diffusion in binary gas mixtures studied by NMR of hyperpolarized gases and molecular dynamic simulations* Phys Chem Chem Phys 2006, 8: 4182-4188.
- AGULLES-PEDRÓS, L. *Diffusion of laser polarized gases in MRI*, tesis de doctorado en la Universidad Johannes Gutenberg Mainz, Alemania, 2007.
- BLÜMLER, P.; ACOSTA, R.H.; AGULLES-PEDRÓS, L.; MORBACH, A.E.; SCHMIEDESKAMP, J.; HERWELING, A.; WOLF, U.; SCHOLZ, A.; SCHREIBER, W.G.; HEIL, W.; THELEN, M.; SPIESS, H.W. *Controlling Diffusion of  $^3\text{He}$  by Buffer Gases: A Structural Contrast Agent in Lung MRI* *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2006, 24: 1291-1297
- BLÜMLER, P.; ACOSTA, R.H.; AGULLES-PEDRÓS, L.; SPIESS, H.W. *Resolution enhancement in MRI of laser polarized  $^3\text{He}$  by control of diffusion* *Journal of Magnetic Resonance*, 2009, 197:56-62
- BOUCHIAT, M.A.; CARVER, T.R.; VARNUM, C.M. *Nuclear polarization of  $^3\text{He}$  gas induced by optical pumping and dipolar exchange* *Physical Review Letters*, 1960, 5: 373-375.
- CALLAGHAN, P. and ECCLES, C. *Diffusion-limited resolution in nuclear magnetic resonance microscopy*. *J Magn Reson*, 1988, 78: 1-8.
- CHEN, X.J. *et al.*, *Spatially Resolved Measurements of Hyperpolarized Gas Properties in the Lung In Vivo. Part I: Diffusion Coefficient*. *Magn Reson Med*, 1999, 42: 721-728.
- COLEGROVE, F.D.; SCHEARER, L.D.; WALTERS, G.K. *Polarization of  $^3\text{He}$  gas by optical pumping* *Physics Review A*. 1963, 132: 2561-2572.
- GOODSON, B.M., *Nuclear Magnetic Resonance of Laser-Polarized Noble Gases in Molecules, Materials, and Organisms*. *J Magn Reson*, 2002, 155: 157-216.
- HIRSCHFELDER J.O.; CURTIS C.F.; BIRD, R.B. *Molecular theory of gases and liquids*. In: John Wiley and Sons, Inc. (ed.) 1965.
- MAIR, R.W.; HOFFMANN, D.; SHETH, S.A.; WONG, G.P.; BUTLER, J.P.; PATZ, S.; TOPULOS, G.P.; WALSWORTH, R.L. *Reduced xenon diffusion for quantitative lung study - the role of  $\text{SF}_6$* , *NMR in Biomedicine*, 2000, 13: 229-233.
- MÖLLER, H.E. *et al.*, *MRI of the lungs using hyperpolarized noble gases*. *Magn Reson Med*, 2002, 47: 1029-1051.
- MÜHLBAUER, F. *Polarimetrie an hyperpolarisiertem  $^{129}\text{Xe}$* . Tesis de grado Universidad Johannes Gutenberg Mainz, Alemania, 2007.
- RUDERSDORF, D. *Untersuchungen zur Steigerung der Effizienz des optischen Pumpens von  $^3\text{He}$*  Tesis de grado Universidad Johannes Gutenberg Mainz, Alemania, 2000.
- SAAM, B.; HAPPER, W.; MIDDLETON, H. *Nuclear relaxation of  $^3\text{He}$  in the presence of  $\text{O}_2$* , *Physical Review A*, 1995, 52: 862-865.
- SHAH, N.J.; ÜNLÜ, T.; WEGNER H.P.; HALLING, H.; ZILLES, K.; APPELT, S. *Measurement of rubidium and xenon absolute polarization at high temperatures as a means of improved production of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$*  *NMR Biomedicine*, 2000, 13: 214-219.
- SCHMIEDESKAMP, J. *Weiterentwicklung einer Produktionsanlage und der Speicherungs- bzw. Transportkonzepte für hochpolarisiertes  $^3\text{He}$  - Anwendungen in Kernspintomographie und physikalischer Grundlagenforschung*. Tesis de doctorado en la Universidad Johannes Gutenberg Mainz, Alemania, 2004.
- VAN BEEK, E.J.R.; WILD, J.M.; KAUCZOR, H.U.; SCHREIBER, W.; MUGLER III, J.P.; DE LANGE, E.E. *Functional MRI of the Lung Using Hyperpolarized 3-Helium Gas*, 2004, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 20: 540-554.
- WILKE, C.R. *Diffusional Properties of Multicomponent Gases*. *Chemical Engineering Progress*, 1950. 42 (2): 95-104.
- WOLF, M. *Erzeugung höchster  $^3\text{He}$  Kernspinpolarisation durch metastabile optisches Pumpen*. Tesis de doctorado en la Universidad Johannes Gutenberg Mainz, Alemania, 2004.
- ZÄNKER, P.P.; SCHMIEDESKAMP, J.; SPIESS, H.W.; ACOSTA, R.H. *Distant Dipolar Fields in Laser Polarized Gases on Macroscopic Scales*. *Phys Rev Lett* 2008, 100: 213001.