



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 56 219 A1 2005.06.30**

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 56 219.2**
 (22) Anmeldetag: **02.12.2003**
 (43) Offenlegungstag: **30.06.2005**

(51) Int Cl.7: **A61N 2/04**
A61B 18/18

(66) Innere Priorität:
103 55 009.7 25.11.2003

(71) Anmelder:
Rustemeyer, Peter, Dr., 59457 Werl, DE

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:
DE 199 13 124 C1
DE 198 51 584 C1
DE 198 43 463 A1
US2003/01 95 410 A1
US 55 68 051 A
WO 03/0 02 199 A2
JP 58-140628 AA;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

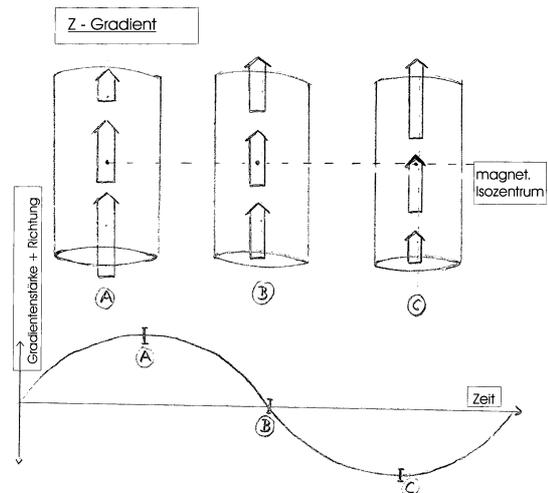
(54) Bezeichnung: **Verfahren und Gerät zur fokussierten Energieübertragung mittels Kernmagnetresonanz zur mikrochirurgischen/radiologisch- interventionellen Therapie**

(57) Zusammenfassung: Um krankhafte Veränderungen an Organen ohne eine Zerstörung des benachbarten Gewebes inaktivieren zu können, ist eine auf ein kleines Volumen beschränkte Energieaufnahme durch Anregung einer fokalen Magnetresonanz durch Einstrahlung von elektromagnetischer Energie mit der Resonanzfrequenz des Zielvolumens vorstellbar. Anwendungsgebiete können tumoröse Veränderungen, fehlfunktionierendes Hirn- und Herzgewebe, orthopädische Probleme (z. B. Engpasssyndrome), Gefäßveränderungen (z. B. Hämangiome) u. a. sein.

Das Problem besteht darin, einen umschriebenen Ort mit einer ihn charakterisierenden magnetischen Feldstärke bzw. ihn charakterisierenden Larmor-Frequenz der Protonen zu erzeugen, ohne dass weitere Orte innerhalb des Raumes mit der gleichen magnetischen Feldstärke bzw. Larmor-Frequenz auftreten.

Diese Erfindung löst das Problem, indem durch eine ständig wippende Bewegung der x- und y-Gradienten eine isomagnetische Linie definiert wird, entlang derer ein konstanter z-Gradient besteht. Durch die Frequenz der elektromagnetischen Anregung kann jetzt ein Punkt entlang dieser Linie bestimmt werden, an dem die Energie übertragen werden soll.

Die Auswahl des zu therapierenden Volumens wird mittels MR-tomographisch gewonnener Bilddaten aus der in die Apparatur integrierten tomographischen Einrichtung getroffen. Gleichzeitig kann mittels der tomographischen Einrichtung eine Kontrolle des Therapiefortschritts und des Therapieerfolges durchgeführt werden.



Beschreibung

[0001] Um krankhafte Veränderungen an Organen ohne eine Zerstörung des benachbarten Gewebes inaktivieren/entfernen zu können, ist ein System erforderlich, das eine Energieübertragung auf ein kleines Volumen im Körperinneren fokussiert ohne wesentliche Wechselwirkung mit Gewebsstrukturen außerhalb des Zielvolumens. Anwendungsgebiete sind tumoröse Veränderungen, fehlfunktionierendes Hirn- und Herzgewebe, orthopädische Probleme (z.B. Engpasssyndrome), Gefäßveränderungen (z.B. Hämangiome) u.a..

Stand der Technik

[0002] Die Methode der magnetischen Kernspinresonanz wird bisher zur Bilderzeugung benutzt. Die Idee, eine lokalisierte Magnetresonanz zur lokalen Erwärmung von Tumorgewebe einzusetzen, wurde bereits formuliert (US 2003/0195410 A1). Allerdings ist die dort vorgeschlagene technische Methode nicht geeignet zur gezielten Therapie eines kleinen Volumens, da außer im Zielvolumen weitere Orte mit der gleichen magnetischen Feldstärke auftreten werden, mit folglich der gleichen Präzessionsfrequenz bzw. Resonanzfrequenz der Protonen, so dass an mehreren verteilt liegenden Stellen eine Energieübertragung in der gleichen Größenordnung auftritt. Hierdurch ist eine gezielte Therapie unmöglich.

Aufgabenstellung

[0003] Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zu beschreiben, wie die Energieübertragung mit größter Konzentration nur ins Zielvolumen erfolgen kann. Außerdem werden weitere Anwendungsbereiche definiert.

[0004] Atome mit einer ungeraden Protonenzahl (im vorliegenden Anwendungsgebiet im Wesentlichen Wasserstoffatome) werden in einem starken magnetischen Feld ausgerichtet und präzessieren mit einer von der Stärke des Magnetfeldes abhängigen Frequenz (Lamor-Frequenz). Die so ausgerichteten Atomkerne können durch Einstrahlung von elektromagnetischen Wellen mit der entsprechenden Resonanzfrequenz (Lamor-Frequenz) angeregt werden. Die aufgenommene Energie wird zum größten Teil als Wärmeenergie an die Umgebung abgegeben. Das Problem besteht darin, in einem dreidimensionalen Raum durch technische Anordnungen, welche sich außerhalb dieses Raumes befinden, einen umschriebenen Ort mit einer ihn charakterisierenden magnetischen Feldstärke bzw. ihn charakterisierenden Lamor-Frequenz der Protonen zu erzeugen, ohne dass weitere Orte innerhalb des Raumes mit der gleichen magnetischen Feldstärke bzw. Lamor-Frequenz auftreten.

[0005] Durch ein magnetisches Gradientenfeld mit x-, y- und z-Gradientenspulen werden schräg durch den Raum verlaufende Ebenen mit der gleichen magnetischen Flussdichte erzeugt. Egal welches Größenverhältnis die Gradienten zueinander haben, ein kleines Volumen innerhalb des Raumes kann so nicht definiert werden.

[0006] Diese Erfindung löst das Problem indem die durch das Zielvolumen verlaufende, durch x-, y- und z-Gradient definierte Ebene während der Hochfrequenzanregung in eine räumliche Rotation oder fließende Taumelbewegung versetzt wird mit dem Zielvolumen als Drehpunkt und einer Drehachse oder Taumelachse die nicht in der Ebene liegt, so dass die Ebene ein Volumen bestreicht, welches als einzigen konstanten Punkt den Drehpunkt besitzt. Dieser Punkt wird so zu einem magnetischen Isozentrum während sich an allen anderen außerhalb des Zentrums gelegenen Punkten die Magnetfeldstärke ständig ändert. (Im räumlichen magnetischen Isozentrum treffen sich die magnetischen Isozentren aller 3 Gradientenspulen.)

[0007] Es wird nun zur Anregung des Kernspins elektromagnetische Energie mit der Frequenz der im Drehzentrum präzessierenden Protonen eingestrahlt. Durch eine gewisse Trägheit der Protonen außerhalb des Drehpunktes wird bei genügend hoher Dreh- oder Taumelgeschwindigkeit der Iso-Feldliniennebene eine selektive Anregung der Protonen im Zielvolumen erreicht. Im Übrigen würde die Energie außerhalb des Zentrums auf ein großes Volumen verteilt.

[0008] Die Rotation bzw. Taumelbewegung der Iso-Feldliniennebenen kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden:

1. Rotation von x- und y-Gradient um die z-Achse (mechanisch oder elektronisch durch schnelle Umschaltung auf viele gering versetzt angeordnete Gradientenspulen)
2. Durch phasisch an- und absteigende Stärke der senkrecht zueinander angeordneten Gradienten mit periodischer Umpolung der Gradientenorientierung. (Sinuskurvensteuerung).

[0009] Der Vorteil der 1. Methode liegt in einer konstanten Stärke der Gradienten mit dadurch bei einer bestimmten Bandbreite der Anregungsfrequenz leicht konstant zu haltendem Durchmesser des angeregten Volumens. Die mechanisch-technische Realisierung ist allerdings etwas aufwendiger.

[0010] Der Vorteil der 2. Methode liegt in der technisch einfacheren Realisierung, da die bereits bestehende Hardware, wie sie zur Diagnostik eingesetzt wird, mit Modifikationen benutzt werden kann. Es ist lediglich eine andere Steuerung der Gradientensysteme und eventuell eine andere z-Gradientenspule

erforderlich. Nachteilig ist die nicht mehr kugelförmig angeregte Form des Volumens, welches sich entlang der Gradientenachsen asymptotisch zipflig ausziehen wird. Entgegenwirken kann man durch eine periodische Änderung der Frequenzbreite der Anregungsenergie und Modulation der Intensität welche bei Durchlaufen des Nullpunktes einer jeden Phasensteuerung der Gradienten gegen Null gehen muß.

[0011] Die Auswahl des zu therapierenden Volumens wird mittels MR-tomographisch gewonnener Bilddaten aus der in die Apparatur integrierten tomographischen Einrichtung gewonnen. Aufgrund der gleichen physikalischen Prinzipien bei der Bilderzeugung und der Therapie ist eine exakte Navigation und eine genaue Vorausberechnung des Therapieeffektes möglich. Gleichzeitig kann mittels der tomographischen Einrichtung eine Kontrolle des Therapiefortschritts und des Therapieerfolges durchgeführt werden.

Ausführungsbeispiel

[0012] Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnungen dargestellt und werden im folgenden näher beschrieben.

[0013] [Abb. 1](#): eine schematische Zeichnung der Phasensteuerung (Wechselstrom) des z-Gradienten-Systems

[0014] [Abb. 2](#): Aufbau der z-Gradientenspule mit mehreren Anschlüssen zur Verschiebung des magnetischen Isozentrums

[0015] [Abb. 3](#): eine schematische Zeichnung der Phasensteuerung (Wechselstrom) des x-Gradienten-Systems und analog des y-Gradienten-Systems

[0016] [Abb. 4](#): Ansicht von der Seite und Querschnitt durch ein rotierend angebrachtes x-y-Gradientensystem.

[0017] [Abb. 5](#): Seitansicht und Querschnitt durch ein statisches x-y-Gradientensystem mit elektronisch gesteuerter Rotation.

[0018] Die [Abb. 1](#), [Abb. 2](#) und [Abb. 3](#) beziehen sich auf die vorgeschlagene Methode 2. Die [Abb. 4](#) und [Abb. 5](#) beziehen sich auf die Methode 1 (siehe oben).

[0019] Die [Abb. 1](#) und [Abb. 3](#) demonstrieren die Phasensteuerung der x-, y- und z-Gradientenspulen. Im magnetischen Isozentrum ist die zum Hauptmagnetfeld addierte bzw. subtrahierte Feldstärke Null. Entlang der Gradientenrichtung steigt bzw. sinkt das Magnetfeld um einen geringen Betrag entsprechend der Gradientenstärke. Der Gradient wird durch die sinuskurvenartige Ansteuerung periodisch um das Iso-

zentrum gekippt. Endpunkte der Steuerung sind jeweils der maximale rechts-links-Gradient (bzw. unten-oben-Gradient) (A) und der maximale links-rechts-Gradient (bzw. oben-unten-Gradient) (C). Dazwischen wird der Gradient kontinuierlich kleiner und durchläuft den Nullpunkt (B). In z-Richtung befindet sich einmal der maximale Gradient entgegengesetzt der Richtung des Magnetfeldes (A) oder in Magnetfeldrichtung (C), (B = Nullpunktdurchlauf). Die Gradientenspulen werden mit sinuskurvenförmigem Wechselstrom angesteuert. Zwischen den 3 Gradienten-Systemen wird die Phasenverschiebung entsprechend den Anforderungen an die Form des Zielvolumens und der Energieverteilung gewählt (z.B. 120 Grad).

[0020] Das magnetische Isozentrum kann in x- und y-Richtung durch eine asymmetrische Ansteuerung der gegenüber positionierten Gradientenspulen erreicht werden, indem die eine Seite mit einer größeren Amplitude als die entgegengesetzte gegenüberliegende Seite angesteuert wird.

[0021] In Z-Richtung sind mehrere Anschlüsse (1), z.B. nach jeder Windung der Z-Gradientenspule angebracht ([Abb. 2](#)). So können die Abschnitte der Spule, welche jeweils entgegengesetzt gepolt betrieben werden, elektronisch verschoben werden. Der mittlere Abgriff legt das magnetische Isozentrum fest.

[0022] Man kann auch auf die Verschiebung des magnetischen Isozentrums verzichten indem man das zu therapierende Volumen ins magnetische Isozentrum verschiebt.

[0023] Zur elektronischen Steuerung der Gradienten und der Hochfrequenz können im Wesentlichen die Komponenten von diagnostischen MR-Tomographen mit Modifikationen verwendet werden.

[0024] Die [Abb. 4](#) skizziert die drehbare Anordnung der x- und y-Gradientenspulen, welche um die z-Achse rotieren. Die z-Gradientenspule wird nicht bewegt.

[0025] Die [Abb. 5](#) stellt die Lösung der rotierenden x- und y-Gradienten durch viele ringförmig angeordnete Gradientenspulen dar. Jeweils gegenüberliegende Spulenpaare werden gegenpolig betrieben. Die x- und y-Gradienten stehen senkrecht zueinander, aber die Spannungen werden fortlaufend umgeschaltet auf das benachbarte Spulenpaar, so dass eine Rotation imitiert wird. Auch hier wird das z-Gradientenfeld nicht bewegt.

[0026] Möglich ist auch eine Kombination von einzelnen Komponenten der Methoden 1 und 2.

[0027] Der favorisierte Geräteaufbau besteht aus 3 senkrecht zueinander orientierten Gradientenfeldern (x-, y- und z-Achse), davon befinden sich zwei wäh-

rend der Energieübertragung in kontinuierlicher Bewegung, das dritte Gradientenfeld bleibt konstant.

[0028] Die beiden „wippenden“ Gradienten definieren durch den Schnittpunkt ihrer Isomagnetischen Ebenen eine Gerade entlang derer ein Gradient entsprechend des dritten konstanten Magnetfeldgradienten besteht ([Abb. 6](#)). Die Verschiebung des Zielpunktes der Energieübertragung erfolgt in den ersten beiden Dimensionen (z.B. x- und y-Richtung) durch eine asymmetrische Ansteuerung der gegenüber positionierten und entgegengepolten Gradientenspulen (s.o.) und in der dritten Dimension wird die Position des Zielvolumens durch die Anregungsfrequenz bestimmt. (Modifizierung der diagnostisch genutzten „sensitive line-Technik“ von Hinshaw [1976]). So kann der Fokus mit dem geringsten apparatetechnischen Aufwand an jeden Ort im zu behandelnden Körper gesteuert werden. Die Hardware eines modernen diagnostischen MR-Tomographen kann so übernommen werden, es ist lediglich eine Softwareänderung erforderlich.

[0029] Die Ansteuerung der alternierenden Magnetfeldgradienten kann auch nicht-sinusförmig erfolgen um eventuell eine günstigere Energieverteilung zu erreichen und um die Form des angeregten Volumens zu beeinflussen.

[0030] Durch den Einsatz von stärkeren äußeren Magnetfeldern (3 Tesla und höher) wird das Zielvolumen weiter verkleinert und die Energieübertragung auf noch kleinere Volumina konzentriert werden können. Letztlich wird eine Manipulation auf molekularer Ebene möglich sein.

[0031] Beim Einsatz dieses Verfahrens zur Tumorthherapie wird, außer durch die unmittelbare Zellschädigung durch die eingestrahlte Energie (Proteindenaturierung), auch eine Veränderung der Oberflächenantigenstruktur der Tumorzellen erreicht, wodurch eine Immunantwort des Körpers ausgelöst wird und residuelle Tumorzellen eliminiert werden können.

[0032] Wesentliche Verbesserungen gegenüber dem Stand der Technik ist die Möglichkeit des Einsatzes des geschilderten Technik zur Mikrofokustherapie (Fokus < 1 mm). Therapiert werden können insbesondere auch Herde an operativ nicht zugänglichen bzw. hochsensiblen Regionen (z.B. ZNS). Das Verfahren kann zur mikrochirurgische Resektion entlang von Membranen und Septen eingesetzt werden. Es stellt keine Strahlentherapie (wie im zitierten Patentanspruch) dar, sondern eine feingesteuerte und stark fokussierte Energieübertragung zur Mikrochirurgie, welche letztlich bis zur molekularen Manipulation führen kann. Des Weiteren soll die vollständige Tumorelimination über eine Antigenitätssteigerung der Tumorzellen und dadurch verstärkten Immunant-

wort des Organismus erreicht werden. Die Antigenitätssteigerung soll unter anderem durch eine geringe Veränderung der Molekülstruktur in den antigenen Zellstrukturen hervorgerufen werden. Die dadurch verstärkte Antikörperreaktion richtet sich durch Kreuzreaktion nun auch gegen die ursprünglichen Antigene der nicht veränderten Tumorzellen.

[0033] Zur Kontrolle des Therapiefortschrittes und zur Steuerung der Energieübertragung werden temperaturempfindliche MR-Sequenzen eingesetzt. Es kann auch im Intervall das Kernspinresonanz-Echo des therapierten Volumens registriert werden und zur Temperaturbestimmung im Zielvolumen ausgewertet werden. Eine Anpassung der therapeutischen Anregungsfrequenz wird dann computergesteuert erfolgen, eventuell auch an die sich bei Temperaturänderung verschiebende Resonanzfrequenz.

Patentansprüche

1. Verfahren und Gerät zur fokalen Energieübertragung auf ein kleines definiertes Zielvolumen in einem organischen Gewebe durch Magnetresonanz, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Zielvolumen durch kontinuierlich während der Hochfrequenzanregung sich ändernde bzw. bewegte Magnetfeldgradienten definiert wird (rotierende oder taumelnde Iso-Magnetfeldebene).

2. Einsatz dieses Verfahrens zur (mikro-) chirurgischen Therapie ohne Eröffnung der Körperoberfläche unter MR-tomographischer Führung und Kontrolle (radiologische Intervention), z.B. bei tumorösen Veränderungen, fehlfunktionierendem Hirn- und Herzgewebe, orthopädischen Problemen (z.B. Engpasssyndrome), Gefäßveränderungen (z.B. Hämangiome).

3. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnetfeldgradientenspulen mit sinuskurvenförmigem Wechselstrom in variabler Phasenverschiebung betrieben werden ([Abb. 1](#) und [Abb. 3](#)).

4. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1 in Verbindung mit Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Amplitude und Frequenzbreite der elektromagnetischen Hochfrequenzanregung in Abhängigkeit von der momentanen Gradientenfeldstärke und Richtung geregelt wird zur Modifikation und Definition des Zielvolumens.

5. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das magnetische Isozentrums in x- und y-Richtung durch asymmetrische Ansteuerung der Gradientenspulen verschoben wird.

6. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das magnetische Iso-

zentrum in z-Richtung durch verschiedene Spulenanschlüsse verschoben wird ([Abb. 2](#)).

7. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die x- und y-Gradientenspulen drehbar angeordnet sind ([Abb. 4](#)).

8. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass für die x- und y-Richtung viele Gradientenfeldspulen auf einer zylindrischen Oberfläche mit geringer Winkelverschiebung angebracht sind und durch eine Steuerelektronik so betrieben werden, dass eine Gradientenbewegung initiiert wird ([Abb. 5](#)).

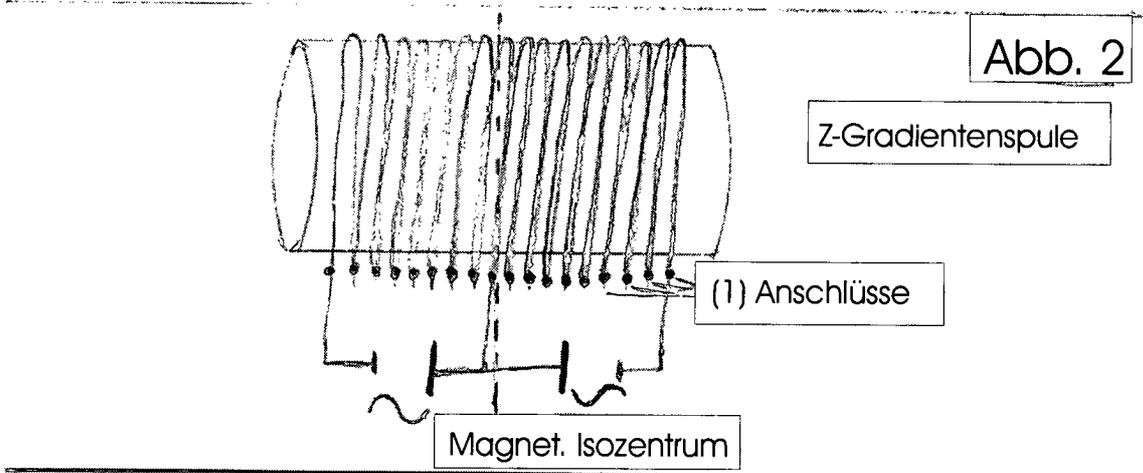
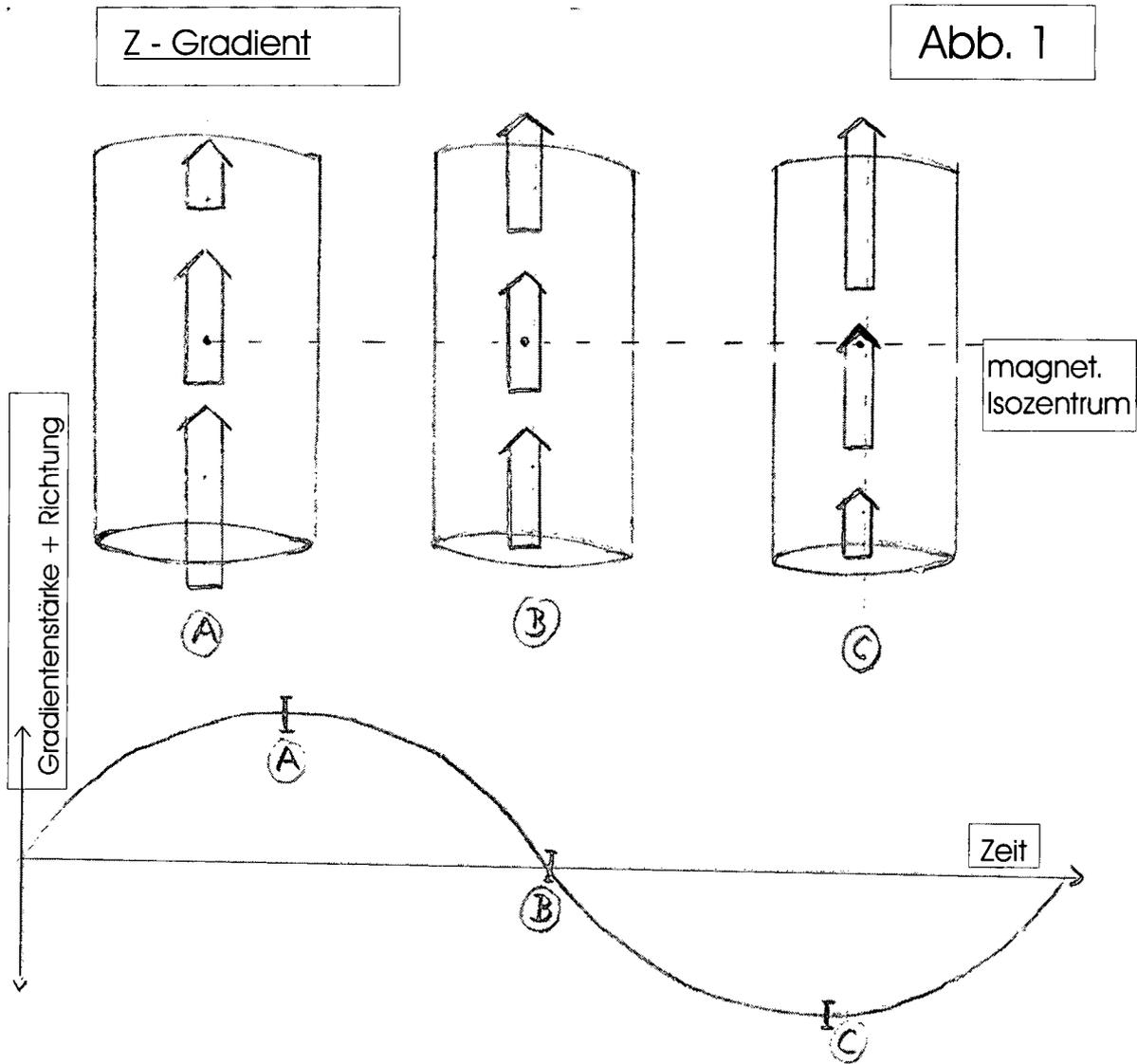
9. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Fokus der Energieübertragung definiert wird durch zwei alternierende Magnetfeldgradienten und einen weiteren konstanten Magnetfeldgradienten, entlang dessen die Position des Fokus durch die Anregungsfrequenz bestimmt wird („sensitive line – Technik“, [Abb. 6](#)).

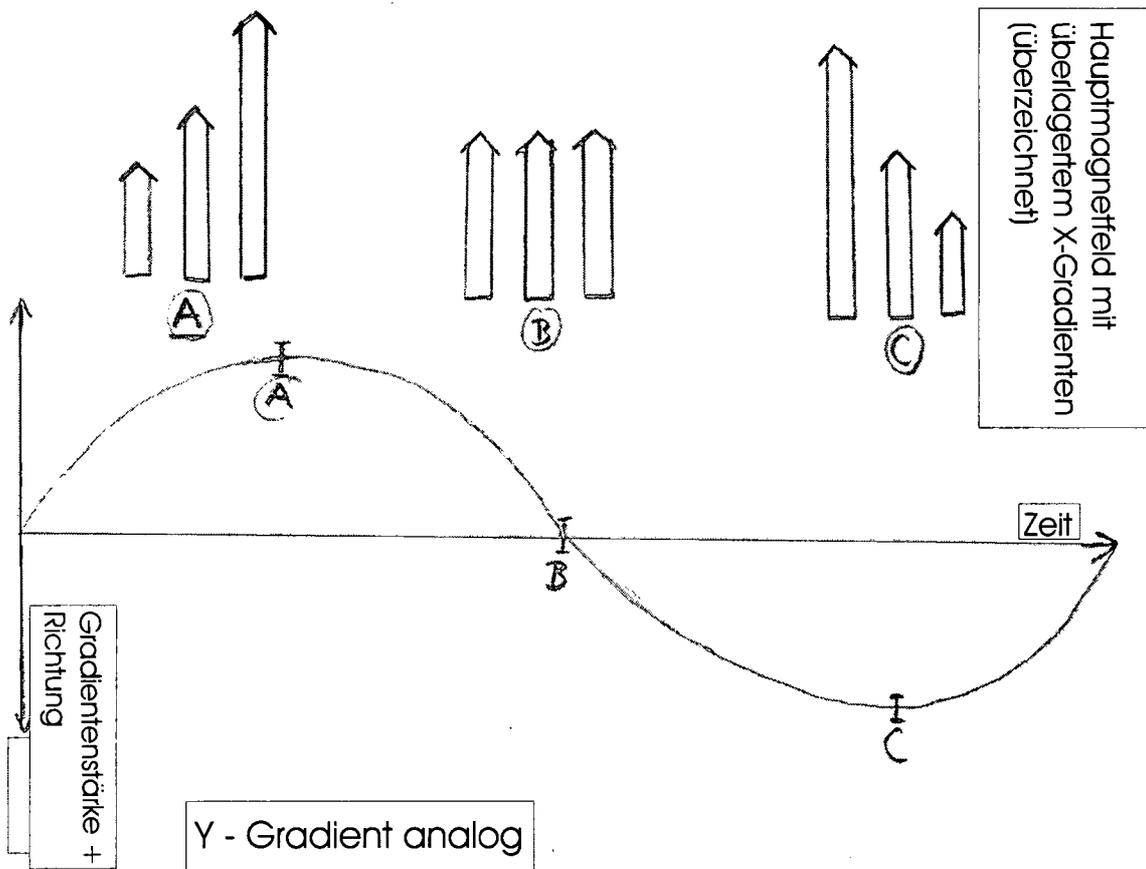
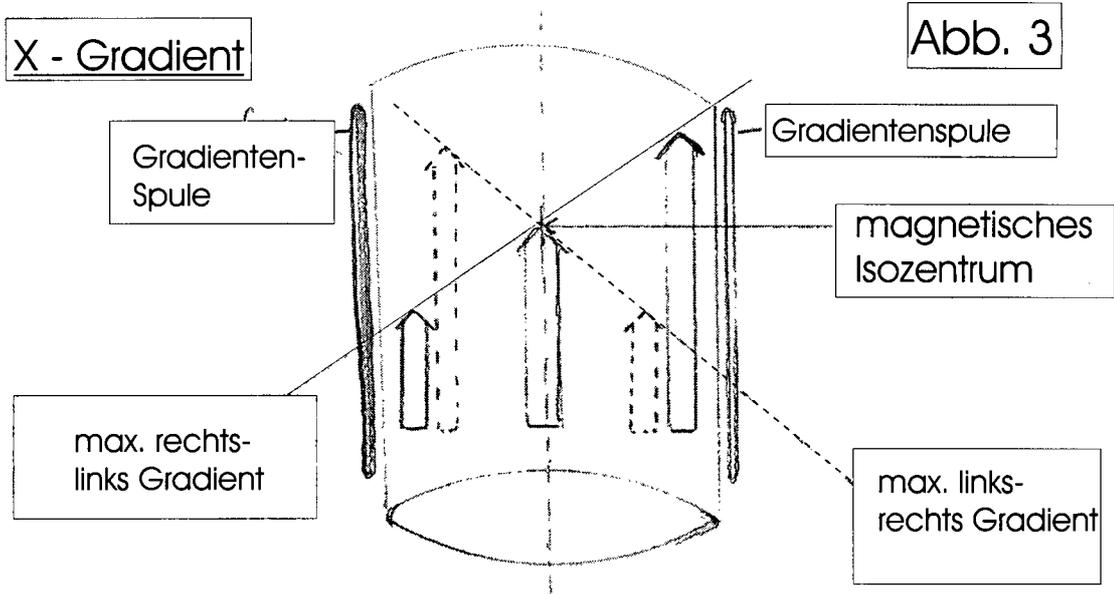
10. Einsatz des Verfahrens auch zur Manipulation auf molekularer Ebene sowie zur Stimulation der Immunabwehr gegen Tumorzellen.

11. Verfahren und Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass stärkere äußere Magnetfelder (≥ 3 Tesla) verwendet werden mit dem Ziel, die Energieübertragung noch stärker zu fokussieren.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





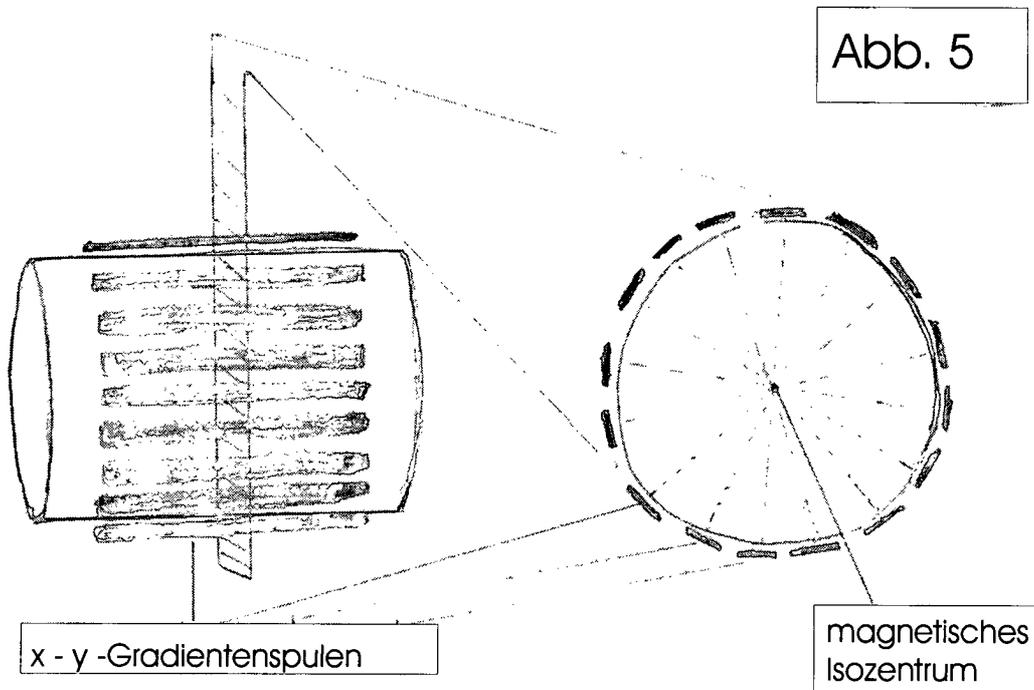
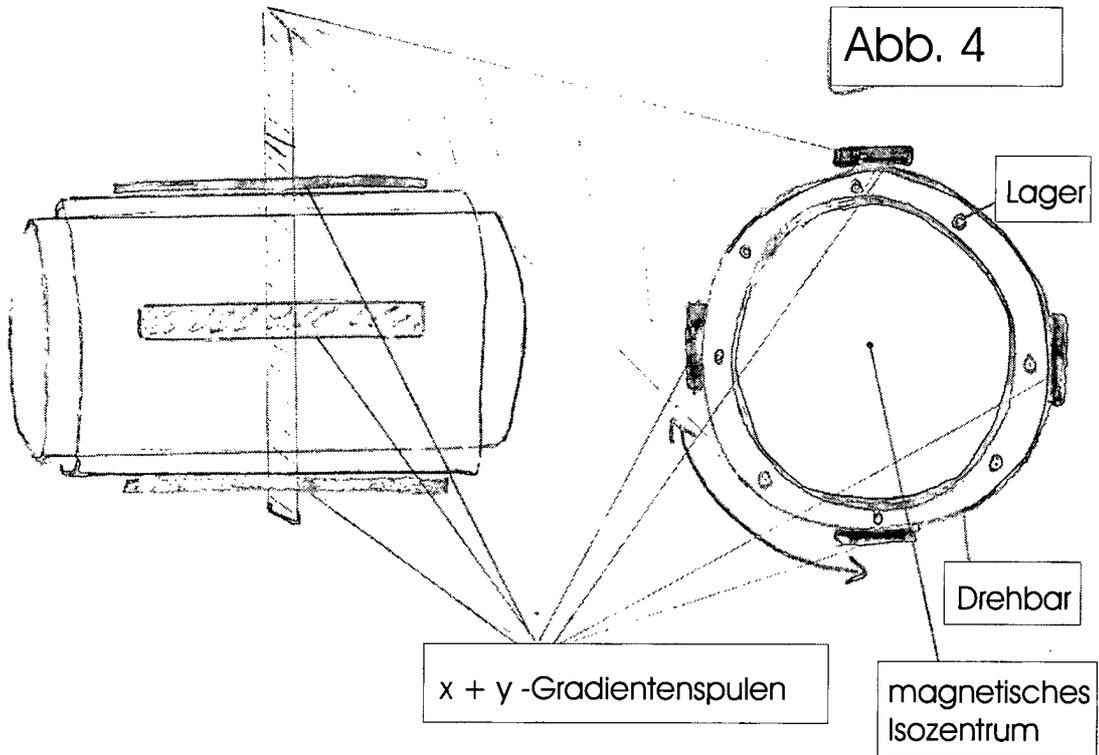


Abb. 6

