

Genau und empfindlich abbilden

Methoden der Magnetresonanztomographie erlauben die Bildgebung radioaktiver Tracer.

Robin Yoël Engel

In der medizinischen Bildgebung setzt die Magnetresonanztomographie (MRT) Maßstäbe bei der räumlichen Auflösung, erreicht aber nicht die hohe Sensitivität der Positronen-Emissions-Tomographie. Um aber die Verteilung verabreichter Substanzen im Gewebe zu messen, ist es notwendig, die Signalstärke der MRT stark zu erhöhen.

Wenn es in der modernen Medizintechnik darum geht, Medikamente für Patienten individuell maßzuschneidern, ist eine molekulare Bildgebung gefragt, welche die Verteilung einer verabreichten Substanz im Körper direkt abbilden kann. Denn Organe und Gewebetypen metabolisieren solche Tracer verschieden schnell, sodass deren Verteilung im Körper Aufschluss über biochemische und physiologische Prozesse gibt.

Die Magnetresonanztomographie ist in der Lage, biologisches Gewebe mit hoher räumlicher Auflösung von rund 1 mm abzubilden. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglicht es, die Verteilung sehr kleiner Konzentrationen radioaktiver Tracer im Körper zu messen – mit einer um viele Größenordnungen höheren Sensitivität verglichen mit MRT. Allerdings ist PET in der räumlichen Auflösung begrenzt, während diese in der MRT den μm -Bereich erreichen kann. Das Signal von Tracern ist in der konventionellen MRT aber sehr schwach. Es entsteht durch die Polarisierung der Atomkerne, die aus der leicht unterschiedlichen Besetzung (rund 10^{-4}) der im externen Magnetfeld energetisch aufgespaltenen Kernspinzustände resultiert.

Aufgrund dieser komplementären Eigenschaften besteht der Wunsch, die Vorteile beider Konzepte zu kombinieren. Modernste Geräte bieten die Möglichkeit, MRT- und PET-Bilder nacheinander aufzunehmen und digital zu überlagern. Dies überwindet aber die prinzipiellen Grenzen nicht.

Ein Ansatz, um die Signalstärke in der MRT zu verbessern, besteht darin, die normalerweise im Magnetfeld nur schwach polarisierten Atomkerne von Wasserstoff durch die eines Tracers zu ersetzen, der durch optisches Pumpen über den Gleichgewichtszustand der Magnetisierung im externen Magnetfeld hinaus polarisiert wurde (Hyperpolarisierung, HP). Eine solche HP-MRT an stabilem ^{129}Xe wird aktiv erforscht zur Bildgebung an Lunge und Gehirn [1, 2]. Bei bestimmten radioaktiven Elementen führt Hyperpolarisierung dazu, dass die Abstrahlungsrichtung der Zerfallsprodukte vom Magnetisierungsvektor des Tracers abhängt. Kürzlich wurde vorgeschlagen, diese richtungs-



Im Inneren dieser doppelwandigen Glasphiolen befindet sich ein Gasmisch aus Xenon, Stickstoff und Rubidium, das von einem Infrarotlaser (rot illustriert) optisch gepumpt wird.

abhängig abgestrahlten γ -Quanten für die Bildgebung zu nutzen [3]. Eine solche γ -MRT kombiniert das hohe Auflösungsvermögen der MRT mit extremer Sensitivität.

Als erster Tracer diente $^{131\text{m}}\text{Xe}$, da es eine geeignete γ -Emissionslinie aufweist und andere Xenon-Isotope sich bereits in vergleichbaren Anwendungen etabliert haben. So existieren Techniken, um frisch hyperpolarisiertes Xenon während eines MRT-Scans konstant zu verabreichen, die sich auf radioaktives $^{131\text{m}}\text{Xe}$ übertragen lassen. Zudem verlässt eingeatmetes Xenon den Körper innerhalb von Minuten, sodass die nachträgliche Strahlenbelastung des Patienten gering bleibt. Bei $^{131\text{m}}\text{Xe}$ handelt es sich um einen metastabilen angeregten Zustand von ^{131}Xe , der ohne vorangehende Zerfälle bei einem M4-Übergang in den Grundzustand ein gut detektierbares Gammaphoton mit einer Energie von 164 keV emittiert. Dieses weist die für die Methode essenzielle, stark anisotrope Richtcharakteristik auf (**Abb. 1**).

Eine für Edelgase etablierte Methode der Hyperpolarisierung ist das sog. Spin-Exchange Optical Pumping (SEOP) [4]. Diese indirekte Methode ist notwendig, weil Xenon keine Übergänge aufweist, die für kommerzielle Laser zugänglich sind und somit nicht direkt optisch zu pumpen ist. Für die Hyperpolarisierung wird das Xenon bei etwa 100 °C in einem Gemisch aus Stickstoff und verdampftem Rubidium

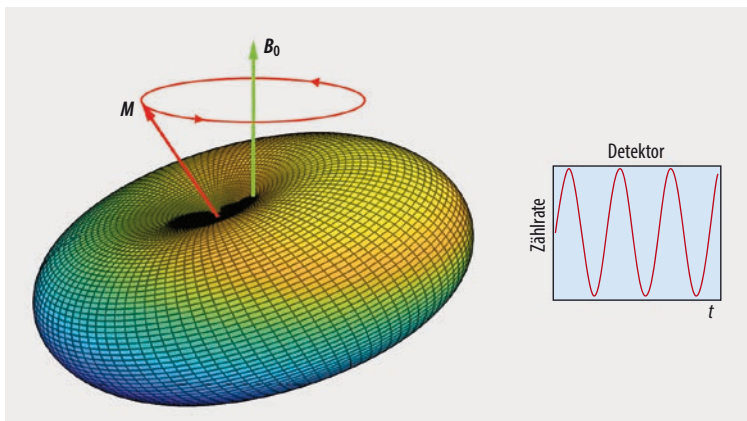


Abb. 1 Die Richtcharakteristik der 164-keV-Gammastrahlen von ^{131m}Xe , das zu 80 % polarisiert wurde, ist im Fall eines gegen das Magnetfeld B_0 verkippten Magnetisierungsvektors M stark anisotrop. Durch die Larmor-Präzession oszilliert die Zählrate eines transversal installierten γ -Detektors mit der doppelten Larmor-Frequenz.

mit zirkular polarisiertem Laserlicht bestrahlt, das auf die D1-Absorptionslinie von Rubidium bei 795 nm abgestimmt ist. Die Photonen übertragen bei der Absorption und strahlungsfreier Relaxation durch Kollision mit molekularem Stickstoff ihren Drehimpuls auf die 5s-Elektronen des Rubidiums. Das so polarisierte Rubidium wechselwirkt vorwiegend durch Kollisionen mit dem Xenon und überträgt dabei das Drehmoment auf dessen Elektronenhülle. Diese ist wiederum mit den Kernspins des Xenon gekoppelt, was zur erwünschten Hyperpolarisierung führt.

In Kollaboration mit der Gruppe von Jean-Noël Hyacinthe in Genf, die am Einsatz von stabilem ^{129}Xe für HP-MRT forscht [1, 2], wurde ein SEOP-Aufbau entwickelt und in denjenigen für die ersten γ -MRT-Messungen integriert. In einer doppelwandigen Glasphiole, deren Wände von heißer Luft durchströmt werden, polarisiert ein Diodenlaser mit 50 W das Gasgemisch im Inneren (**Abb.** auf Seite 77).

In konventioneller MRT wird das von der präzidierenden Magnetisierung in Detektorspulen induzierte Radiofrequenz-Signal gemessen. Diese Induktion ist auch als Emission und Absorption von niederenergetischen Photonen (neV bis μeV) zu betrachten. In der γ -MRT werden diese durch 164-keV-Gammastrahlen ersetzt, die durch radioaktiven Zerfall des Tracer-Isomers entstehen und beim Auftreffen auf einen Detektor extrem sensitiv nachzuweisen sind (**Abb. 2**). Die hier eingesetzten Detektoren nutzen einen Cäsiumiodid-Kristall als Szintillator, um einzelne hochenergetische γ -Photonen in mehrere optische Photonen umzuwandeln, die durch einen Silizium-Photomultiplier detektiert werden. Damit gelingt es, die γ -Quanten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 65 % nachzuweisen.

Mit Präzession zur Bildgebung

Für die Magnetresonanztomographie ist die Larmor-Präzession essenziell. Darunter versteht man die Präzessionsbewegung des magnetischen Dipolmoments eines Teilchens um die Magnetfeldachse. Sie besitzt eine Frequenz von $\omega_L = \gamma' B_0$ und hängt von der Magnetfeldstärke B_0 und dem gyromagnetischen Verhältnis γ' des Tracer-Nukleus

ab. Sie zeigt sich sowohl in einzelnen Kernspins als auch im kollektiven Magnetisierungsvektor \bar{M} eines Ensembles.

Transversal eingestrahlte Radiowellen, deren Frequenz der Larmor-Frequenz entspricht, weisen eine zeitlich invariante Phasenbeziehung zwischen Radiowelle und Präzessionsbewegung auf. Dadurch wirkt die magnetische Komponente einer solchen Welle systematisch auf den Verkippungswinkel zwischen \bar{M} und B_0 . RF-Pulse kontrollierter Länge und Intensität können diesen Winkel daher gezielt ändern. Ein RF-Puls kann einen zunächst parallel zu B_0 ausgerichteten, also longitudinalen Magnetisierungsvektor vollständig in die transversale Ebene verkippen und damit die Amplitude der Präzessionsbewegung maximieren. Diese Präzession der Magnetisierung in der transversalen Ebene wirkt wie ein rotierender Magnet und sendet das Signal, das bei konventionellem MRT detektiert wird.

In der γ -MRT ist die Tracer-Menge so gering, dass das Radiofrequenz-Signal nicht mehr detektierbar ist, wohl aber die emittierten γ -Photonen. Die Zählraten der transversalen Detektoren oszillieren (**Abb. 1**), die Zählrate des longitudinalen Detektors ist konstant und hängt nur vom Verkippungswinkel der Magnetisierung ab. So ist die Richtung des Magnetisierungsvektors durch die Zählrate der γ -Detektoren messbar. Der longitudinale Detektor misst den Verkippungswinkel zwischen M und B_0 und reicht aus, um ein Bild aufzunehmen. Zusätzliche Detektoren können aber die Photonenstatistik verbessern.

Die Algorithmen, auf deren Basis MRT-Bilder rekonstruiert werden, bestehen aus Sequenzen von Radiofrequenz-Pulsen und Feldgradienten, gefolgt von Detektionsphasen. Bei der γ -MRT wurde eine Sequenz vorgeschlagen, bei welcher der Ursprungsort des Messsignals in der Phase der Larmor-Präzession codiert ist [3]. Dazu wird für ein bestimmtes Zeitintervall ein Feldgradient angelegt, während die Kernspins in der transversalen Ebene rotieren. Da die Larmor-Frequenz von der lokalen Magnetfeldstärke

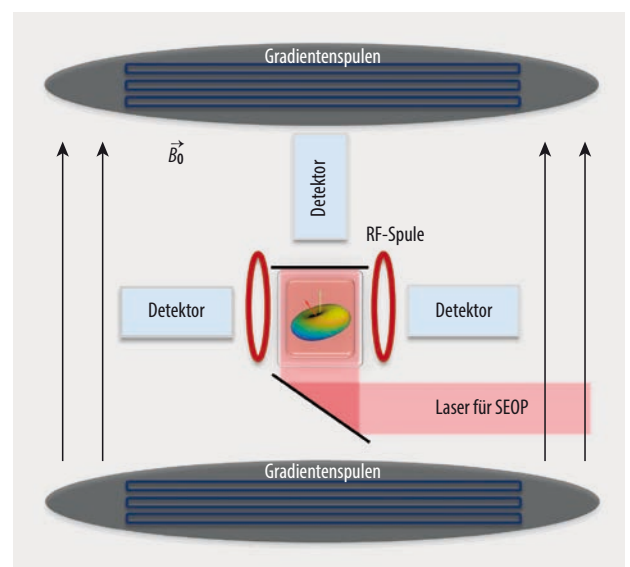


Abb. 2 Die Probe befindet sich in einem homogenen äußeren Magnetfeld B_0 mit aktivierbaren Gradienten und in einer auf die Larmor-Frequenz abgestimmten Radiofrequenz-Spule. Hinzu kommen die γ -Detektoren und der aufgeweitete Laserstrahl zum optischen Pumpen.

abhängt, ändert der Feldgradient mit der Zeit die relative Phase zweier entlang des Gradienten separierter Spins. In konventioneller MRT wird das von den rotierenden Magnetisierungen ausgesandte RF-Signal detektiert. Im γ -MRT dient ein zweiter $\pi/2$ -Puls dazu, den entstandenen Phasenwinkel in einen Verkippungswinkel gegen die Magnetfeldachse umzuwandeln [3]. Dieser ist zeitlich konstant und für einen longitudinal installierten Detektor genau messbar.

Auf diese Weise sind die von verschiedenen Orten ausgehenden Signale zu unterscheiden. Vielfaches Wiederholen einer solchen Pulsfolge erlaubt es, das Probenvolumen im Frequenzraum vollständig abzutasten. Eine Fourier-Transformation liefert das Realbild, das die Dichteverteilung des Tracers in der Probe repräsentiert.

In diesem Projekt wurde eine MATLAB-basierte Software implementiert, um die Entwicklung der Magnetisierungsvektoren vieler Voxel innerhalb des Probenvolumens unter dem Einfluss longitudinaler Magnetfelder und transversaler Radiowellen zu simulieren. Auch die Zählraten der γ -Detektoren wurden berechnet.

Sämtliche Komponenten wurden in einen Aufbau mit einem kommerziellen 0,1-T-MRT-Scanner integriert. Bislang war es noch nicht möglich, die RF-Architektur des MRT-Scanners auf die niedrige Larmor-Frequenz von 138 kHz von $^{131\text{m}}\text{Xe}$ bei 0,1 T anzupassen. Daher gab es noch keine Messungen mit dem radioaktiven Isotop. Die Funktion der γ -Detektoren im Magnetfeld und die Komponenten zum SEOP wurden aber bereits erfolgreich getestet.

Ausblick

Das Projekt steht kurz vor ersten Messungen mit radioaktiven Tracern. Sobald die Bildgebung der SEOP-Glasphiole etabliert ist, ist eine Anwendung an Kleintieren der nächste Schritt hin zur medizinischen Anwendung. Die Aufnahmezeiten liegen zurzeit voraussichtlich bei mehreren Stunden und haben daher noch Optimierungspotenzial. Da für Xenon bereits viele Forschungsergebnisse vorliegen, wird die Xenon-basierte Bildgebung an Lunge und Gehirn eine erste Anwendung darstellen. Mittelfristig könnte die „Dynamic Nuclear Polarization“ zur Hyperpolarisierung

dienen, was die Verwendung weiterer Tracer mit anderen medizinischen Perspektiven ermöglichen würde.

Die Entwicklung von γ -MRT ist noch in einem sehr frühen Stadium, besitzt aber verglichen mit konkurrierenden Methoden ein höheres Potenzial, gleichzeitig hohe Sensitivität und Auflösung zu erreichen. Daher bietet γ -MRT insbesondere in der Lungen- und Gehirndiagnostik sowie der molekularen Bildgebung attraktive neue Perspektiven.

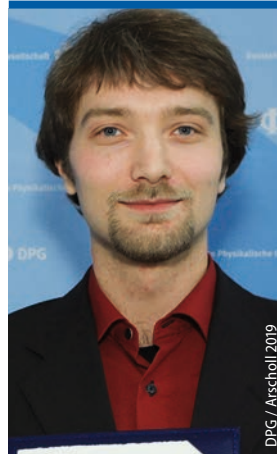
*

Diese Arbeit war nur möglich aufgrund der unermüdlichen Unterstützung und Inspiration meiner Betreuer Magdalena Kowalska aus der VITO-Gruppe am CERN sowie Walter Neu von der Hochschule Emden/Leer. Ich danke auch unseren sehr fruchtbaren Kollaborationen mit den Forschungsgruppen von Jean-Noël Hyacinthe an der Haute École de Santé Genève, Luis Fraile von der Universität Madrid sowie Renaud Blaise Jolivet von der Universität Genf.

Literatur

- [1] E. B. Thomas Meersmann (Hrsg.), Hyperpolarized Xenon-129 Magnetic Resonance: Concepts, Production, Techniques and Applications, The Royal Society of Chemistry (2015)
- [2] K. Bartik et al., ChemInform **37**, 16 (2005)
- [3] Y. Zheng et al., Nature **537**, 652 (2016)
- [4] W. Happer et al., Physical Review A **29**, 3092 (1984)

Der Autor



Robin Yoël Engel absolvierte den Bachelorstudiengang Engineering Physics in Oldenburg und Emden. Sein Masterstudium schloss er während eines Auslandssemesters am CERN mit der hier vorgestellten Arbeit ab. Als Doktorand der Physik entwickelt er nun in einer Helmholtz-Nachwuchsgruppe am DESY neuartige Methoden der inelastischen Röntgenspektroskopie.

Robin Yoël Engel, M. Sc., DESY, Notkestr. 85, 22607 Hamburg

Physik Journal

Newsletter

- ▶ Online-Meldungen der Redaktion
- ▶ Neuigkeiten aus der DPG
- ▶ Forschungsnachrichten
- ▶ TV-Tipps

Anmeldung unter:

www.dpg-physik.de/ueber-uns/mitgliedschaft/dpg-mitgliedschaft-aendern