

Kapitel 6

Grundlagen der MR-Thermometrie

Die Temperaturabhängigkeit verschiedener Parameter eines NMR-Experimentes ermöglichen prinzipiell eine nicht-invasive, ortaufgelöste Temperaturmessung. Für ein solches MR-Thermometrie-Verfahren bieten sich als temperaturabhängige Parameter der Diffusionskoeffizient D von Wasser (s. Abschnitt 6.2.1), die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 (s. Abschnitt 6.2.2) sowie die Resonanzfrequenz der Wasserprotonen (s. Abschnitt 6.2.3) an. Darüber hinaus bietet der Einsatz exogener Substanzen wie z.B. Kobalt-Komplexe [Web93] oder verschiedene Lanthanid-Chelate, z.B. mit Ytterbium [Aim96], Thulium [Zuo96] oder Praseodym [Fre96] als Zentralion, eine zusätzliche Möglichkeit der Temperaturmessung (s. Abschnitt 6.2.4).

In diesem zweiten Teil der Arbeit wird zuerst auf ein potentiell medizinisches Einsatzgebiet einer derartigen MR-Thermometrie, der regionalen Hyperthermie, eingegangen. Der Erfolg einer solchen Überwärmungs-Therapie hängt entscheidend von der erzielten Temperatur im Tumor ab, so daß eine nicht-invasive Temperaturmessung unerlässlich ist. Im Hinblick auf die speziellen Anforderungen der Hyperthermie an eine Thermometrie werden dann die verschiedenen MR-Thermometriemethoden betrachtet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eines dieser Thermometrie-Verfahren, die Thermosonden-Methode, in Phantomexperimenten näher untersucht und durch Einsatz von Methoden der schnellen spektroskopischen Bildgebung für einen in-vivo Anwendung vorbereitet. (s. Kapitel 7).

6.1 Hyperthermie

Die Hyperthermie wird in der Tumorthherapie in Kombination mit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie eingesetzt. Hauptanwendungsgebiet sind lokal fortgeschrittene Tumoren (und Rezidiven), die nicht oder nur schlecht operabel sind und bei denen eine konventionelle Strahlen- oder Chemotherapie nicht ausreichend ist. Im Beckenbereich (Pelvis) eignet sich diese Therapieform für Karzinome des Enddarms (Rektum), des Gebärmutterhalses (Cervix), der Blase und der Prostata sowie bindegewebiger Geschwülste (Sarkome). Dabei soll eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden, die ihn einer Operation zugänglich macht.

Eine Temperaturerhöhung führt im Organismus zu einer Steigerung des Zellstoffwechsels. Ab 40°C sind die Zellen sensibler gegenüber Außeneinwirkungen. Die Kompensationsmöglich-

keiten erschöpfen sich ab etwa 42,5°C, so daß die Hyperthermie zytotoxisch wirkt und der Zelltod eintritt (im günstigsten Fall der programmierte Zelltod, die Apoptose). In dem Temperaturbereich von 40°C bis 42°C führt ein Schutzmechanismus der Zellen zur Bildung von sogenannten Hitzeschock-Proteinen, die eine Veränderungen im Zellkern oder der Zellmembran zur Folge haben und so Reaktionen des Immunsystems auslösen können. Eine Temperaturerhöhung steigert außerdem die Perfusion und damit die Empfindlichkeit gegenüber einer Strahlentherapie (verstärkte Reoxygenierung) bzw. einer Chemotherapie (verstärkte Anflutung von Zytostatika). Für verschiedene Chemotherapeutika (z.B. Cis-Platinverbindungen) tritt bei diesen Temperaturen ein sensibilisierender Effekt auf. Diese Wirkungsverstärkung besteht jedoch nur dann, wenn die verschiedenen Behandlungsmodalitäten in zeitlichem Zusammenhang stehen, d.h. wenn nach der Hyperthermiebehandlung nicht mehr als eine Stunde bis zum Beginn der Strahlentherapie vergeht.

Die Überwärmung kann durch eine Vielzahl verschiedener Techniken (Mikrowellen-, Ultraschall- oder Infrarottechnik) erreicht werden. Da die Ganzkörper-Hyperthermie (GHT) zu einer starken Belastung des Herz-Kreislaufsystems des Patienten führt, wird bei der Regionalen-Hyperthermie (RHT) versucht, nur den Bereich des Tumors zu überwärmen.

6.1.1 Regionale-Hochfrequenz-Hyperthermie

Bei der Regionalen-Hochfrequenz-Hyperthermie wird die Erwärmung durch ein ringförmiges Antennen-Array erzeugt. In der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum in Berlin wird dafür der SIGMA-60 Ringapplikator des Systems BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, USA, s. Abbildung 6.1¹) verwendet. Dieser besteht aus 8 Antennen, die zu 4 Paaren zusammengefaßt sind, und deren Phasen und Amplituden zu einem gewissen Grade steuerbar sind. Die verwendete Frequenz von 90 MHz führt im Körper ($\epsilon'_{\text{wasser}} = 81$, $\epsilon'_{\text{muskel}} = 72$ und $\epsilon'_{\text{fett}} = 7,5$ bei 100 MHz [Han86]) zu einer Wellenlänge von etwa 40 cm. Die Wellenlänge entspricht damit charakteristischen Abmessungen des Körpers oder von Organen. Durch eine Überlagerung der HF-Felder der einzelnen Antennen kann durch geeignete Wahl der Phasen bzw. Amplituden der aufgeprägten HF der Ort (z.B. Bereich des Tumors) einer konstruktiven Interferenz der Teilwellen gesteuert werden. Die Wellenlänge der elektromagnetischen Strahlung in Luft beträgt bei dieser Frequenz über 3 m. Zur Anpassung befinden sich die Antennen in Wasser (Wellenlängen- und damit Antennenverkürzung). Durch einen Wasserbolus zwischen Patient und Antenne findet eine Ankopplung an das absorbierende Medium (Patient) statt, so daß der Energiefluß ausschließlich in Richtung des Patienten verläuft. An dielektrischen Grenzflächen (z.B. zwischen Knochen und Muskel bzw. Fett und Muskel) kommt es zu Überhöhungen der elektrischen Feldstärke, die zu einer verstärkten Erwärmung führen können (sogenannte *hot spots*). Darüber hinaus folgt aus den Gewebeinhomogenitäten im Körper und damit einer inhomogenen Verteilung von $\epsilon = \epsilon' + i\epsilon''$ eine Verteilung der pro Zeiteinheit und Volumeneinheit absorbierten Hochfrequenzenergie (SAR, *Specific Absorption Rate*), die nicht nur von der Ansteuerung der Antennen, sondern auch von dem Patienten und dessen

¹Die Bilder der Abbildungen 6.1 und 6.2 wurden von der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin zur Verfügung gestellt.

Lagerung abhängig ist. Die SAR ist hierbei durch

$$\text{SAR} = \frac{\sigma E^2}{\rho} \quad (6.1)$$

gegeben, wobei σ die elektrische Leitfähigkeit und ρ die Dichte ist. Die Leitfähigkeit bestimmt dabei den imaginären Teil der Dielektrizitätskonstante $\epsilon'' = \sigma/(\omega_0\epsilon_0)$.

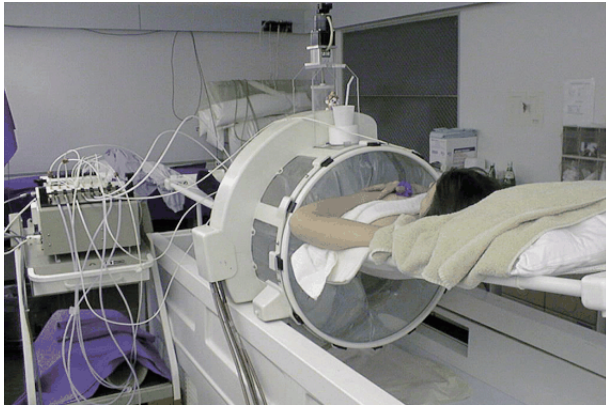


Abbildung 6.1: SIGMA-60 Ringappikator in der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin. Zwischen Antennenring und Patienten befindet sich ein Wasserbolus, so daß der Energiefluß ausschließlich in Richtung des Patienten verläuft.

Mit dem Ziel einer patientenspezifischen Hyperthermie-Planung wurde am Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB) das Programmpaket HyperPlan entwickelt. Damit wird aus einem CT-Datensatz des Patienten nach einer halbautomatischen Segmentierung der verschiedenen Organe (bzw. Knochen) die E-Feld-Verteilung (SAR) und die daraus resultierende Temperaturverteilung berechnet (s. Abbildung 6.2¹). Auch wenn dieses Programm zur Zeit noch nicht zur eigentlichen Therapieplanung, d.h. Berechnung der zu verwendenden Phasen und Amplituden der einzelnen Antennen, verwendet wird, ist damit einerseits die Simulation verschiedener Einflußgrößen (z.B. Frequenzabhängigkeit der SAR-Verteilung, Anordnung der Antennen) und andererseits ein Vergleich mit klinischen Daten möglich.

Während der Hyperthermie wird eine Temperatur im Tumor von 42 °C angestrebt. Die Temperaturmessung erfolgt dabei invasiv intratumoral oder minimal invasiv (endoluminal). Da nach neueren Erkenntnissen beide Thermometrie-Methoden für die meisten pelvinen Tumoren gleichbedeutend sind [Wus98], besitzt die endoluminale Technik den Vorteil der größeren Verträglichkeit bei gleichzeitig geringerer Gefährdung (Infektionsrisiko sowie Streuung des Tumors entlang des Katheterkanals bei der intratumoralen Messung). Die erfolgreiche Wirkung der Hyperthermie hängt auch von den beiden Temperaturparametern T_{90} ² und $cummin$ ³ ab [Rau98]. An die Aufwärmphase, bei der die gewünschten 42 °C im Tumor erreicht werden sollen, aber spätestens nach 30 Minuten, schließt sich die eigentliche therapeutische Phase im allgemeinen für etwa eine Stunde an. Während einer kombinierten Strahlen/Chemo-Hyperthermie-Therapie wird die Hyperthermie wöchentlich einmal durchgeführt.

Da der Erfolg entscheidend von der Temperatur im Tumor und der Vermeidung der *hot spots* abhängt, ist ein nicht invasives Thermometrie-Verfahren unerlässlich, das im Gegensatz zur

² T_{90} ist in einer Temperatur-Orts-Kurve diejenige Temperatur, die von 90% der tumorassoziierten Meßpunkte erreicht oder überschritten wird.

³ $cummin$ ist die Zeit, in der $T_{90} > T_{ref} = 40,5^\circ\text{C}$ ist.

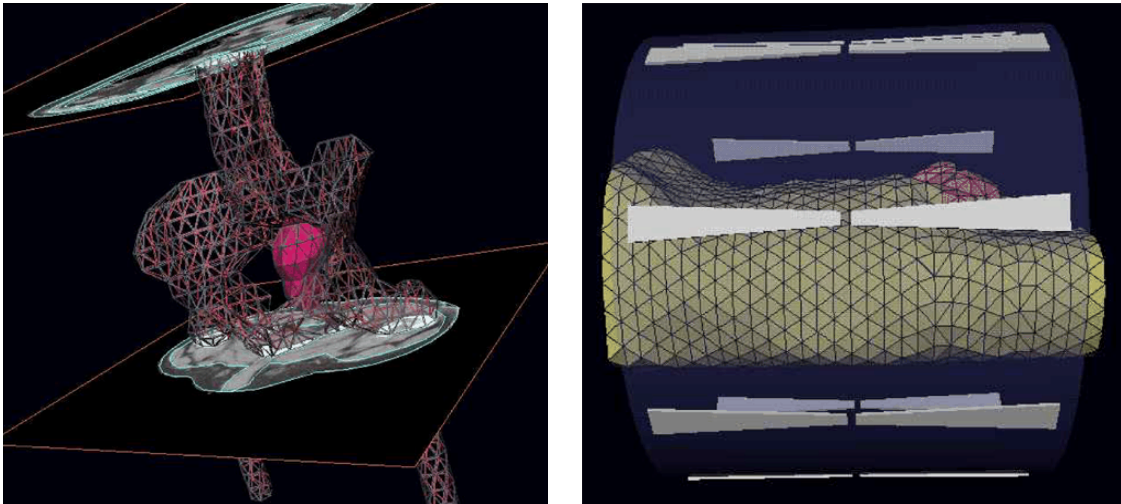


Abbildung 6.2: Darstellungen, erstellt mit dem Hyperthermie-Planungssystem HyperPlan (Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin). (links) Aus einem CT-Datensatz des Patienten werden die Knochen und Organe segmentiert und für die numerischen Berechnungen in ein Tetraedergitter umgewandelt. Dargestellt sind die Knochen und der Tumorbereich (rot). (rechts) Die Antennen des Applikators werden als ideale elektrische Antennen modelliert. Numerische Methoden ermöglichen dann die Berechnung der SAR-Verteilung. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der komplexen Dielektrizitätskonstanten ϵ und damit auch der Leitfähigkeit σ der verschiedenen Gewebearten.

derzeitigen (minimal) invasiven Messung die Temperatur im gesamten Volumen (Beckenbereich) bestimmt. Dafür bieten sich verschiedene Verfahren der MRT bzw. MRS an (s. nächster Abschnitt). Neben dem eigentlichen Problem der in-vivo MR-Thermometrie besteht noch die Schwierigkeit den Hyperthermieapplikator mit Hochfrequenzleistungen bis zu 1 kW in einem MR-Tomographen zu betreiben (Hybrid-System), und eine MR-Thermometrie durchzuführen. Sowohl eine zu starke Kopplung zwischen den Antennen beider Systeme, als auch eine Beeinträchtigung der MR-Messung durch den Hyperthermie-Applikator (Verwendung geeigneter Materialien) muß dabei vermieden werden. Es bestehen prinzipiell zwei Ansätze für ein Hybrid-System.

1. Die Frequenz des Hyperthermie-Applikators f_{Hyp} wird deutlich größer als die Frequenz des MR-Tomographen f_{MR} gewählt. Dadurch ist eine ausreichende Entkopplung und damit im Prinzip ein gleichzeitiger Betrieb möglich. Dies erlaubt auch längere Meßzeiten im Bereich von 1 – 10 min. Die niedrige Feldstärke des MR-Tomographen schränkt dabei die verwendbaren Thermometrie-Verfahren ein [Pel99].
2. f_{Hyp} liegt im Bereich von f_{MR} , d.h. eine ausreichende Entkopplung der Antennen beider Systeme und damit ein Betrieb des Hyperthermie-Applikators während der Empfangsphase des MR-Experimentes ist nicht möglich. Deshalb müssen beide Geräte intermittierend betrieben werden, d.h. der Hyperthermie-Applikator muß während der kurzen Zeit der MR-Messung abgeschaltet werden. Somit sind nur kurze Meßzeiten ($\ll 1$ min) erlaubt.

6.2 Temperaturabhängige Parameter

Die verschiedenen, temperaturabhängigen Parameter (Diffusionskoeffizient D , T_1 -Relaxationszeit, Protonen-Resonanzfrequenz und chemische Verschiebung der Signale verschiedener exogener Substanzen) wurden bereits erfolgreich zur Temperaturmessung in Phantomen eingesetzt. Selbst bei klinischen Therapieformen, wie z.B. der LITT (*Laser Induzierte Thermo Therapie*), bei der zur Tumor-Koagulation mittels Laser hohe Temperaturen ($> 60^\circ\text{C}$) benötigt werden, reichen die erzielten Temperaturgenauigkeiten ($> \pm 5^\circ\text{C}$) aus, um eine Kontrolle mittels der MR durchzuführen. Wegen des kleinen Temperaturintervalls ($37 - 43^\circ\text{C}$) in der Hyperthermie werden jedoch deutlich höhere Temperaturgenauigkeiten ($< \pm 1^\circ\text{C}$) gefordert, so daß trotz langer Bemühungen seit den 80er Jahren [Cet84][Knu86][LB89] die Probleme, die bei in-vivo Messungen auftreten, noch nicht hinreichend gelöst sind. Um Atemartefakte zu vermeiden bzw. beim Hochfeld-Hybrid-System die Zeit, während der der Hyperthermie-Applikator ausgeschaltet sein muß, zu minimieren, sollte die Temperaturmessung innerhalb einer Atemanhalteperiode ($< 20\text{s}$) verlaufen. Durch die geringe räumlichen Temperaturvariation braucht die Ortsauflösung nicht sehr hoch zu sein, so daß selbst Auflösungen von $1 - 2\text{cm}$, wie sie von spektroskopischen Bildgebungs-Verfahren bei dieser kurzen Meßzeit erreicht werden können, akzeptabel sind.

6.2.1 Diffusionskoeffizient

Die translatorische Diffusion der Moleküle in einem inhomogenen Magnetfeld verursacht einen zusätzlichen Verlust der Phasenkohärenz der Kernspins und führt somit zu diffusionsabhängigen Signalverlusten im MR-Signal. Wird die Feldinhomogenität im wesentlichen durch einen linearen Feldgradienten G bestimmt, so ergibt sich für die Signalintensität in einem Spin-Echo-Experiment bei räumlich isotroper Diffusion in einem unendlich ausgedehnten homogenen Medium [Mor95]

$$S(T_E) \propto e^{-T_E/T_2} e^{-(D\gamma^2 G^2 T_E^3)/12}, \quad (6.2)$$

mit dem Diffusionskoeffizienten D . Im biologischen Gewebe liegen die Diffusionskoeffizienten von Wasser in der Größenordnung $10^{-5} - 10^{-6}\text{cm}^2/\text{s}$, so daß der Effekt aufgrund der statischen Inhomogenität im Meßobjekt im Allgemeinen vernachlässigbar ist. Werden in einer MR-Sequenz jedoch starke Feldgradienten G geschaltet, so muß der Einfluß der Diffusion berücksichtigt werden, und es tritt eine merkbliche Diffusionsgewichtung auf. Mit der Definition des sogenannten b -Wertes

$$b = \gamma^2 \int_0^{T_E} \left(\int_0^t G(\tau) d\tau \right)^2 dt \quad (6.3)$$

ergibt sich für die Signalintensität des Echos

$$S(b) = S_0 e^{-bD}, \quad (6.4)$$

wobei S_0 die Signalintensität ohne Feldgradienten (d.h. $b = 0$) darstellt. Durch Messung der Signalintensität für verschiedene b -Werten kann so der Diffusionskoeffizient D bestimmt werden.

Dieser ist jedoch von verschiedenen Faktoren abhängig. In einem isotropen Medium gilt

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta R_H}, \quad (6.5)$$

(Stokes-Einstein-Gesetz) mit der Viskosität η und dem hydrodynamischen Radius R_H . Da die Viskosität η ihrerseits temperaturabhängig ist, kann ein exponentieller Ansatz gewählt werden (Arrhenius-Ansatz)

$$D = D_\infty e^{-E_a/kT}. \quad (6.6)$$

E_a stellt dabei eine vom Medium abhängige Aktivierungsenergie dar (für reines Wasser ist $E_a \approx 0,18 \text{ eV}$). Durch Messungen der Diffusionskoeffizienten bei zwei verschiedenen Temperaturen (D_0 bei einer Referenztemperatur T_0 und D bei der Temperatur T) kann die Temperatur T anhand der Beziehung

$$T = \left[\frac{1}{T_0} - \frac{k}{E_a} \ln \left(\frac{D}{D_0} \right) \right]^{-1} \quad (6.7)$$

(D-Methode) bestimmt werden, ohne den gewebeabhängigen Wert D_∞ zu kennen. Für kleine Temperaturänderungen $\Delta T = T - T_0 \ll T_0$ kann Gleichung 6.7 linearisiert werden, d.h.

$$\Delta T = \frac{kT_0^2}{E_a} \left(\frac{D - D_0}{D_0} \right) = \alpha^{-1} \left(\frac{D - D_0}{D_0} \right). \quad (6.8)$$

Der Temperaturkoeffizient α beträgt für reines Wasser $0,024 \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ [Zha92].

Die Genauigkeit einer Temperaturmessung mit diesem Verfahren hängt somit von der Genauigkeit ab, mit der die Diffusionskoeffizienten bestimmt werden können. Dazu sind mindestens zwei Messungen mit unterschiedlichen b -Werten erforderlich. Prinzipiell läßt sich die Diffusionsgewichtung mit jeder MR-Sequenz verbinden, so daß auch schnelle Verfahren, wie EPI [Mac95] oder RARE [II'98], eingesetzt werden können. Um große b -Werte mit einer ausreichenden Genauigkeit zu erreichen, die für eine Diffusionsmessung nötig sind, werden deshalb hohe Anforderungen an das Gradientensystem des Tomographen gestellt.

In homogenen Phantomen konnten mit der Diffusions-Methode die Temperaturen mit einer Genauigkeit $< \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ bestimmt werden [Zha92][Del91][LB89]. Der Temperaturkoeffizient α hängt jedoch auch vom Medium ab, so daß diese Ergebnisse nur erreicht wurden, wenn dieser für das entsprechende Phantommedium vorher gemessen wurde. Bei in-vivo Messungen konnten diese Genauigkeiten noch nicht erzielt werden ($\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ bei 3 – 4 Minuten Meßzeit [II'98]). Dieses Verfahren läßt sich nur begrenzt beschleunigen, da die ebenfalls temperaturabhängige Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 (s. nächster Abschnitt) die Messungen beeinflusst.

6.2.2 T_1 -Relaxationszeit

Betrachtet man die beiden wichtigsten T_1 -Relaxationsmechanismen ($I = 1/2$) für Flüssigkeiten (Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Kernspins aufgrund der rotatorischen und translatorischen Diffusion), so gilt:

$$1/T_1 = 1/T_{1rot} + 1/T_{1trans}. \quad (6.9)$$

Der erste Beitrag zur Spin-Gitter-Relaxationszeit wurde bereits in Abschnitt 2.3 betrachtet (s. Gleichung 2.17). Da bei Flüssigkeiten die Korrelationszeit τ_c proportional dem Quotienten aus Viskosität η und Temperatur T ist, gilt näherungsweise für den Fall $\omega^2\tau_c^2 \ll 1$ (schnelle Bewegung der Moleküle, freies Wasser $\tau_c = 5 \cdot 10^{-11}$ s):

$$1/T_{1rot} \propto \tau_c \propto \eta/T, \quad (6.10)$$

Für die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zweier Spins in unterschiedlichen Molekülen bei translatorischer Diffusion gilt für denselben Fall ($\omega^2\tau_c^2 \ll 1$) [Hen93]:

$$1/T_{1trans} = \frac{3\mu_0^2\hbar^2\gamma^4\rho_0\eta}{32kT} \propto \eta/T, \quad (6.11)$$

wobei ρ_0 die Anzahl der Wasserstoffkerne (Protonen) pro m^3 ist. Damit ist die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 umgekehrt proportional der Korrelationszeit τ_c (bzw. proportional T/η). Da die Viskosität η ihrerseits temperaturabhängig ist, erhält man durch einen exponentiellen Ansatz für die Korrelationszeit (Arrhenius-Ansatz, s. Abschnitt 6.2.1)

$$\tau_c = \tau_c^\infty e^{E_a/kT}. \quad (6.12)$$

Für kleine Temperaturänderungen $\Delta T = T - T_0$ kann Gleichung 6.12 linearisiert werden, so daß für eine temperaturbedingte Änderung der T_1 -Relaxationszeit $\Delta T_1 = T_1(T) - T_1(T_0)$ gilt:

$$\frac{\Delta T}{T_0} = \frac{kT_0}{E_a} \frac{\Delta T_1}{T_1(T_0)}, \quad (6.13)$$

mit der Referenztemperatur T_0 (T_1 -Methode). Da der Effekt jedoch sehr klein ist (etwa 1 – 2% / °C [Par83] [You94][Wlo98]), muß die Genauigkeit der Messung der T_1 -Relaxationszeiten sehr hoch sein, da davon die Genauigkeit abhängt, mit der eine Temperaturänderung bestimmt werden kann. Eine Gewebeabhängigkeit der Proportionalitätskonstanten erschwert darüber hinaus eine Thermometrie in heterogenem Gewebe mit diesem Verfahren. Konventionelle Methoden zur Bestimmung von T_1 -Relaxationszeiten (z.B. *Inversion Recovery* Methode mit einer ausreichenden Anzahl von Wiederholungen mit unterschiedlichen Inversionszeiten) benötigen lange Meßzeiten, wohingegen schnellere Methoden (z.B. *Inversion Recovery* Methode in Kombination mit einer *snapshot* FLASH Bildgebung [Dei99]) in-vivo eine unzureichende Genauigkeit besitzen.

6.2.3 Resonanzfrequenz der Wasserprotonen

In flüssigem Wasser ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken von der Temperatur abhängig. Die Wasserstoffbrücken beeinflussen die Elektronen-Konfiguration in den Wassermolekülen und führen somit zu einer temperaturabhängigen Abschirmung σ des äußeren Magnetfeldes am Kernort des Wasserstoffs (s. Abschnitt 2.5). Mit zunehmender Temperatur nimmt dieser Effekt ab, so daß die chemische Verschiebung δ der Resonanzfrequenz der Wasserstoffprotonen

linear mit etwa $\alpha = -0,01 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$ abnimmt [Hin66].

$$\delta(T) = \delta_0 + \alpha T. \quad (6.14)$$

Dieses Verfahren wird deshalb PRF (*Protonen Resonanz Frequenz*) Methode genannt. Eine Temperaturänderung ΔT führt zu einer Frequenzänderung $f_0\alpha\Delta T$ des MR-Signals und somit bei einer MR-Bildgebungsmethode zum Echozeitpunkt T_E zu einer temperaturabhängigen Phasenänderung

$$\Delta\varphi = f_0\alpha T_E\Delta T = \frac{\gamma}{2\pi}B_0\alpha T_E\Delta T. \quad (6.15)$$

(z.B. bei $f_0 = 125,32 \text{ MHz}$ und $T_E = 20 \text{ ms}$ ist $\Delta\varphi/\Delta T = 9^\circ/^\circ\text{C}$), wobei die absolute Phase von vielen Parametern (z.B. B_0 -Feldinhomogenität) beeinflusst wird und somit irrelevant ist. Aus zwei komplexwertigen Bildern, dem Referenzbild $\rho_0(\vec{x})$ und dem zu einem späteren Zeitpunkt nach einer Temperaturänderung $\Delta T(\vec{x})$ aufgenommenen Bild $\rho(\vec{x})$, läßt sich aus der Phasendifferenz

$$\Delta\varphi(\vec{x}) = \arg\left[\rho(\vec{x})\rho_0^*(\vec{x})\right] \quad (6.16)$$

die Temperaturänderung berechnen. Die Referenzmessung ermöglicht daher die Trennung des temperaturabhängigen Teils von der absoluten Phase des Signals in dem Bild.

Mit der Temperatur ändert sich neben der Abschirmung σ jedoch auch die magnetische Suszeptibilität χ des Mediums (Gewebe) [DP95a]. Die Änderung der Temperatur wirkt sich dann nicht nur auf eine Feldänderung am Ort der Temperaturänderung aus, wodurch für verschiedene Gewebearten unterschiedliche temperaturabhängige Feldänderungen gemessen wurden (im Bereich von 0,007 bis 0,009 ppm/ $^\circ\text{C}$ [Kur94]). In der Nähe von Suszeptibilitätssprüngen, etwa an Grenzflächen verschiedener Gewebearten, bilden sich zusätzliche Magnetfeldgradienten aus. Eine temperaturabhängige Gewebesuszeptibilität hat daher nicht-lokale Auswirkungen auf die gemessene Phasenänderung, weshalb die PRF-Methode auch von der Geometrie der Gewebeverteilung abhängig ist. Außerdem kann sich mit einer Temperaturänderung auch die Leitfähigkeit des Mediums ändern, wodurch sich die Beladung des Resonators und damit auch die Phase des empfangenen Signals ändern kann [Pet00]. Ein weiteres Problem stellt der Einfluß der Perfusion auf die Signalphase dar. Daneben gibt es noch mehrere apparative Einflüsse. Zwischen den einzelnen Aufnahmen treten einerseits ortsunabhängige Phasenänderungen (Feldänderung aufgrund eines Drifts des B_0 -Feldes) und andererseits ortsabhängige Phasenänderungen (verursacht durch Drifterscheinungen in den Gradientenverstärkern) auf. Durch Referenzphantome versucht man diese Einflüsse weitgehend zu kompensieren [DP95b].

Die Notwendigkeit einer Referenzmessung, die durch die lange Dauer einer Hyperthermiebehandlung zeitlich weit von der eigentlichen Messung entfernt sein kann (über eine Stunde), bewirkt insbesondere durch Bewegungen des Patienten das Auftreten zusätzlicher Fehler, die nur schwer zu kompensieren sind. Dieser Nachteil betrifft auch die beiden zuerst beschriebenen Thermometrie-Verfahren (D- bzw. T_1 -Methode).

Es wird daher versucht, mit spektroskopischen Methoden dieses Referenz-Problem zu umgehen und nicht nur eine Temperaturänderung, sondern absolute Temperaturen zu messen. Dazu wird neben dem Wassersignal ein zweites Signal (N-Acetylaspartat (NAA) im Gehirn [Cad95]

[Cor95] oder Fett [Kur96][Kur00]) als interne Referenz verwendet, so daß der Einsatz dieser Verfahren auf bestimmte Gewebearten beschränkt ist, in denen auch das Referenzsignal enthalten ist. Darüber hinaus kann nur der kleine Effekt der Verschiebung des Wassersignals ausgenutzt werden ($< 1 \text{ Hz}/^\circ\text{C}$ bei 1,5 T).

6.2.4 Exogene Substanzen

Verschiedene exogene Substanzen (im weitesten Sinne Kontrastmittel) besitzen chemische Verschiebungen, die deutlich stärker temperaturabhängig sind als die chemische Verschiebung der Wasserprotonen (PRF-Methode). Bei einigen werden jedoch nicht die Signale, die von Protonen stammen, verwendet (z.B. Kobalt-Komplexe [Web93]), so daß nur spezielle Systeme, die nicht nur eine ^1H -Spektroskopie ermöglichen, verwendet werden können. Verschiedene Chelat-Komplexe mit Lanthanid-Zentralionen (z.B. Ytterbium [Aim96], Thulium [Zuo96] oder Praseodym [Fre96]) besitzen in ihrem ^1H -Spektren Signale, die durch das paramagnetische Zentralion stark temperaturabhängige Resonanzfrequenzen aufweisen.

Der in dieser Arbeit verwendete Praseodym-Chelat-Komplex (Pr-MOE-DO3A, s. nächstes Kapitel) wurde bereits erfolgreich in Phantom- [Kon97] und Tierexperimenten [Fre96] eingesetzt. Die chemische Verschiebung der drei Protonen der Methoxygruppe des Komplexes (Methoxygruppen-Signal) relativ zum Wassersignal beträgt dabei etwa $-0,12 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$ ($(\delta_{\text{H}_2\text{O}} - \delta_{\text{OCH}_3})/\Delta T$, s. Abschnitt 7.1.2) und ist damit etwa eine Größenordnung stärker als die des Wassersignals alleine ($-0,01 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$). Darüber hinaus wird bei dieser Methode das Wassersignal als interne Referenz verwendet, so daß Referenzmessungen nicht nötig sind. Diese sogenannte Thermosonden-Methode wird im nächsten Kapitel eingehend behandelt und anhand von Phantommessungen mit Hilfe einer schnellen, spektroskopischen Bildgebungsmethode auf seine Eignung zur Kontrolle einer Hyperthermie-Behandlung hin untersucht.