

Von der Kernphysik zur medizinischen Diagnostik

Medizin-Nobelpreis für die Kernspintomographie

Axel Haase

Den diesjährigen Nobelpreis für Medizin und Physiologie teilen sich der Chemiker Paul Lauterbur (74) und der Physiker Sir Peter Mansfield (70). Beide haben unabhängig voneinander zu Beginn der 70er-Jahre die Bildgebung mit magnetischer Kernresonanz entwickelt und damit die medizinische Diagnostik revolutioniert.

Das magnetische Moment von Atomkernen wurde erstmals in den 30er-Jahren von Isidor I. Rabi mit Hilfe der Molekularstrahlmethode experimentell bestimmt. Dies war der Beginn einer neuen Methode in der Physik, der magnetischen Kernspinresonanz (engl.: nuclear magnetic resonance, NMR). Den amerikanischen Physikern Felix Bloch und Edward M. Purcell gelang es dann kurz nach dem zweiten Weltkrieg 1945, NMR-Signale aus Flüssigkeiten zu detektieren.

Fragt man Radiologen, so ist der Beginn der NMR ungefähr mit dem Jahr 1973 verknüpft, in dem ein Chemiker NMR-Bilder veröffentlichte. Sein Name ist Paul Lauterbur. Fragt man noch etwas genauer nach, so fallen Radiologen weitere Erfinder ein, unter anderem Peter Mansfield, weil er die NMR-Methode mit einem Trick, den ein Mediziner nur schwer versteht, so schnell gemacht hat. Dies zeigt, wie unterschiedlich Wissenschaft wahrgenommen wird.

Gemeinsam erhalten Paul Lauterbur und Peter Mansfield für die Entwicklung der Kernspintomographie den Nobelpreis für Medizin und Physiologie des Jahres 2003. Die Entscheidung des Nobelpreis-Komitees war überfällig. Mehrere Millionen Kernspintomographie-Untersuchungen weltweit pro Jahr zeigen eindrucksvoll die Bedeutung der Methode für die medizinische Diagnostik.

Die NMR ist ein Lehrbeispiel, wie sich die Physik in alle Bereiche der Naturwissenschaften verbreiten kann. In der Zeit zwischen 1945 und 1972 hatte die NMR bereits eine stürmische Entwicklung

hinter sich gebracht. Zunächst eine Methode der Kernphysik zur Bestimmung von magnetischen Kernmomenten, bewegte sie sich zunehmend in die Chemie. Die immer besser werdenden NMR-Geräte machten es möglich, nicht nur einzelne Signale von Atomkernen, sondern NMR-Spektren von



Substanzen zu messen, die eine Art „Fingerabdruck“ darstellten. Daraus konnte man die molekulare Struktur der Substanz ermitteln, sodass die NMR-Spektroskopie ein alltäglich nutzbares Verfahren der Chemie wurde. Heute gibt es beispielsweise viele Lehrstühle in der Chemie, die sich mit NMR-Methoden und -Anwendungen beschäftigen. In der Physik waren und sind „NMR-Lehrstühle“ eher selten.

Der Weg zu medizinischen Anwendungen

Über Anwendungen der NMR außerhalb der Chemie und der Physik gab es bis Anfang der 70er-Jahre kaum Berichte. So hatten bereits Bloch und Purcell ohne weitere Folgen NMR-Signale vom eigenen Finger und Kopf gemessen und ein Mediziner namens Damadian hatte entdeckt, dass sich die NMR-Relaxationszeiten von Tumorgewebe und Normalgewebe unterscheiden. In den 60er-Jahren meldete

ein Physiker und Angestellter der Firma Siemens ein Patent an, um die Blutflussgeschwindigkeiten mit NMR zu bestimmen. Da waren also auch biologische und medizinische Anwendungen erkennbar, ohne dass irgendjemand ein Konzept hatte, wie man mit diesen Ideen und Beobachtungen umgehen sollte.



Paul C. Lauterbur (links) leitet seit 1985 das Biomedical Magnetic Resonance Laboratory an der Universität von Illinois in Urbana Champaign, Sir Peter Mansfield ist seit 1979 Physik-Professor an der englischen Universität Nottingham (Fotos: dpa).

Der Gedankenblitz kam unabhängig voneinander Peter Mansfield an der University of Nottingham in England und Paul Lauterbur an der State University of New York at Stony Brook in den USA. Die Frage war klar: Wie kann man ein NMR-Signal räumlich begrenzt aus einem inhomogenen Objekt messen? Die Antwort war denkbar einfach aus der heutigen Sicht, aber äußerst ungewöhnlich für einen NMR-Experimentator um das Jahr 1970 herum: man verwende ein inhomogenes Magnetfeld.

Die Grundgleichung der NMR ist die bekannte Larmor-Beziehung:

$$\omega = \gamma B,$$

wobei ω die NMR-Resonanzfrequenz, γ das gyromagnetische Verhältnis und B die magnetische Flussdichte sind. Die Atomkerne von Wasserstoff liefern in einem Magnetfeld von 2,35 T ein NMR-Signal im Radiofrequenzbereich bei exakt 100,0 MHz. Würde man einen

Prof. Dr. Axel Haase, Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 Würzburg

Magnetfeldgradienten einsetzen, ließen sich nach der Larmor-Beziehung unterschiedliche NMR-Resonanzfrequenzen für verschiedene Orte im Gradienten messen. Einen Magnetfeldgradienten in verschiedene Raumrichtungen zu erzeugen ist nicht schwierig. Jedes NMR-Signal, das mit Magnetfeldgradienten aufgenommen wird, stellt in seiner

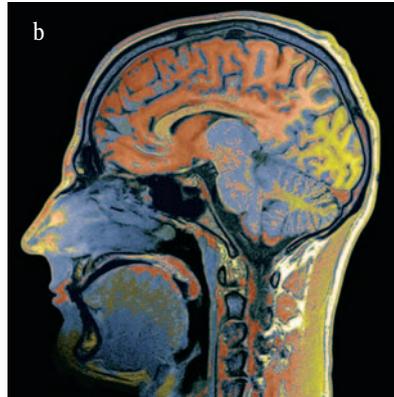
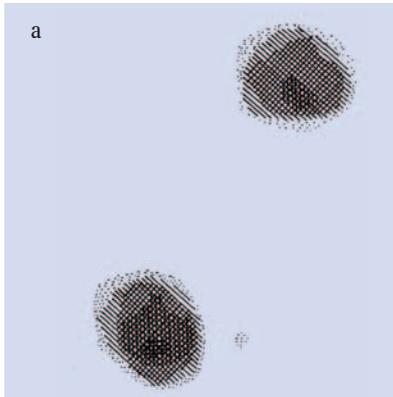
erwähnt aber schon in der Arbeit die Möglichkeit der medizinischen Anwendung z. B. zur Tumordiagnostik. Lauterbur kam auch durch seine weiteren Projekte als Chemiker, der an Biologie interessiert war, über medizinische Fragen zur NMR-Bildgebung.

Auf den ersten Blick weniger faszinierend war die Arbeit von

noch weitere Erfindungen aus den Labors von Mansfield gekommen wären. So ist die Technik, mit der man „Querschnittsbilder“ aus einem dreidimensionalen Objekt elektronisch herauschneidet, von Mansfield vorgeschlagen worden. Sie stellt heute die Grundlage aller bildgebenden NMR-Techniken dar. Mansfield hat zudem als erster erkannt, dass die Methode sich nur durchsetzt, wenn die Messzeit stark verkürzt wird. Er schlug Mitte der 70er-Jahre das „Echo Planar Imaging“ (EPI) vor, mit dem man in Bruchteilen einer Sekunde ein NMR-Bild erzeugen kann. Das war sicher auch für ihn der Durchbruch in der NMR-Community: Mansfield wurde als Pionier auch bei den NMR-Anwendern in der Medizin anerkannt.

Beide Wissenschaftler sind sehr unterschiedlich in ihrer Persönlichkeit und ihrer wissenschaftlichen Arbeitsweise. Lauterbur, sehr dominierend und präsent im Labor und auf Tagungen, soll seine Erfindung „typisch US-amerikanisch“ beim Essen eines Hamburgers gemacht haben. Mansfield ist eher zurückhaltend, nachdenkend und ins Labor vertieft. Beide Wissenschaftler konnten im Anschluss an ihre Erfindungen große Forschungsprojekte für ihre Labors einwerben. Typisch für Mansfields Arbeitsweise war, dass er neue NMR-Apparaturen im eigenen Labor aufbaute. Er vertraute eher auf das eigene experimentelle Geschick anstatt fertige Geräte einzukaufen. Das hat immer wieder dazu geführt, dass die Arbeitsgruppe um Mansfield innovativ war. Sie hat in den letzten rund dreißig Jahren laufend neue NMR-Metho-

Abb. 1:
 ► a) Das erste NMR-Bild zeigt einen Schnitt durch zwei 1 mm dünne wassergefüllte Kapillarröhrchen (aus [1]),
 ► b) Zum Vergleich eine moderne NMR-Aufnahme des menschlichen Kopfes (Foto: Siemens)



Frequenzverteilung die Verteilung der Atomkerne im Gradientenfeld dar. Man kann mit Magnetfeldgradienten also NMR-Signale räumlich zuordnen, im Endeffekt also ein NMR-Bild messen.

Ideen gegen den Trend

In den 70er-Jahren war es allerdings äußerst ungewöhnlich, inhomogene Magnetfelder für NMR-Experimente zu verwenden. Die technische Entwicklung ging in Richtung immer homogenerer Magneten. Die NMR-Spektroskopie wurde zur Strukturaufklärung von Molekülen gebraucht und dies ging nur in homogenen Magneten. So liefen die Ideen von Lauterbur und Mansfield gegen den allgemeinen Trend an.

Beide fanden unabhängig voneinander die richtige Lösung, kamen aber aus sehr unterschiedlichen Ausgangspositionen und haben gerade dadurch die gesamte Entwicklung beeinflusst. Dabei ist interessant, dass in der „Scientific Community“ Paul Lauterbur als der Erfinder der NMR-Bildgebung gilt und Peter Mansfield erst an zweiter Stelle genannt wird. Dies liegt sicher an ihren 1973 veröffentlichten Arbeiten zum gleichen Thema [1, 2]. Lauterburs Arbeit erschien in der Zeitschrift Nature und zeigte das erste NMR-Bild von zwei wassergefüllten Röhrchen (Abb. 1a). Die Veröffentlichung ist äußerst knapp, enthält wenige experimentelle Details und keine grundlegende Diskussion der Methode. Lauterbur

Mansfield. Sie erschien in einer nur Festkörperphysikern bekannten Zeitschrift und war eher mit der NMR-Bildgebung an Festkörpern befasst – in Analogie zur Röntgenbeugung an Kristallen. Die ausführliche Publikation stellt die mathematischen Grundlagen eines NMR-Experiments im Festkörper bei Anwendung von Magnetfeldgradienten dar und zeigt eine eindimensionale Projektion einer Festkörperprobe aus drei Schichten (Abb. 2). Der Autor erwähnt dann, dass man mit hoher Ortsauflösung „NMR Diffraction“ durchführen könnte. Medizinische oder biologische Anwendungen werden nicht diskutiert.

Lauterburs Veröffentlichung hat sofort die Fachwelt fasziniert und nur wenige Jahre später gab es erste NMR-Bilder vom Menschen. Spezielle NMR-Konferenzen und wissenschaftliche Fachgesellschaften wurden gegründet, übrigens vorwiegend medizinorientiert. Es ist verständlich, dass Mansfields Arbeit zunächst schlichtweg übersehen wurde. Dies wäre auch so geblieben, wenn nicht

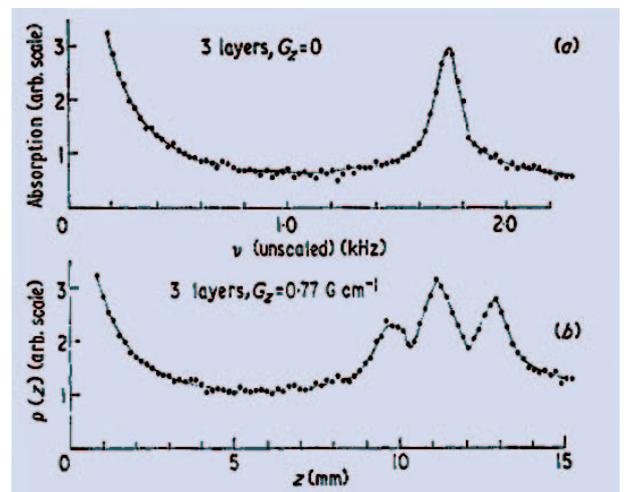


Abb. 2:
 Originalabbildung des ersten eindimensionalen Abbildes einer Festkörperprobe (aus [2]).

den vorgeschlagen und neue technische Lösungen für grundlegende physikalische Probleme gefunden, beispielsweise abgeschirmte Gradientenspulen. Von Mansfield gab es jedes Jahr etwas Neues!

Beide, Lauterbur und Mansfield, waren ihrer Zeit immer Jahrzehnte voraus. Viel Glück hatten beide, dass die NMR-Bildgebung und die Computerentwicklung nahezu zeitgleich voran schritten. Während Computer für eine 2D-Fourier-Transformation Mitte der 70er-Jahre noch mehrere Minuten brauchten, reichen heute Millisekunden. Das Gleiche gilt für die Aufnahmezeit eines NMR-Bildes – damals mehrere Minuten, heute weniger als eine Sekunde. Ohne die Revolution im IT-Bereich würde heute die NMR-Bildgebung keine Rolle spielen.

Beide diskutierten in ihren Originalarbeiten die Möglichkeit, NMR-Mikroskopie durchzuführen. Erst heute, drei Jahrzehnte später, ist dieser Traum in Erfüllung gegangen, und biologische Objekte aber auch Festkörperproben lassen sich mit einer Auflösung von wenigen Mikrometern mit NMR abbilden.

Mansfields schnelle EPI-Methode lieferte fast 30 Jahre lang Bilder mit schlechter Qualität, weil die Gerätetechnik noch nicht soweit war. Andere schnelle NMR-Abbildungsverfahren, wie das sog. FLASH-Verfahren, waren da viel erfolgreicher. Mansfield hat sich dadurch nie beirren lassen, sondern mitgeholfen, die Gerätetechnik weiter zu entwickeln. Heute, mit modernen NMR-Geräten, erhält man mit EPI-Verfahren die schnellsten und in vielen Fällen auch qualitativ hochwertige NMR-Bilder.

Bemerkenswert ist auch die patentrechtliche Behandlung der Erfindungen beider Wissenschaftler. Weder die Universität Stony Brook noch die Universität Nottingham haben die Erfindungen patentiert. Die Begründung war, dass bei der NMR-Bildgebung kein „kommerzieller Wert“ erkennbar ist. Spätere Entwicklungen, wie die „Selektion einer NMR-Schicht“ oder die schnelle Bildgebung EPI haben zumindest für Sir Peter Mansfield zu äußerst erfolgreichen Patenten geführt, für die auch Lizenzen von den großen Medizingeräteherstel-

lern entrichtet wurden. Dennoch sollte dies uns auch in Deutschland zu denken geben. Heute sind in Deutschland die Universitäten im Besitz der Erfindungen, die ihre Professoren und Assistenten machen. Wenn schon eine US-amerikanische Universität nicht in der Lage ist, bedeutende Erfindungen zu erkennen, wie soll dies erst in Deutschland möglich sein, wo es keine erfahrenen Patentverwertungsstrategen an den Hochschulen gibt?

Die diesjährigen Nobelpreisträger der Medizin, Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield, haben gemeinsam nicht nur eine Tür aufgestoßen in ein neues Forschungsgebiet, sie haben bereits 1973 alle Anwendungsmöglichkeiten vorausgesehen, von der Festkörperforschung über Tierversuche bis zur medizinischen Diagnostik an Patienten.

- [1] *P. C. Lauterbur*, *Nature* **242**, 190 (1973)
- [2] *P. Mansfield* und *P. K. Grannell*, *J. Phys. C: Solid State Physics* **6**, L422 (1973)