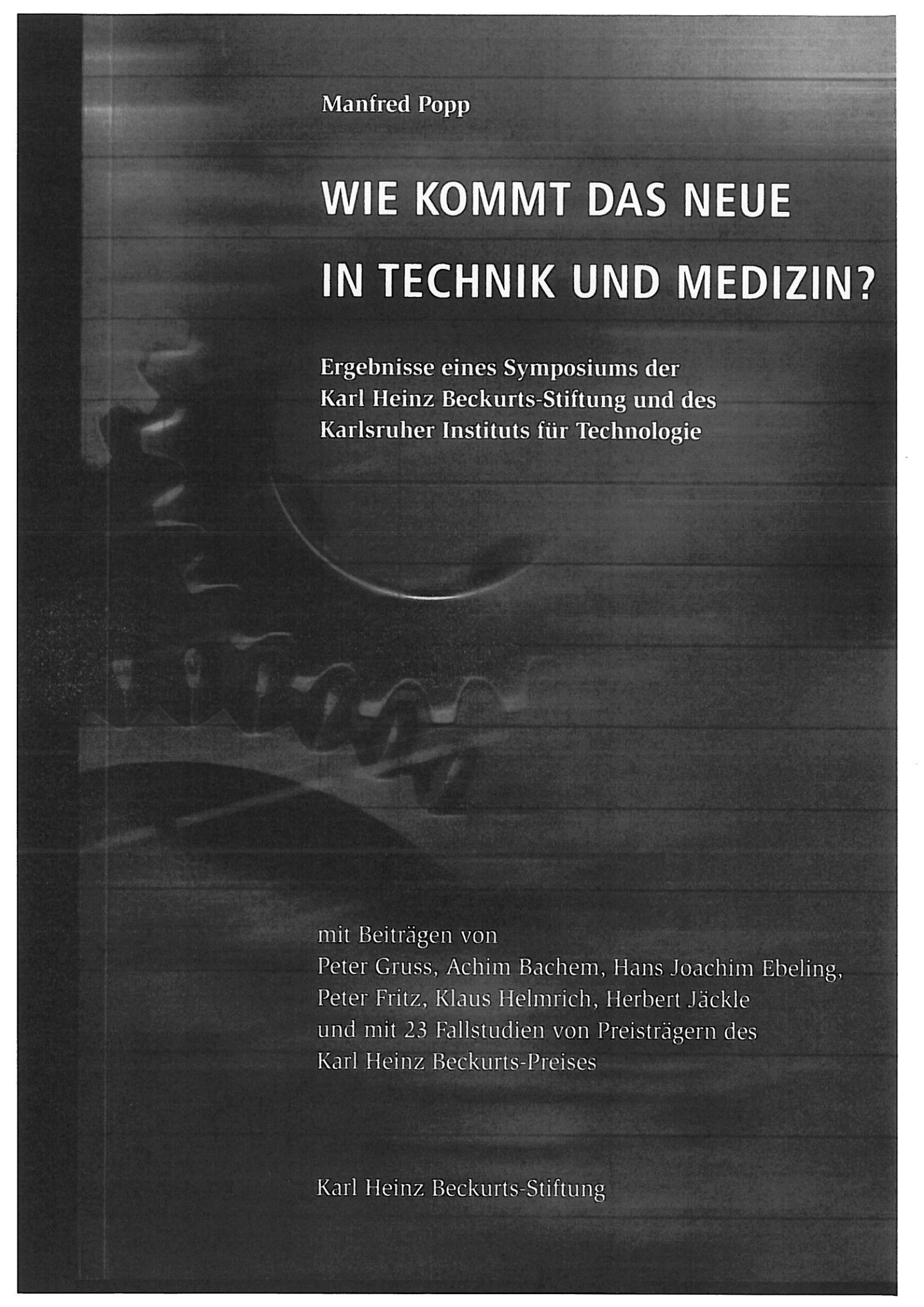




Manfred Popp

WIE KOMMT DAS NEUE IN TECHNIK UND MEDIZIN?

Ergebnisse eines Symposiums der
Karl Heinz Beckurts-Stiftung und des
Karlsruher Instituts für Technologie

mit Beiträgen von
Peter Gruss, Achim Bachem, Hans Joachim Ebeling,
Peter Fritz, Klaus Helmrich, Herbert Jäckle
und mit 23 Fallstudien von Preisträgern des
Karl Heinz Beckurts-Preises

Karl Heinz Beckurts-Stiftung

4.3 Jens Frahm: Die Beschleunigung der Magnetresonanz-Tomographie durch FLASH I und II – zwei Erfahrungen

Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) ist heute ein in der Diagnostik vielfach eingesetztes bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Struktur und Funktion von Geweben und Organen im Körper. In einem MRT-Gerät werden die Wasserstoffatomkerne (Protonen) des Körpers, der sich in einem starken Magnetfeld befindet, durch elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich angeregt; die von ihnen anschließend ausgesandte Strahlung kann durch die Zuschaltung von Magnetfeldgradienten mit hoher räumlicher Auflösung registriert werden, meist in zahlreichen Schnittbildern der untersuchten Zone. Für die Darstellung von dynamischen Vorgängen in Echtzeit müssen die einzelnen Aufnahmen sehr schnell erfolgen. In diesem Beitrag berichte ich über unsere Erfahrungen mit zwei Verfahren, die sich im Abstand von ziemlich genau 25 Jahren auf unterschiedliche Art und Weise mit der Beschleunigung der MRT befassen.

Während sich FLASH I auf eine rein physikalische MRT-Methode zur mindestens 100-fachen Reduktion der Messzeit bezieht, ermöglicht FLASH II eine nochmalige Beschleunigung der FLASH-Aufnahmen bis in den Bereich der Echtzeit. So betragen die typischen Messzeiten eines Schnittbildes nach FLASH I 0.5 bis 2 Sekunden – und nach FLASH II nur noch 20 bis 40 Millisekunden. Damit schafft die MRT einen erneuten Durchbruch, der nun auch schnelle physiologische Prozesse einer filmischen MRT-Untersuchung zugänglich macht. Die Palette der Anwendungen reicht von diagnostischen Erweiterungen bis zu neuen wissenschaftlichen Möglichkeiten (z.B. Zugang zu turbulentem Fluss). Zur Zeit bereits erprobte medizinische Felder reichen von der kardiovaskulären MRT in Echtzeit (ohne EKG-Triggerung, bei freier Atmung, mit funktionellem Zugang zu einzelnen oder irregulären Herzschlägen) über Gelenkbewegungen bis hin zu bisher nicht denkbaren Untersuchungen von Schluck- und Sprechbewegungen. Natürlich gibt es auch einen Zugang zur Peristaltik, zur fetalen Bildgebung,

oder zur interventionellen MRT-Kontrolle minimal-invasiver Eingriffe. Darüber hinaus arbeiten wir bereits auf FLASH II-Grundlage an Weiterentwicklungen, die auf dynamische Weise eine quantitative Kartierung zusätzlicher Funktionsparameter ermöglichen werden (z. B. Durchblutung, Temperatur). Die vielen Vorteile des von uns entwickelten Verfahrens der Echtzeit-MRT sind unseres Erachtens so groß, dass wir eine allgemeine Verfügbarkeit in jedem MRT-System in spätestens 5 Jahren erwarten.

Beide Verfahren, FLASH I (1985) und FLASH II (2010), wurden von der MPG patentiert, die Translation und Vermarktung gestalten sich jedoch völlig unterschiedlich.

4.3.1 FLASH I

Bis 1985 war es gelungen, die anfangs noch sehr schlechte Bildqualität der 1973 erstmalig beschriebenen MRT-Technik mit Hilfe der sogenannten Spin-Echo-Technik langsam zu verbessern (Abb. 4.3.1). Allerdings wurden für einzelne Bilder Messzeiten von mehreren Minuten benötigt.



Abb. 4.3.1: MRT-Aufnahmen aus den Jahren 1982, 1984 und 1985

Im Februar 1985 konnte ich zusammen mit Axel Haase, Dieter Matthaei, Wolfgang Hänicke und Klaus-Dietmar Merboldt das Patent für FLASH I anmelden. FLASH I brachte eine Beschleunigung um mehr

als einen Faktor 100. Wir nutzten statt der Spin-Echo-Technik das Gradientenecho-Signal und setzten kleinere Anregungsimpulse ein, um bei jedem der 128–256 Teilexperimente einer MRT-Aufnahme nur einen Teil des zur Verfügung stehenden Signals zu verwenden. Auf diese Weise konnten wir die Wartezeiten zwischen den Teilexperimenten von den bis dahin üblichen 1 bis 5 Sekunden auf 2 bis 10 Millisekunden reduzieren. Erstmals gab es schnelle Einzelbilder, dynamische Bildserien, EKG-synchronisierte Herzfilme, dreidimensionale Aufnahmen, Angiographie und Flussmessungen. Diese sich damals unmittelbar ergebenden Anwendungen wurden rasch zu einer wesentlichen Grundlage der gesamten modernen MRT. Aufgrund der Tatsache, dass die Messtechnik sofort auf allen MRT-Geräten implementiert werden konnte (durch Umprogrammierung der Radiofrequenz-Impulse und Schaltungen der drei orthogonalen Magnetfeldgradienten ohne Änderung der Bildberechnung), wurde FLASH I innerhalb von 6 bis 12 Monaten von allen medizintechnischen Herstellern auf ihren MRT-Systemen den radiologischen Kunden zur Verfügung gestellt.

Der Verkauf eines MRT-Systems ohne FLASH-Technik war nicht mehr denkbar, aber die Hersteller verweigerten eine Lizenzierung trotz patentrechtlicher Sicherung und entsprechender Information durch die MPG. In der Folge gab es gegenseitige Nichtigkeits- bzw. Verletzungsklagen in Europa, USA und Japan. Nach 7 Jahren komplizierter Patentauseinandersetzungen standen am Ende Vergleichsverhandlungen, die zu Lizenzierungen von FLASH I durch alle MRT-Hersteller führten. Die Gesamteinnahmen für die MPG belaufen sich auf 155 Millionen Euro.

FLASH I führte zu einer breiten medizinischen Nutzung der MRT und ermöglichte fantastische Fortschritte. Dennoch gelang auch mit diesem Verfahren kein unmittelbarer MRT-Zugang zu schnellen physiologischen Prozessen – bis zu einer uns selbst überraschenden Entwicklung im Jahr 2010: dynamische MRT in Echtzeit.

4.3.2 FLASH II

Das neue Verfahren FLASH II, für das ich im März 2010 zusammen mit Martin Uecker und Shuo Zhang ein inzwischen erteiltes US-Patent beantragte, beschleunigt die Aufnahmetechnik – im Vergleich zu 1985 – um das 10000-fache. FLASH II verändert nicht die grundsätzlichen physikalischen Parameter von FLASH I, sondern nutzt eine verbesserte Form der Bildberechnung, die es uns ermöglicht, einen erheblichen Teil der üblicherweise zur Bildrekonstruktion benötigten Teilexperimente wegzulassen (z. B. nur 7–15 Teilexperimente zu verwenden). Die Bildberechnung erfolgt als die Lösung eines nichtlinearen inversen Problems, wobei die iterative numerische Schätzung durch eine zeitliche Regularisierung, z. B. mit dem vorhergehenden Bild einer Serienaufnahme, stabilisiert wird.

FLASH II ermöglicht wiederum völlig neuartige Anwendungen, zum Beispiel

- eine einfache Untersuchung, die ein unangenehmes und langwieriges Verfahren ablösen wird: Schluckvorgänge (mit Ananassaft) können vom Mund (z. B. zur Untersuchung neuro-muskulärer Erkrankungen) bis zum Magen sichtbar gemacht werden (z. B. für die Reflux-Diagnostik)¹.
- eine verbesserte kardiale Funktionsdiagnostik: Das Herz kann nun in Echtzeit beobachtet werden (Abb. 4.3.2), während heutige MRT-Filme aus EKG-synchronisierten Teilmessungen entstehen, die über 10–15 Herzschläge verteilt und oft bei Atemstillstand aufgenommen werden müssen. Die Vorteile der Echtzeit-Betrachtung sind die freie Atmung, ein funktioneller Zugang zu einzelnen Herzschlägen, unmittelbare physiologische Reaktionen auf medikamentösen Stress

¹ http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d1/Realtime_mri_swallowing.ogv
(26.04.2014)

oder physische Belastung, Untersuchungen von Arrhythmie-Patienten oder von Kindern ohne die Notwendigkeit einer Narkose.²

- eine Erweiterung der anatomischen Echtzeit-MRT auf quantitative Messungen des Blutflusses durch Adaptation der flusskodierenden Phasenkontrast-Technik (erhebliche klinische Relevanz für die Ausflussmessung des Herzens).³

Anders als bei FLASH I sind wir dieses Mal jedoch gefordert, die translatorische Entwicklung selber voranzutreiben. Die aufwändige Bildberechnung erfordert einen substanziell besseren Rechner als in der heutigen Ausstattung kommerzieller MRT-Systeme üblich, so dass eine unmittelbare Übernahme der Technologie nicht möglich ist. Darüber hinaus warten die Hersteller die Ergebnisse der klinischen Erprobungen ab. Sie werden sich aller Voraussicht nach erst danach dem zunehmenden Druck beugen und die Nachfrage der radiologischen Kunden stillen.

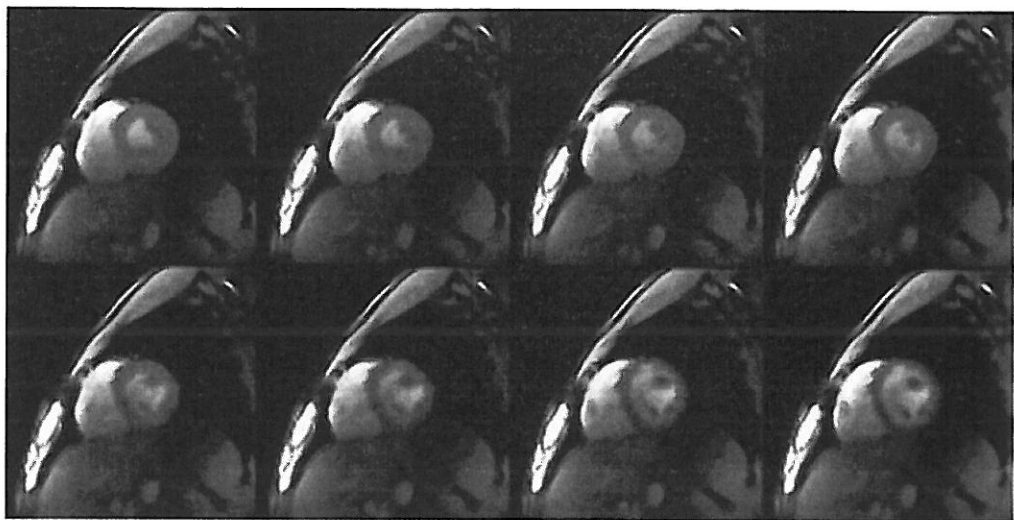


Abb. 4.3.2: Echtzeit-MRT des Herzens von der systolischen Kontraktion (oben links) bis zur frühen diastolischen Phase (unten rechts) mit einer zeitlichen Auflösung von 33 Millisekunden.

2 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c5/Realtime_mri_heart_sa_30fps.ogv
(26.04.2014)

3 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Rt_mri_flow_aorta_27fps.ogv
(26.04.2014)

Folgende Schritte haben wir bisher nach der Erfindung und Patentierung von FLASH II unternommen:

- Umsetzung der Datenaufnahme: Die reine Messtechnik von FLASH II ist ohne Probleme auf allen bestehenden Geräten implementierbar, eine Hardware-Änderung ist nicht erforderlich. Einspielungen der Messtechnik benötigen in der Regel weniger als 15 Minuten (bisher auf mehreren Systemen bei 3 verschiedenen Feldstärken erfolgt).
- Realisierung der Bildberechnung: Dies erfordert einen hoch parallelisierten Algorithmus, der zudem auf einem Rechner mit mehreren Grafikkarten (GPU) implementiert werden muss, um ausreichend kurze Rechenzeiten zu ermöglichen. Wir haben daher 2010 entschieden, dieses Problem selber anzugehen und können heute eine fertige technologische Lösung anbieten: unser GPU-Rechner (8 Grafikkarten, Nettokosten ca. 15 000 Euro) schafft aktuell mehr als 20 Bilder pro Sekunde.
- Systemintegration: Als weitere technische Leistung von erheblicher Bedeutung konnte dieser GPU-Rechner – gewissermaßen als Bypass und für einen klinischen Nutzer völlig unsichtbar – vollständig in die Software-Architektur und Hardware eines kommerziellen MRT-Systems (Siemens) integriert werden: entsprechende Implementierungen gibt es in unserer Einrichtung sowie in der Universitätsmedizin Göttingen (Zeitaufwand der Ausstattung: unter 2 Stunden).

Die vorstehenden technischen Lösungen stellen eine unabdingbare Voraussetzung für die klinische Erprobung der Echtzeit-MRT dar, die wir ebenfalls selbst in Kooperation mit der Universitätsmedizin Göttingen angehen. Sie soll für die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik ab Mitte 2014 auf das Klinik-Netzwerk im BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung ausgedehnt werden.

Parallel erfolgen zusammen mit dem Fraunhofer MEVIS-Institut in Bremen die notwendigen mathematischen Erweiterungen der Auswertesoftware für die Echtzeit-MRT. Dies gilt insbesondere für eine

verlässliche und voll-automatische Segmentierung des Myokards und der Gefäße aus 300 bis 500 Bildern einer Echtzeitserie statt wie bisher mit teilweise manueller Kontrolle aus 25 Bildern eines EKG-synchronisierten Films.

Formal besteht ein wissenschaftliches Kooperationsabkommen unserer Einrichtung mit Siemens Healthcare. Aus nicht völlig einsichtigen Gründen zögert der Hersteller aber, die breite Erprobung der Echtzeit-MRT mit eigenen Kräften rasch und effektiv zu unterstützen. Dies ist vor allem deshalb verwunderlich, da aus unseren mittlerweile mehr als 25 Publikationen zum Thema (und vielen Vorträgen) deutlich wird, dass diese Technologie wirklich realistisch ist, eine bisher unerreichte Bildqualität liefert, große praktische Vorteile verspricht, neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet und weiterhin Entwicklungspotential bietet. Die medizinischen Vorteile sind so immens, dass die Echtzeit-MRT auf jeden Fall kommen wird. Der wissenschaftlich-technische Vorsprung von vielleicht 2 Jahren, den wir erarbeitet haben, wird jedoch ohne medizintechnische Unterstützung leichtfertig aus der Hand gegeben.

Das in diesem Fall beobachtbare Verhalten entspricht meinem allgemeinen Eindruck, den ich auch aus anderen Beiträgen in diesem Symposium gewonnen habe: Die Wissenschaftler haben sich in den letzten 25 Jahren bei passender Gelegenheit sehr in die Richtung einer potentiellen Anwendung und Vermarktung bewegt, die Industrie ist uns aber kein Stück entgegengekommen. Das Fazit für FLASH II lautet daher: Wir müssen alles alleine machen, von der Erfindung, über die technische Machbarkeit bis hin zur klinischen Erprobung. Und am Ende werden wir wohl auch wieder die Patente verteidigen bzw. durchsetzen müssen.