

Eine heiße Sache

Thermische Magnetresonanz-Tomographie an der Schnittstelle zwischen Physik, Medizin und Biologie

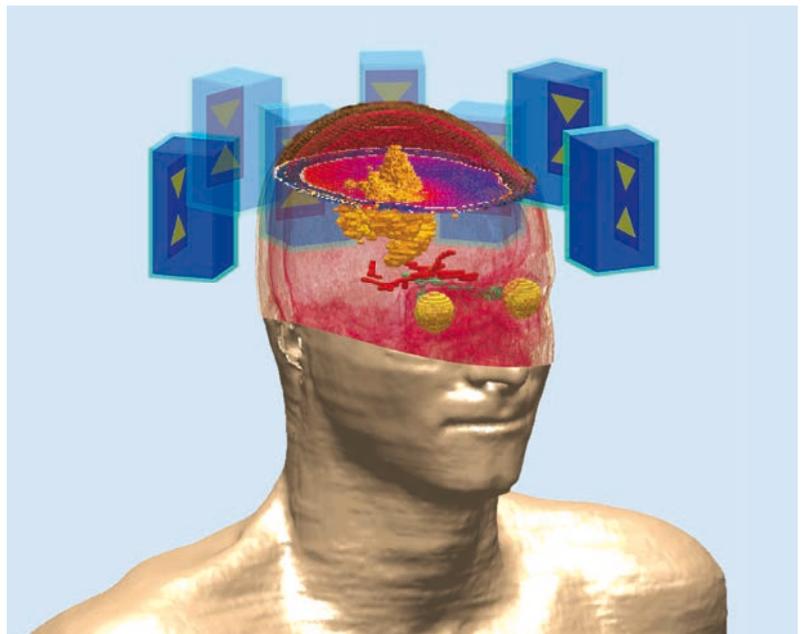
Eva Oberacker, Lukas Winter und Thoralf Niendorf

Eine erhöhte Temperatur deutet auf eine Abwehrreaktion des Körpers hin – sei es lokal bei Entzündungsherden oder systemisch bei Fieber. Und auch in der Therapie findet Wärme Anwendung: Beispielsweise lassen sich Schmerzen mittels Infrarotbestrahlung lindern oder Tumore lokal durch Erwärmung behandeln. Hier ist eine Methode erforderlich, mit der sich die Wärme gezielt in den Körper einbringen lässt. Die sog. thermische Magnetresonanz-Tomographie bietet die einmalige Möglichkeit, die Wirkung der Temperatur im menschlichen Körper genau zu charakterisieren und im nächsten Schritt gezielt zu nutzen.

Die Temperatur ist ein physikalischer Parameter, der weitreichende biologische Implikationen besitzt und als messbare Größe in der Physiologie, Biophysik, Biologie und Medizin große Bedeutung hat. In der modernen Medizin kommen Temperaturreize bereits zum Einsatz: So dient Infrarotbestrahlung dazu, chronische Schmerzen zu lindern, beispielsweise bei der Fibromyalgie. In der Krebstherapie werden Tumore lokal mittels Erwärmung durch Ultraschall, Laser- oder Radiowellen behandelt. Doch trotz intensiver Forschung ist die genaue Wirkung der Temperatur immer noch ein Mysterium. Daher haben wir beim Verständnis, der Diagnose und in der Therapie lediglich einen Bruchteil des Potenzials ausgeschöpft.

Zwar lassen sich temperaturabhängige Prozesse unter Laborbedingungen in einzelnen Molekülen oder Zellen untersuchen. Doch in ihrem komplexen Zusammenspiel im menschlichen Körper sind die Temperaturmessung sowie der Temperaturreiz alles andere als trivial. Um die Rolle der Temperatur in biologischen Systemen zu verstehen und dieses Wissen in die klinische Diagnostik und Therapie zu überführen, ist somit eine nicht-invasive Methode nötig, mit der sich die Temperatur im menschlichen Körper modulieren und ihr Effekt charakterisieren lässt.

Die Kernspinresonanz erlaubt es, eine Fülle physikalischer, physiologischer und anatomischer Parameter und Kenngrößen zu bestimmen und bildlich darzustellen. Die darauf basierende Magnetresonanz-Tomographie (MRT) ist in der klinischen Bildgebung weit verbreitet. Magnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich regen dabei bestimmte Atomkerne im Körper resonant an und ermöglichen damit eine nicht-invasive Bildgebung (Infokasten).



Spezielle Antennenkonfigurationen und ihre Ansteuerung erlauben es bei der thermischen Magnetresonanz-Tomographie, Energie gezielt in ein lokales Zielgebiet – hier ein Tumor (gelbe Struktur) und direkt angrenzendes Gewebe – zu

fokussieren. Die erhöhte Temperatur lässt sich nicht-invasiv messen und anpassen. Die Temperaturkarte der thermischen Simulation zeigt die erhöhte Temperatur nahe des Tumors.

Die MRT hebt sich in ihrer Anwendungsbreite deutlich von anderen gängigen Bildgebungsverfahren wie der Computertomographie (CT) oder dem Ultraschall ab. Sie liefert hochaufgelösten anatomischen Kontrast und ist in der Lage, die Blutflussgeschwindigkeit zu quantifizieren, Änderungen der Blutsauerstoffsättigung aufzuzeichnen oder dreidimensionale Informationen über die Temperatur zu liefern (Infokasten). Alles

KOMPAKT

- Die Temperatur ist ein wichtiger Parameter, um Erkrankungen zu diagnostizieren oder zu behandeln. Doch die genauen Prozesse, die sich bei Erwärmung im Körper abspielen, sind noch nicht verstanden.
- Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) ist eine nicht-invasive Methode, mit der sich der Einfluss der Temperatur im Körper charakterisieren lässt.
- Mittels thermischer MRT ist es darüber hinaus möglich, lokal Temperaturreize zu setzen, deren Wirkung zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen.

Dipl.-Phys. Eva Oberacker, Dr. Lukas Winter und Prof. Dr. Thoralf Niendorf, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert Rössle-Str. 10, 13125 Berlin

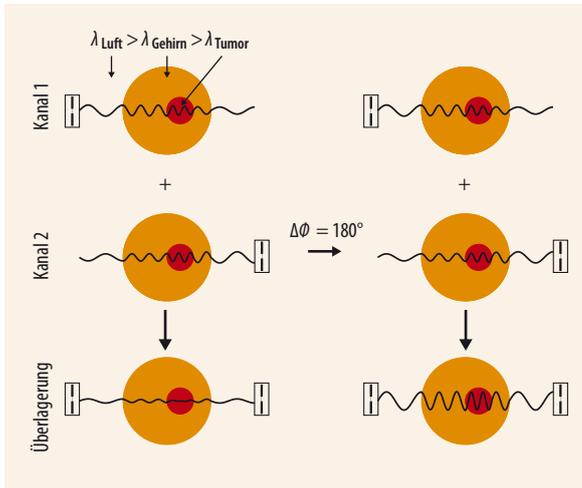


Abb. 1 Durch geschickte Überlagerung ist bei zweikanaliger Einstrahlung das Interferenzmuster (unter Vernachlässigung der Grenzflächeneffekte) einstellbar. Trifft die elektromagnetische Welle auf den Körper, verkürzt sich die Wellenlänge abhängig von der relativen Permeabilität des Gewebes ($\epsilon_{r, \text{Gehirn}} \approx 50$, $\epsilon_{r, \text{Tumor}} \approx 65$) und der frequenzabhängigen elektrischen Leitfähigkeit. Durch geschicktes Verändern der Amplitude und Phase des Eingangssignals erhöht sich das Signal im Zielgebiet oder wird ausgelöscht.

geschieht zerstörungsfrei und nicht-invasiv sowie ohne Kontrastmittel oder ionisierende Strahlung. An der Schnittstelle zwischen Physik, Biologie und Medizin ist die MRT beispielhaft. Die Zahl der klinischen MRT-Untersuchungen in Deutschland liegt laut OECD bei über zehn Millionen pro Jahr (2014) und steigt stetig.

Wenn es darum geht, die Wirkung der Temperatur im Körper genau zu bestimmen und aktiv zu nutzen, bietet sich der neue Ansatz der thermischen Magnetresonanztomographie an: Diese Methode bietet ein

Instrumentarium für die nicht-invasive Diagnostik und gezielte lokale Intervention.

Von der Diagnostik zur Therapie

Um diese neue Methode zu realisieren, ist es erforderlich, einen MR-Tomographen in einen selektiven Mikrowellenofen umzuwandeln, ohne die Bildgebungseigenschaften zu verlieren. Wärme bedeutet kinetische Energie oder schlicht Bewegung. Der statische magnetische Fluss \vec{B}_0 des Hauptmagneten im MRT-Scanner kann aber keine Moleküle in Wallung bringen. Auch das Gradientensystem, das mit kleinen zeitlich und räumlich veränderlichen magnetischen Flussdichten von wenigen mT pro Meter für die räumliche Kodierung der Kernspins sorgt, ist weder räumlich selektiv noch stark genug, um eine signifikante Temperaturerhöhung zu bewirken. Somit bleiben die hochfrequenten elektromagnetischen Wellen im MHz-Bereich, die dazu dienen, die Magnetisierungsrichtung eines Kernspin-Ensembles zu verändern (Infokasten). Die magnetische Komponente der eingestrahelten elektromagnetischen Welle ist also entscheidend für die Bildgebung. Durch die elektrische Komponente richten sich die Moleküle mit elektrischem Dipolmoment entsprechend dem Wechselfeld ($f \approx 8$ bis 300 MHz) aus. Dies kann die Temperatur im Gewebe erhöhen.

Quantifiziert wird diese Energiedeposition meist als spezifische Absorptionsrate $SAR = (\sigma |\vec{E}|^2) / 2\rho$ mit der elektrischen Feldstärke \vec{E} , der elektrischen Leitfähigkeit σ und der Dichte ρ des betroffenen Gewebes. Bei gesundem Gewebe ist eine Erwärmung meist unerwünscht, daher dient SAR in verschiedenen Anwendungen wie Mobiltelefonen als Richtgröße, um

MAGNETRESONANZ-TOMOGRAPHIE

Die Magnetresonanztomographie ist eine Methode der medizinischen Bildgebung, die statt ionisierender Strahlung lediglich Magnete und hochfrequente elektromagnetische Wellen verwendet. Daher verursacht sie – anders als Röntgenuntersuchungen oder Computertomographie – kein nachweisbar erhöhtes Krebsrisiko. Atomkerne, die einen von Null verschiedenen Spin aufweisen, verhalten sich in einem äußeren Magnetfeld wie magnetische Kreisläufe, die mit einer linear von der **magnetischen Flussdichte** \vec{B}_0 abhängigen Eigenfrequenz rotieren. Diese Larmor-Frequenz ω_0 hängt vom gyromagnetischen Verhältnis γ ab, das charakteristisch für den Atomkern ist. Für ^1H beträgt es z. B. 42,6 MHz/T, für ^{23}Na ist $\gamma = 11,3$ MHz/T und für ^{19}F gilt $\gamma = 40,1$ MHz/T. Durch Anlegen eines externen Magnetfeldes in der Zielregion und den damit verbundenen Zeeman-Effekt wird die Entartung des Energieniveaus im Kern aufgehoben. Der ener-

getisch günstigere Zustand liegt entlang der Richtung des Magnetfeldes. Nach der **Boltzmann-Formel** führt dies zu einem Besetzungsunterschied:

$$N_1/N_2 = \exp[\Delta E / (k_B T)] = \exp[\hbar \omega_0 / (k_B T)].$$

Dieser Besetzungsunterschied führt zu einer von Null verschiedenen Netto-Magnetisierung $\vec{M} = M_0 \cdot \hat{e}_z \parallel \vec{B}_0$. Wird Energie in Form elektromagnetischer Wellen ($\vec{B}_1 \perp \vec{B}_0$), welche die Resonanzbedingung $\omega_{\text{HF}} = \omega_0$ erfüllen, eingestrahlt, so wird \vec{M} aus dem Grundzustand ausgelenkt. Nach Abschalten der anregenden HF-Wellen relaxieren die Spins und damit auch \vec{M} zurück in den Grundzustand. Die abgestrahlte Energie wird als Signal gemessen und dient zur Berechnung der MR-Bilder. Die Amplitude des Signals hängt also vom Besetzungsunterschied N_1/N_2 und damit von B_0 ab.

Die chemische Umgebung der angeregten Spins (z. B. unterschiedliche Gewebearten oder Sauerstoffgehalt im

Blut) beeinflusst seine Relaxationszeit. Gemäß der Lenzschen Regel wird ein äußeres Magnetfeld durch bewegliche Elektronen abgeschirmt. Da die im menschlichen Körper vorhandenen Elektronen in Molekülen gebunden sind, hängt ihre Beweglichkeit von der Stärke der Bindungen ab. Steigt die Temperatur – und damit die Beweglichkeit der Elektronen – steigt auch die Abschirmung des äußeren Magnetfeldes, was zu einer kleinen, aber messbaren Verschiebung der Resonanzfrequenz führt. Dies lässt sich ausnutzen, um mittels MRT die Temperatur zu messen (sog. MR-Thermometrie).

Wir möchten hier anmerken, dass in der MRT-Forschung von höheren Feldern die Rede ist, obwohl die Systeme mittels magnetischer Flussdichte \vec{B} angegeben in Tesla [T] charakterisiert werden. Diese Vermischung ist physikalisch zwar nicht korrekt, aber weit verbreitet, sodass wir sie hier nicht gänzlich umgehen können.

die eingestrahlte Leistung der hochfrequenten Wellen zu limitieren [1]. Bei Einhaltung der Richtlinien bleibt eine übermäßige Gewebeerwärmung aus. SAR ist ein konservatives Maß, denn die Temperatur hängt nicht linear von der eingestrahlten Energie oder SAR ab, sondern folgt thermodynamischen Prozessen und ist durch physiologische Parameter wie den Blutfluss oder die körpereigene Thermoregulierung beeinflusst.

An dieser Stelle setzt die thermische MRT an. Um eine elektromagnetische Welle zur Anregung der Kernspins in den Körper einzubringen und um die resultierende Signalantwort zu messen, kommen Sende- und Empfangsantennen (sog. Hochfrequenzspulen) zum Einsatz. Ein geschickter HF-Antennenaufbau und das Zusammenspiel der eingestrahlten elektromagnetischen Wellen erlaubt es, im Körper die für die MR-Bildgebung nützlichen magnetischen Felder und die für die Aufwärmung von Gewebe erforderlichen elektrischen Felder zu erzeugen. Dies vereint bildgebende Diagnostik und thermische Therapie in einem Gerät.

Die Magnetfeldkomponenten der hochfrequenten elektromagnetischen Wellen, die zur Bildgebung in den Körper eingestrahlt werden (\vec{B}_1^+), sollen im Zielgebiet möglichst homogen und hoch sein. Bei HF-induzierter Temperaturerhöhung gilt das auch für die elektrischen Feldkomponenten im Zielgebiet, um flächendeckend eine homogene Erwärmung zu erzielen. $\lambda/2$ -Dipolantennen eignen sich gut als Sende- und Empfangsantennen: Ihre abgestrahlte \vec{E} - und \vec{B} -Feldverteilung ist vorteilhaft für die Bildgebung, denn \vec{B}_1 lässt sich senkrecht zu \vec{B}_0 ausrichten, was die Bedingung für die Spin-Anregung ist. \vec{E} trifft möglichst tangential auf die Körperoberfläche, um Reflexion und Absorption an der Oberfläche zu minimieren.

Eine Antenne allein kann höchstens für Bildgebung und Erwärmung an der Oberfläche sorgen [2]. Um in tiefer liegendem Gewebe die Temperatur lokal zu erhöhen und das gesamte Zielgebiet mit hoher räumlicher Auflösung darzustellen, bedarf es einer Anordnung von Antennen in einer Matrix, bei der sich die einzelnen elektromagnetischen Felder in gewünschter Weise konstruktiv bzw. destruktiv überlagern (Abb. 1). Die Anordnung mehrerer Dipole um das Zielgebiet ermöglicht es, das Interferenzmuster durch Senden von amplituden- und phasenmodulierten Hochfrequenzwellen zu steuern. So lassen sich Bereiche destruktiver Interferenz aus dem Zielvolumen hinaus verschieben oder im Idealfall auslöschen.

Auf das Ziel fokussiert

Wie genau sich die eingestrahlte Energie fokussieren lässt, hängt von ihrer Wellenlänge ab. In einem verlustbehafteten Medium wird diese bestimmt über die Frequenz sowie Permittivität und elektrische Leitfähigkeit des Mediums. Die Wellenlänge λ bei einer Larmor-Frequenz von 64 MHz ($B_0 = 1,5$ T) beträgt in Luft rund 469 cm, und bei 298 MHz und $B_0 = 7$ T beträgt sie 100 cm. Im menschlichen Körper, der zu

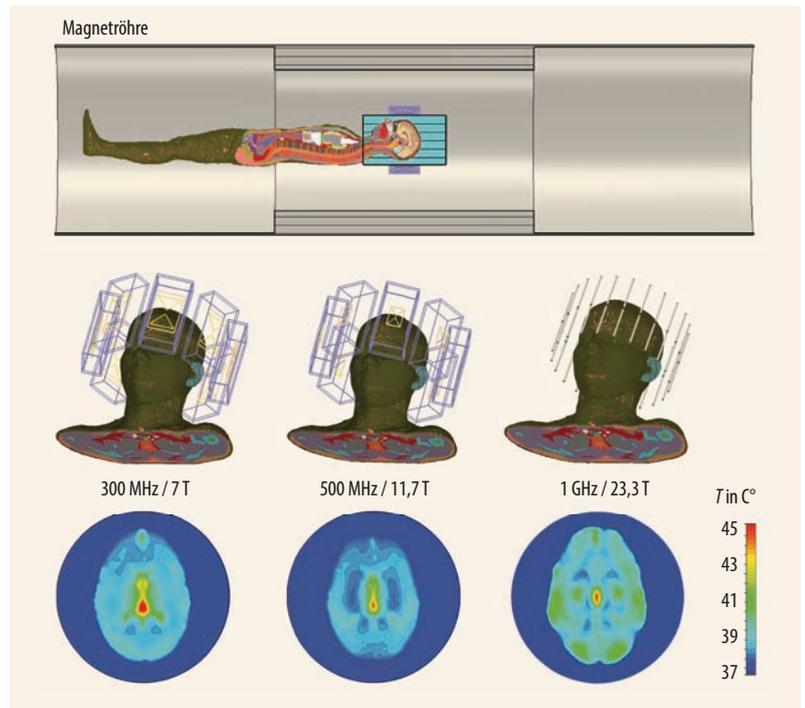


Abb. 2 Simulationen der elektromagnetischen Felder und der Temperatur berücksichtigen die Magnettröhre des Tomographen und mögliche Reflexionen. Für drei verschiedene Werte des äußeren Magnetfeldes wurde untersucht, wie die Steuerbarkeit des Temperaturreizes von der Frequenz abhängt. Durch die abnehmende Wellenlänge überbrückt sich bei hohen Frequenzen die Verkürzung der Dipolantennen durch dielektrische Reflexionen. Die kürzere Wellenlänge erlaubt eine Fokussierung der Energie auf ein kleineres Zielgebiet.

einem Großteil aus Wasser besteht, verkürzt sich die Wellenlänge auf $\lambda \approx 55$ cm bei 64 MHz bzw. auf rund 13 cm bei 298 MHz. Dies deutet bereits darauf hin, dass höhere Frequenzen eine höhere Selektivität des erwärmten Zielvolumens erlauben. Eine Antennenanordnung bei 64 MHz erwärmt aufgrund der langen Wellenlängen und der damit eingeschränkten Fokussierung größtenteils das gesamte Untersuchungsobjekt. Ein vergleichbarer Aufbau bei einer Frequenz von 298 MHz ($B_0 = 7,0$ T) ermöglicht dagegen eine lokale Erwärmung des Zielvolumens (Abb. 2) [3].

Beliebig erhöhen lässt sich die Anregungsfrequenz jedoch nicht, denn die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes und somit die Verluste steigen mit zunehmender Frequenz. Daher wird mehr Energie an der Oberfläche absorbiert statt im Zielvolumen. Eine erhöhte Zahl an Sendeantennen kann helfen, die eingestrahlte Energie besser über die Oberfläche zu verteilen, um dort lokale Spitzenwerte zu reduzieren. Nach jetziger Kenntnis stößt man hier wohl bei sehr hohen Frequenzen von $f > 1$ GHz an die Grenze. Insgesamt aber sind höhere Frequenzen für die thermische Anwendung vorteilhaft.

Wie wirken sich hohe Magnetfeldstärken auf die Bildgebung aus? Während die effektive Wellenlänge im Körper bei den klinischen Feldstärken mit magnetischen Flussdichten von 1,5 T und 3 T bei etwa 55 bzw. 30 Zentimeter liegt und damit größer ist als die meisten diagnostischen Zielvolumina, sinkt die Wellenlänge bei 7 T auf etwa 13 Zentimeter und damit auf die Größenordnung vieler Zielregionen wie Herz oder

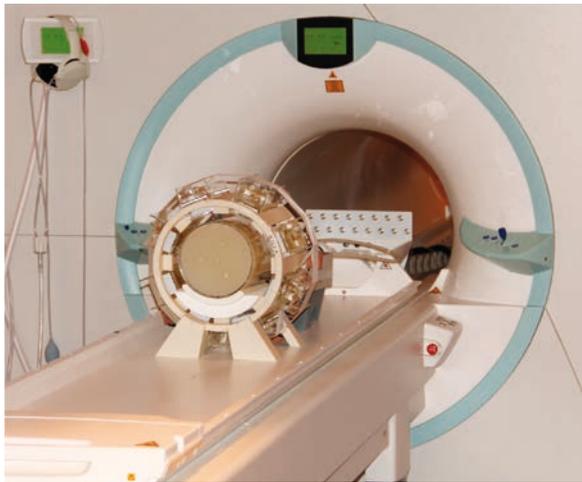


Abb. 3 In diesem Prototyp eines Applikators für die thermische Magnetresonanztomographie sind acht hochfrequente Sende- und Empfangsantennen verbaut, die eine lokale Erwärmung und gleichzeitige MR-Diagnostik (z. B. MR-Thermometrie) ermöglichen. Der Prototyp ist auf dem Patiententisch vor der Positionierung im 7T-Scanner zu sehen.

Gehirn. Dadurch ist die Anregung in den Zielorganen sehr anfällig für Interferenzeffekte. Als Lösung bieten sich erneut Sendeantennen an, die matrixförmig angeordnet sind. Sie erlauben es, das Interferenzmuster zu variieren und so die resultierende Anregung zu homogenisieren. Höhere Magnetfelder bieten auch Vorteile für die Bildgebung. Das intrinsisch höhere Signal-zu-Rausch-Verhältnis ermöglicht beispielsweise räumliche Auflösungen im Gehirn von $0,3 \times 0,3 \times 2 \text{ mm}^3$.

Karten von Temperaturen

Das Spiel mit den Spins bei der Magnetresonanztomographie hängt von der Temperatur ab, was durch die Boltzmann-Gleichung des Besetzungsunterschiedes der Energieniveaus definiert ist (Infokasten). Diese Abhängigkeit kann dazu dienen, neben den diagnostischen Bildern auch dreidimensionale Temperaturkarten aufzunehmen; dies wird als MR-Thermometrie bezeichnet. Damit sind bei der thermischen MRT Diagnose, Therapie und Therapiekontrolle in einem Gerät vereint. Zuerst wird schmerzfrei und ohne ionisierende Strahlung in den Körper eines Menschen geschaut, um beispielsweise einen Tumor zu diagnostizieren. Im Falle einer Diagnose ist es möglich, die Sendeleistung des MRT zu erhöhen und die Energie auf das Zielgebiet zu fokussieren, um es zu erwärmen. Anschließend können wir die thermische Dosis beobachten oder andere temperaturabhängige physiologische Parameter wie die Gewebedurchblutung (Perfusion) messen. Diese Erkenntnisse helfen noch während der Therapie, die thermische Dosis anzupassen oder das Zielgebiet zu wechseln. Der Therapieerfolg ist mittels MR-Bildgebung messbar.

Um die Machbarkeit der thermischen Magnetresonanz bei $B_0 = 7 \text{ T}$ zu demonstrieren, wurden acht Flächendipole ($f = 298 \text{ MHz}$) eingesetzt, die einzeln in

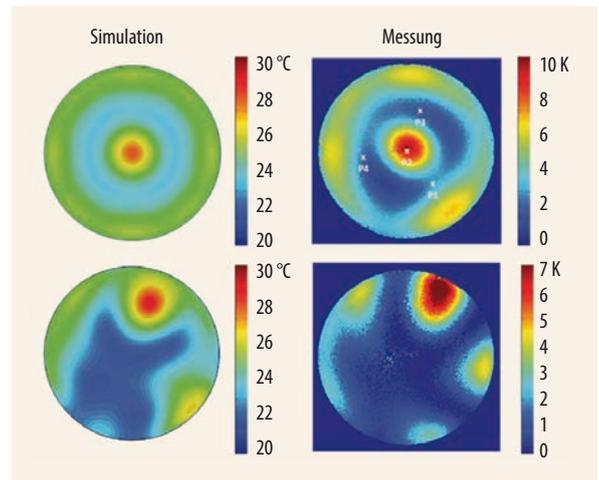


Abb. 4 Die Simulation und Messung des Temperaturanstiegs mithilfe des Prototyps stimmen qualitativ und quantitativ gut überein. Der Prototyp ermöglicht einen lokalen Temperaturanstieg im Zielgebiet, das über Amplituden- und Phasenmodulation verschoben wird. Die differenzielle MR-Thermometrie weist den Anstieg gegenüber der Ausgangstemperatur nach.

Plexiglas-Boxen voll schwerem Wasser ($\epsilon_r \approx 80$) eingebettet sind. Das schwere Wasser bietet den Vorteil, dass die Resonanzfrequenz deutlich geringer ist als bei entionisiertem Wasser und die Antennen somit in der ^1H -Bildgebung keine Bildstörungen generieren.

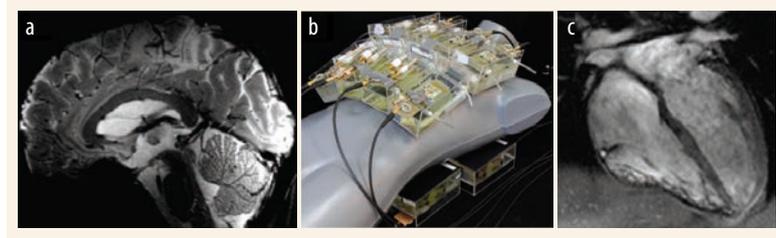
Dieser Prototyp (Abb. 3) erlaubte es zu zeigen, dass sich die HF-Energie fokussieren und die Energie-maxima (Hotspots) in einem Zylinder mit Material, das Gewebe simuliert (Gehirn: $\sigma = 0,657 \text{ S/m}$, $\epsilon_r = 50,5$), steuern lässt (Abb. 4). Temperaturmessungen mittels MR-Thermometrie erfolgten in diesem integrierten Ansatz mit den für die Energiefokussierung verwendeten Antennen. Auch das Gehirn oder das schlagende Herz lassen sich mit diesem vielfältig einsetzbaren Aufbau darstellen (Abb. 5).

Wärme gegen Tumore

In Deutschland entfallen rund zehn Prozent der Todesfälle durch Krebserkrankungen auf Hirntumore. Der häufigste und zugleich einer der aggressivsten malignen Hirntumore, der zudem in allen Altersgruppen auftritt, ist das Glioblastoma multiforme. Die therapeutische Maßnahme der Wahl ist eine möglichst komplette Tumorresektion in Kombination mit Strahlentherapie und Chemotherapie. Trotzdem lebt fünf Jahre nach dieser umfangreichen Therapie nur jeder zehnte Patient.

Bereits seit mehreren Jahrzehnten gibt es Bestrebungen, Wärme in der Krebstherapie einzusetzen. Verschiedene Ansätze wurden untersucht, um den Tumor gezielt zu erwärmen, darunter der Einsatz von Radiofrequenz-Wellen mit Frequenzen von 90 bis 434 MHz. Diese Hyperthermie ($T = 41 - 45 \text{ °C}$) hat bereits in der klinischen Behandlung von Krebserkrankungen verschiedener Organe Einzug gehalten, da randomisierte klinische Studien zeigen konnten, dass diese Methode

Abb. 5 Mit dem Prototyp wurden anatomische Aufnahmen des Gehirns eines gesunden Probanden erfasst (a). Die gleichen Antennen liefern auch in anderen Körperregionen (hier Herz, b und c) qualitativ hochwertige MR-Bilder mit zwölfmal höherer räumlicher Auflösung als derzeit in der Klinik gebräuchlich.



das Gesamtüberleben verlängert [4]. In den frühen Studien fehlte jedoch die Möglichkeit, die thermische Dosis im Zielvolumen während der Anwendung zu überwachen. Daher wurde zwar die Wirksamkeit dieses Ansatzes nachgewiesen, viele Fragen zum genauen Zusammenhang zwischen tatsächlich applizierter thermischer Dosis und Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie sind aber weiterhin unbeantwortet.

In einer 1998 veröffentlichten Studie mit 112 Glioblastoma-Patienten zeigte die interstitielle, d. h. invasive, Hyperthermie auch bei dieser aggressiven Form der Hirntumore Wirkung: Zwei Jahre nach der Therapie lebten noch 31 Prozent der Patienten statt zuvor 15 Prozent. Allerdings konnte sich diese Methode aufgrund der hohen Invasivität nicht durchsetzen [5].

Die thermische MR bietet daher eine große Chance, da sich mit ihr die nicht-invasiv applizierte thermische Dosis im Tumervolumen in Echtzeit genau bestimmen, optimieren und wenn nötig die Therapie anpassen und dosieren lässt. Darüber hinaus sind weitere Messungen wie die Perfusion des Tumorgewebes möglich. Diese integrierte Herangehensweise erlaubt es, die Wirkung von Temperaturreizen gezielt zu untersuchen und die Therapie aktiv zu beeinflussen und zu verbessern.

Von der Simulation in die Klinik

Vor dem Schritt in die Klinik gilt es aber, diverse Antennenkonzepte zu untersuchen. Im ersten Schritt stützen sich die Studien auf Simulationsrechnungen der elektromagnetischen Felder sowie der Temperatur, welche die Grundlagen für eine Hyperthermieplanung liefern. Die Maxwell-Gleichungen zur Berechnung der Verteilung von elektrischen und magnetischen Feldern

lassen sich numerisch lösen. Um möglichst realistische Feldverteilungen im heterogenen Körpergewebe zu erhalten, bieten sich humane Voxelmodelle an, die aus über 300 Organtypen zusammengesetzt sind. Jedem Gewebe sind dabei (elektromagnetische) Eigenschaften wie die Permittivität, elektrische Leitfähigkeit und Dichte zugeordnet. Dies erlaubt eine realistische Analyse der Feldverteilung im menschlichen Körper, aus der sich die spezifische Absorptionsrate ableitet. Sind für das virtuelle Gewebe auch thermische Parameter wie die Perfusion, thermische Leitfähigkeit und Wärmekapazität bekannt, lässt sich auch die Temperaturerhöhung simulieren.

Optimierungsalgorithmen erlauben es, das Sendeprofil jeder Einzelantenne auf eine Homogenisierung des Anregungsfeldes \vec{B}_1^+ für die Bildgebung oder auf eine möglichst hohe spezifische Absorptionsrate, eine gezielt gewählte Temperaturerhöhung oder auf eine wohldefinierte Temperaturdosis im Zielvolumen für die Hyperthermie anzupassen. Mit Hilfe eines integrierten mehrkanaligen HF-Sendesystems lässt sich im Anregungsfall zwischen den Optimierungen für Diagnostik und Therapie wechseln, ohne die Antennen selbst räumlich zu bewegen.

Im klinischen Einzelfall stellen die unterschiedlichen Größen, Geometrien und Positionierungen eines Tumors eine Herausforderung dar und verlangen nach einer individualisierten Therapie. In enger Zusammenarbeit mit Physikern und Ärzten – in unserem Fall sind das Partner aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Berliner Charité – lassen sich Planungsdaten aus der Computertomographie, die für strahlentherapeutisch behandelte Glioblastoma-Patienten erstellt werden, als Basis für ein Modell für Simulationen der elektromagnetischen Felder und die Hyperthermieplanung einsetzen (Abb. 6).

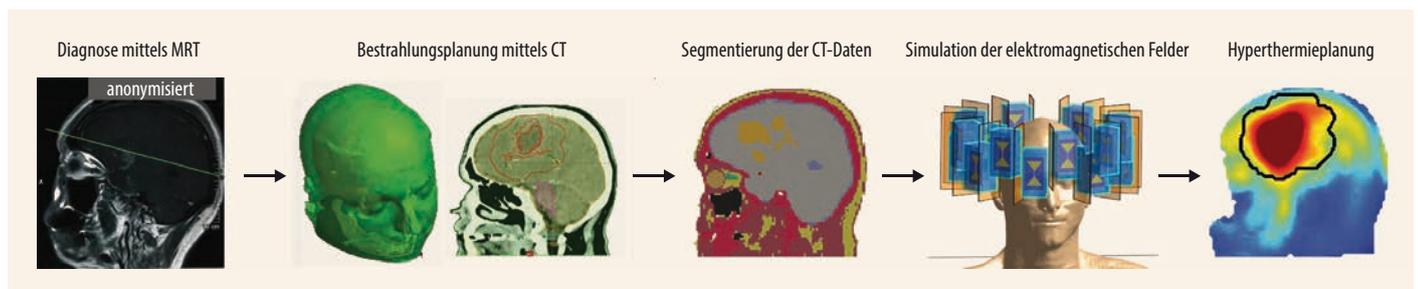


Abb. 6 Nach der Diagnose mittels MRT erfolgt meist eine CT-Aufnahme (Auflösung etwa $0,1 \times 0,1 \times 1 \text{ mm}^3$), anhand derer die Strahlentherapie des Patienten geplant wird. Die hier notwendige Konturierung der Zielgebiete sowie zu

schonender Organe kann zur Segmentierung dieser Regionen dienen. Nach erfolgreicher Segmentierung erfolgt eine Diskretisierung zur Simulation der elektromagnetischen Felder für die Planung der Hochfrequenz-Hyperthermie

(hier: Auflösung 3 mm isotrop). Bei einer MR-basierten Behandlung könnte auch die Therapieplanung mittels MRT und damit ohne den Einsatz von Röntgenstrahlung erfolgen.

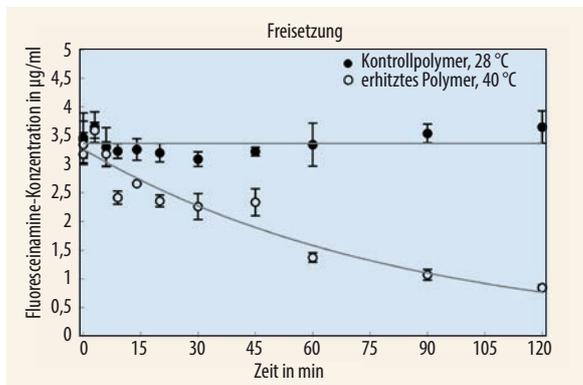


Abb. 7 Temperatursensitive Polymere sind synthetische organische Moleküle, die oberhalb einer kritischen Temperatur eine Phasenumwandlung durchlaufen. Beim Überschreiten kontrahieren sie und setzen die transportierte Ladung frei – potenziell ein Medikament. Erste Machbarkeitsstudien mit der thermischen MRT mit einem solchen Polymer mit einer kritischen Temperatur von 34 °C zeigen, dass die transportierte Ladung (hier der Farbstoff Fluoresceinamine) erst bei Erhitzung (>34 °C) lokal freigesetzt wird.

Die segmentierten CT-Daten ermöglichen realistische Annahmen zur Größe und Geometrie des Tumors sowie zu seiner Abgrenzung zu gesundem Gewebe. Sie bilden somit eine gute Ausgangsbasis für eine individualisierte Therapie.

Aber wie realistisch sind diese Modelle? Wie eingangs erwähnt, ist die Temperaturwechselwirkung im menschlichen Körper komplex. Detektiert der Körper eine Temperaturerhöhung, reagiert er und erhöht den Blutfluss, um im betroffenen Bereich Wärme abzutransportieren und einer Gewebeschädigung vorzubeugen. Diese Thermoregulation kann unterschiedlich ausfallen und ist von Mensch zu Mensch verschieden.

Glücklicherweise ist es nicht erforderlich, diese hohe Bandbreite an Einflussfaktoren in den thermischen Simulationen festzuhalten. Denn während der Hyperthermie ermöglichen es die MR-Temperaturmessungen, den Ist-Zustand mit den Planungswerten der thermischen Dosis zu vergleichen und in einer Regelschleife die Sendesignale in Echtzeit anzupassen. Damit ist gewährleistet, dass die geplante thermische Dosis erreicht wird.

Aufbruch zu einer interdisziplinären Reise

Die thermische Magnetresonanztomographie bietet erstmalig die Möglichkeit, die Rolle der Temperatur in biologischen Systemen zu verstehen und dieses Wissen in die klinische Diagnostik und Therapie zu überführen. Neben klinischen Anwendungen wie der Hyperthermie in der Onkologie warten viele weitere Anwendungen auf ihre Erforschung.

Eine kontrollierte temperaturgesteuerte lokalisierte Freigabe von pharmakologischen oder physikalischen Wirkstoffen könnte neue Therapiewege aufzeigen, die Therapieeffizienz steigern und im Vergleich zur traditionellen systemischen Freisetzung Nebenwirkungen reduzieren (Abb. 7). Neue thermisch gesteuerte MRT-Kontraste können den diagnostischen Horizont der Magnetresonanztomographie erweitern. Eine kontrollierte thermische Anregung könnte helfen, unser Immunsystem zu stimulieren und zu verstehen.

Wir stehen erst am Anfang dieser langen interdisziplinären Reise. Aber wir sind auf dem richtigen Weg.

An der Schnittstelle zwischen Physik, Biologie und Medizin bieten sich vielfältige Entfaltungsmöglichkeiten und Forschungsprojekte sowie außerordentlich spannende berufliche Perspektiven für junge Physiker und Naturwissenschaftler verwandter Fächer.

Literatur

- [1] IEC, 60601-2-33 Medical electrical equipment, Teil 2-33: Particular requirements for the basic safety and essential performance of magnetic resonance equipment for medical diagnosis (2010), <https://webstore.iec.ch/publication/2647>
- [2] L. Winter et al., PLoS One 8, e61661 (2013)
- [3] L. Winter et al., Radiation Oncology 10, 1 (2015)
- [4] N. Cihoric et al., Int. J. of Hypertherm. 31, 609 (2015)
- [5] P. K. Sneed et al., Int. J. of Rad. Oncol. Biology Physics 40, 287 (1998)

DIE AUTOREN

Eva Oberacker studierte Physik in Karlsruhe und Grenoble und arbeitet seit ihrer Diplomarbeit an der Berlin Ultrahigh Field Facility (B.U.F.F.) am Max-Delbrück Centrum in Berlin. Seit 2015 promoviert sie dort. Sie liebt Reisen und Handball.



Lukas Winter studierte Elektrotechnik an der RWTH Aachen und promovierte in Biophysik an der HU Berlin. Während seiner Promotion an der B.U.F.F. veröffentlichte er die weltweit erste Machbarkeitsstudie zur thermischen MRT. Er treibt neben thermischer MRT den Bau eines Open Source Magnetresonanztomographen voran.

Thoralf Niendorf studierte Physik an der Karl-Marx-Universität Leipzig und promovierte an der Universität Bremen. 2004 nahm er den Ruf auf eine Professur für Experimentelle MRT an der RWTH Aachen an. Seit 2009 ist er Professor für Experimentelle Ultrahochfeld-MRT an der Charité Berlin und Leiter der B.U.F.F. am MDC in Berlin. Hier gründete er 2010 mit ehemaligen Studenten und Doktoranden die MRI.TOOLS GmbH. 2017 erhielten er und sein Team einen ERC Advanced Grant für die Forschung zur thermischen MR. Er ist leidenschaftlicher Windsurfer und Marathonläufer.

