

P.E. Huber^{1,2} · R. Rastert¹ · I. Simiantonakis¹ · D. Röder¹ · M. Hlavac¹ · M. Wannemacher²
J. Debus^{1,2} · J.W. Jenne¹

¹ Deutsches Krebsforschungszentrum, Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Heidelberg

² Abteilung Klinische Radiologie, Radiologische Universitätsklinik Heidelberg

Kernspingesteuerte Therapie mit fokussiertem Ultraschall

Nichtinvasive Chirurgie des Mammakarzinoms?

Zusammenfassung

Die magnetresonanzgesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS: Magnet Resonance guided Focused Ultrasound Surgery) hat das Potenzial, eine relevante Therapiemodalität in der adjuvanten, neoadjuvanten oder auch palliativen onkologischen Situation zu werden. Mögliche klinische Ziele sind ultraschallzugängliche Weichteiltumoren. Wegen ihrer exponierten und wenig atmerverschieblichen Lage zählen hierzu insbesondere Tumoren der Mamma.

Fokussierter Ultraschall ist physikalisch gesehen das einzige Verfahren, mit dem echte nichtinvasive Chirurgie unter gleichzeitigem kernspintomographischen Temperaturmonitoring realisiert werden kann. Nach einer Einstrahlzeit von wenigen Sekunden entsteht im Schallfokus lokal eine so hohe Temperatur (60–85°C), dass das Tumorgewebe umgehend nekrotisiert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit stellen wir die in Heidelberg erfolgte Entwicklung und den Aufbau einer klinisch an einem 1,5-T-Ganzkörper-MR-Tomographen einsetzbare Ultraschalltherapieeinheit sowie deren Transfer vom physikalischen Experiment bis zum klinischen Einsatz dar. Wir zeigen damit durchgeführte Experimente an verschiedenen Phantomen und Ex-vivo-Geweben und demonstrieren In-vivo-Experimente an der Mamma von Schafen als Modell für die menschliche Mamma. Ausgehend von den erfolgreichen Tierstudien berichten wir über die Therapie an der humanen Mamma bis

hin zum ersten erfolgreichen Einsatz der MRgFUS beim Mammakarzinom am Menschen in Heidelberg. Über die klinische Rolle dieses neuen, nichtinvasiven, interventionellen radiologischen Therapieverfahrens müssen nun klinische Studien entscheiden.

Schlüsselwörter

Interventionelle MRT · Hochenergetischer fokussierter Ultraschall (HIFU) · Ultraschallchirurgie · Nichtinvasive Thermometrie · Tierexperimentelle Studie · Mammakarzinom

Die nichtinvasive chirurgische Therapie ist einer der großen Träume in der Medizin. Auf dem Weg von der offenen, großen OP zum vollkommen nichtinvasiven Eingriff hat die Forschung vieles geleistet. Minimal-invasive, radiologisch überwachte therapeutische Methoden sind bei vielen Ansätzen in der Tumorthherapie von größtem Interesse [34].

Ein bildgestütztes interventionelles Verfahren mit wirklicher Nichtinvasivität ist die magnetresonanzgesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS: Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery). Fokussierter Ultraschall ermöglicht eine gezielte, nichtinvasive, thermische Ablation von allen

ultraschallzugänglichen Geweben von außerhalb des Körpers durch die intakte Haut. Die Therapie führt durch kurzzeitige (1–10 s) und kleinvolumige Erhitzung (ca. 1×1×8 mm) auf Temperaturen von 60–85°C zur sofortigen Proteinkoagulation und irreversiblen Nekrotisierung des Gewebes [12, 14, 17, 18, 19, 27, 28, 38]. Durch die lückenlose Aneinanderreihung solcher Einzelfoki können größere Gewebeareale zuverlässig zerstört werden (Abb. 1). Aufgrund der scharfen Temperaturgradienten der einzelnen Wärmefoki werden hierbei die umliegenden Gewebe geschont. Die Grenze zum unbehandelten Gewebe ist kleiner als 10 Zellschichten und entspricht in etwa einer chirurgischen Schnittmethode. Es ist daher denkbar, dass MRgFUS in der adjuvanten, neoadjuvanten, palliativen oder auch kurativen Situation beim Mammakarzinom zum Einsatz kommt.

Das invasive Mammakarzinom ist das häufigste Krebsleiden bei Frauen mit einem Lebensrisiko von ca. 1:10 in westlichen Ländern [25]. Die meisten Frauen können heutzutage brusterhaltend unter Vermeidung einer Mastektomie operiert werden. Zur Senkung des hohen lokalen Rezidivrisikos nach alleiniger bruster-

Dr. Dr. Peter E. Huber
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Forschungsschwerpunkt Radiologische
Diagnostik und Therapie,
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

P.E. Huber · R. Rastert · I. Simiantonakis
D. Röder · M. Hlavac · M. Wannemacher
J. Debus · J.W. Jenne

Magnetic-resonance-guided therapy with focused ultrasound. Noninvasive surgery for mammary carcinomas

Abstract

Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) has the potential to become an important therapy modality in the adjuvant, neoadjuvant or palliative cancer treatment. All ultrasound accessible regions are possible target areas, especially breast tumors.

Ultrasound propagation is well predictable. The ultrasound energy can be focused to a defined spot through the intact skin, and temperatures of 60°C to 85°C can be induced locally for a few seconds that instantaneously necrose biological tissues, while sparing surrounding healthy tissue. In addition, MRI is sensitive to temperature allowing for online monitoring of the temperature focus.

In this work we demonstrate our Heidelberg experiments from basic research and animal studies towards the clinical realization of MRgFUS in breast cancer patients. The most important of these experiments involved sheep as an appropriate model for the human breast. A new therapy setup is designated to treat human breast patients in a clinical 1.5 T MRI scanner. While the therapies have been successful so far without any side effects, the future clinical role of noninvasive MRgFUS has to be defined by clinical studies.

Keywords

Interventional MRI · High intensity focused ultrasound (HIFU) · Focused ultrasound surgery · Noninvasive temperature measurement · Ultrasound therapy · Breast cancer

Experimentelle Radiologie

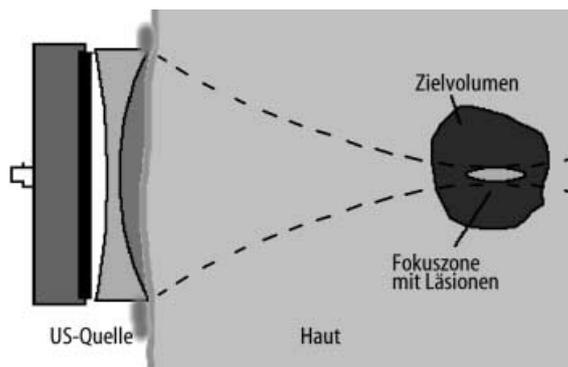


Abb. 1 ▲ Prinzip der Ultraschallchirurgie: Ein fokussiertes hochenergetisches Ultraschallfeld wird perkutan in den Körper eingekoppelt, so dass der Fokus des Schallfeldes komplett im Zielvolumen liegt. Innerhalb von Sekunden kommt es zur Ausbildung von Koagulationsnekrosen im Fokusbereich. Zur Ablation eines großen Zielvolumens werden viele dieser kleinen Nekrosen lückenlos nebeneinander platziert

haltender OP von über 30% wird im Anschluss die Restbrust homogen mit ca. 50 Gy nachbestrahlt, wodurch das lokale Rezidivrisiko auf 5–10% gesenkt wird. Entsprechend den Prognosefaktoren erfolgt zusätzlich adjuvant ggf. eine Hormon-, eine Chemotherapie oder eine Kombination dieser Therapien. Die positiven Effekte einer lokalen Boost-Bestrahlung auf die Lokalkontrolle nach erfolgter Homogenbestrahlung der Restbrust betonen die Wichtigkeit einer optimalen lokalen Therapie.

Unter Berücksichtigung dieser Gründe zur Optimierung der Lokaltherapie und unter der Vorstellung, dass es Patientinnen gibt, die aus medizinischen oder anderen Gründen nicht operiert werden können oder wollen, erscheint es hinreichend rational, eine komplett bildgestützte nichtinvasive Ablationsmethode zur Therapie des Mammakarzinoms zu untersuchen.

Neben den herausragenden Eigenschaften des fokussierten Ultraschalls ist die Kombination mit der MRT für eine Therapie von Mammatumoren besonders erfolgversprechend. Die Kernspintomographie selbst ist eine sehr sensitive Methode zur bildlichen Darstellung von Brustkrebs und die exakteste Methode der Bildgebung zur Bestimmung der Tumorgöße und der Tumorgrenzen im Vergleich zum Goldstandard, der pathologischen Untersuchung [2, 11, 22, 30]. Diese von der MRT eröffnete Möglichkeit der exakten Festlegung der Tumorgrenzen ist besonders wichtig bei der Applikation bei malignen Tumoren. Allein schon aus prinzipiellen Gründen sollte bei der Tumorthherapie immer die

jenige Bildgebung verwandt werden, die eine optimale Darstellung des Befundes erlaubt, wenn dies für die onkologische Prognose von Bedeutung sein könnte.

Darüber hinaus zeichnet sich die Kernspintomographie durch einen exzellenten Weichteilkontrast aus und erlaubt die Bestimmung von physiologischen Parametern wie den Blutfluss und die Diffusion. Daneben erlaubt uns die MRT eine genaue nichtinvasive Online-Bestimmung der Temperatur des Gewebes [3, 5, 6, 14, 18, 19, 23, 24, 28, 32]. Dies ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine gezielte Therapie mit fokussiertem Ultraschall, da hiermit die Detektion der exakten Position des Ultraschallwärmefokus möglich wird.

Eine breite klinische Anwendung der MRgFUS ist bislang nicht erfolgt. Zur Zeit arbeiten international mehrere Arbeitsgruppen, jeweils unterstützt von den großen Medizintechnikfirmen, an ihrer Realisierung. Physikalische Hürden bestehen zum Teil darin, dass die Therapie im MR-Tomographen stattfindet, dies macht es notwendig, dass alle Systembestandteile der Ultraschalltherapieeinheit MRT-kompatibel aufgebaut sind, um den besonderen Bedingungen – starke Magnetfelder und hochintensive Hochfrequenzpulse – gerecht zu werden und die Funktion des MRT nicht zu stören. Dies verbietet z. B. die Verwendung fast aller handelsüblichen metallischen Baubestandteile.

Neben wichtigen Erkenntnissen der basalen Physik des therapeutischen Ultraschalls und seiner Gewebewechselwirkung [8, 13, 14, 15, 16, 35] hat unsere Arbeitsgruppe diese physikalischen Pro-

bleme in Zusammenarbeit mit den Firmen Siemens AG (Erlangen) und EDAP/TMS (Lyon, Frankreich) mittlerweile weitestgehend gelöst. Im Weiteren wurde in jüngster Zeit eine klinisch einsetzbare Therapieeinheit für Mammatumoren realisiert. Wir stellen in dieser Arbeit die in Heidelberg erfolgte Entwicklung und den Aufbau dieser klinisch an einem 1,5-T-Ganzkörper-MR-Tomographen einsetzbaren Ultraschalltherapieeinheit dar. Wir zeigen Experimente an verschiedenen Phantomen und Ex-vivo-Geweben und demonstrieren die In-vivo-Experimente an der Mamma von Schafen als adäquates Modell für die menschliche Mamma [36].

Ausgehend von den Tierstudien sind erfolgreiche Therapien an Fibroadenomen der Mamma [17] und erste erfolgreiche Einsätze von MRgFUS beim Mammakarzinom am Menschen erfolgt. Somit wird der Transfer von der Basisforschung, sozusagen vom Phonon, dem Ultraschalläquivalent zum Photon, über das biologische Experiment bis zum klinischen Einsatz vollzogen.

Entwicklung einer MRT-kompatiblen Ultraschalltherapieeinheit

Die Behandlung mit FUS (Focused Ultrasound Surgery) findet in einem klinischen MR-Tomographen (Siemens Vision Plus, Siemens AG, Erlangen) statt, die Therapieeinheit musste daher vollkommen MRT-kompatibel aufgebaut werden. Das bedeutet einerseits, dass die MRT-Bildgebung durch das Ultraschalltherapiegerät möglichst nicht gestört werden darf, andererseits aber auch, dass die Funktion des Therapiegerätes nicht durch das MRT beeinflusst wird.

Zunächst wurde von uns eine universell einsetzbare Behandlungseinheit als Prototyp entwickelt und aufgebaut. Herzstück der Therapieeinheit ist der sog. Ultraschallapplikator. Er erzeugt und positioniert das hochenergetische fokussierte Ultraschallfeld und koppelt es schließlich in den Körper des Patienten ein. Der entwickelte Applikator (Abb. 2) hat eine zylindrische Form und beinhaltet eine Ultraschallquelle, eine Verstellmimik zur ihrer Positionierung und eine Reihe von Sensoren, die die ordnungsgemäße Funktion des Applikators während der Therapie genau überwachen. Die Hochleistungsultraschallquelle erzeugt

einen ellipsoidförmigen Fokus mit einer Länge von 8,7 mm und einem maximalen Durchmesser von 1,1 mm. Mit ihr ist es möglich, Fokusintensitäten des Ultraschallstrahls von einigen kW/cm² zu erzeugen. Das zusammen mit der DLR (Oberpfaffenhofen) entwickelte MRT-kompatible Positioniersystem ist als Dreibein (Tripod) aufgebaut. Die hydraulisch angetriebenen Verstellelemente erlauben eine dreidimensionale Verstellung der Schallquelle mit einer Präzision von unter 1/10 mm. Für die Therapie wird dieser Applikator mittels eines Befestigungssystems an der Patientenliege des MR-Tomographen fixiert.

Alle Funktionen der Therapieanlage werden von einem Kontrollrechner mit einer speziell entwickelten Software zentral gesteuert. Weiterhin wurde eine Software entwickelt, die die genaue Planung der FUS ermöglicht [33]. Diese wurde der Behandlungsplanung in der stereotaktischen Strahlentherapie nachempfunden. So wird auf MRT-Bilddaten schichtweise das Zielvolumen segmentiert. Aus diesen Daten wird dann der Ablauf der Therapie durch Simulationsrechnungen genau bestimmt und alle physikalischen Parameter ermittelt. Während der Therapie wird dieser Behandlungsplan sukzessive abgearbeitet. Eine weitere Software wertet online die während der Therapie akquirierten MRT-Temperaturdaten aus und erleichtert so dem Therapeuten die Überwachung der Behandlung [3].

Basierend auf den Erfahrungen mit dem für den universellen Einsatz bestimmten ersten Prototypen wurde speziell für die FUS der Mamma ein weiterer, dieser Therapie speziell angepasster Applikator entwickelt. Dieser ist so konstruiert, dass die Patientin bäuchlings

auf dem Applikator liegt. Die zu behandelnde Brust wird hierbei von einer Vertiefung im Applikator aufgenommen und leicht an das Ultraschallankoppelfenster fixiert. Die übrigen Systeme der Therapieeinheit blieben unverändert, so dass zwischen dem universellen und dem Applikator zur Behandlung der Mamma gewählt werden kann. In der weiteren Entwicklung wurde die Software im Hinblick auf eine MRgFUS-Therapie der Mamma optimiert.

Fokussierter Ultraschall (FUS) in Ex-vivo-Geweben

Als Vorbereitung auf die In-vivo-Experimente an lebenden Tieren unter MRT-Kontrolle wurden umfassende Ex-vivo-Experimente an frisch entnommenen Geweben mit dem Ziel durchgeführt, die optimalen Beschallungsstrategien zur Nekrotisierung des gewünschten Zielgebietes zu ermitteln. Wichtige zu bestimmende gewebeabhängige Parameter waren z. B. die zu applizierende akustische Leistung im Fokus, die Dauer der einzelnen Ultraschallpulse und die Abkühlzeit zwischen 2 aufeinanderfolgenden USPulsen, um mögliche Überhitzungen des Gewebes zu vermeiden [1]. Zur exakten Bestimmung dieser Parameter und insbesondere als Standard zur Kalibrierung der nichtinvasiven MRT-Temperaturmessung waren präzise invasive Temperaturmessungen notwendig. Da die Temperaturmessung in Ultraschallfeldern ohne Wechselwirkung zwischen der Messsonde und dem Schallfeld nicht möglich ist, wurden hierzu spezielle Sensoren hergestellt, die diese Wechselwirkung minimieren.

Zusätzlich wurde eine schnelle Auswertelektronik zur Messung und Spei-



Abb. 2 ► An die Mamma eines Versuchstieres angekoppelter MRT-kompatibler Ultraschallapplikator. Innerhalb des zylinderförmigen Applikators ist die auf einem 3D-Positioniersystem angebrachte Ultraschallquelle sichtbar. Die Verwendung einer MRT-Oberflächenspule sorgt für eine optimale Bildqualität.

❖ Abbildung in Farbe siehe Seite 224

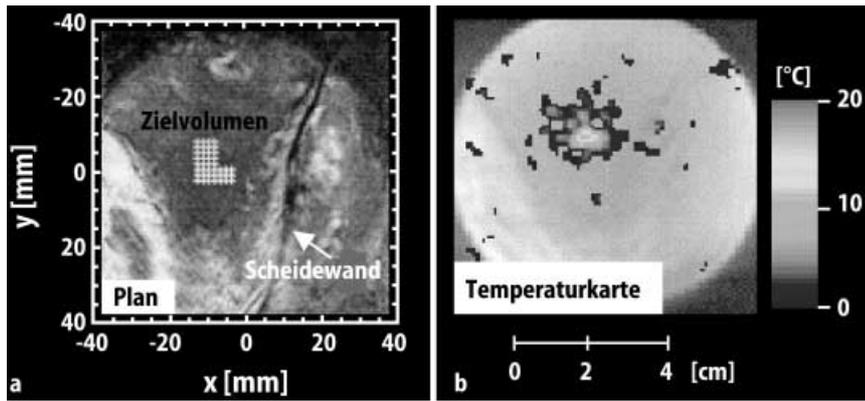


Abb. 3 ▲ a Über die MRT-Planungsaufnahme von der Mamma eines Schafes ist der L-förmige Behandlungsplan gelegt. Deutlich sind die Positionen der zur Koagulation des Zielvolumens notwendigen 41 Einzelpulse zu sehen. b Ausgehend von T1w-Temperaturbildern wird die Temperaturerhöhung berechnet und als Farbdarstellung über das MRT-Temperaturbild gelegt.

❖ Abbildung in Farbe siehe Seite 225

cherung schneller Temperaturverläufe aufgebaut, um die transiente Temperaturentwicklung im Ultraschallfokus genau aufzeichnen zu können. Für die vergleichende invasive Messung im MR-Tomographen wurden zur Ermittlung des geeigneten Sensormaterials zahlreiche Thermoelementkombinationen untersucht wie z. B. Platin/Platin-Rhodium (Pt/Pt-Rh) Kupfer/Konstantan (Cu/Cu-Ni), Chromel/Konstantan (Ni-Cr/Cu-Ni).

Die oben genannten Beschallungsparameter wurden für Ex-vivo-Muskelgewebe, für Leber und Fettgewebe vom Schwein und für die Mamma vom Schaf bestimmt. Wie aus der Theorie zu erwarten war, ergaben sich für die verschiedenen Gewebearten auch unterschiedliche Parameter, die in unserem Therapieplanungsprogramm unter zusätzlicher Berücksichtigung der Durchblutung eingearbeitet wurden.

Die Bedeutung der genauen Kenntnis dieser für die Temperaturentwicklung wichtigen Parameter sei an 2 Beispielen verdeutlicht: Beobachtet man die Temperaturentwicklung im Wärmefokus, tritt ab einem gewissen Zeitpunkt der Beschallung, der unter anderem von der Gewebeart und der Schallintensität abhängt, statt einer weiteren Erhöhung ein Absinken der Temperatur auf. Eine Erklärung hierfür ist das Auftreten von Kavitation, also kleinster Gasblasen, die den Energietransport in den Fokus des Schallfelds verhindern [14, 16]. Wird z. B. die Pausenzeit zwischen den aufeinanderfolgenden Schallpulsen beim Abscannen eines großen Zielvolumens zu kurz ge-

wählt, kommt es zu einer irregulären Ausbildung der Nekrosenzone, diese wächst allmählich in Richtung Schallquelle und verhindert u. U. eine lückenlose Zerstörung des Zielvolumens. Hieraus wird deutlich, dass nur durch die Kenntnis der Ultraschalleigenschaften der behandelten Gewebe und einer exakten Ultraschalldosimetrie ein gutes Behandlungsergebnis bei der FUS-Therapie zu erwarten ist.

FUS in In-vivo-Experimenten

Mit den gewonnenen Daten als Ausgangsbasis wurden tierexperimentelle In-vivo-Studien an Ratten, Kaninchen und Schafen unter verschiedenen Fragestellungen durchgeführt, von der rein physikalischen Machbarkeit und biologischen Verträglichkeit der Ultraschalltherapie im MRT bis hin zu Fragen der Tiermodelle, die in den Größenverhältnissen dem Menschen entsprechen [15, 36, 37].

Magnetresonanzgesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) am Schafseuter

Das von uns verwendete zentrale Tiermodell war die Mamma von Schafen in vivo (Gewicht 60–80 kg), weil sie als Modell für die postmenopausale humane weibliche Brust geeignet ist. Jedes Schaf wurde 2-mal im Abstand von 4 Wochen behandelt. Nach der 2. Sitzung wurden die Tiere getötet und das Organ entnommen. Dadurch konnten Früh- und Späteffekte der Behandlung auf das Gewebe untersucht werden [36].

Für die Behandlung mit dem universellen Ultraschallapplikator im 1,5-T-MR-Tomographen wurden die anästhesierten Tiere auf der Patientenliege des MRT seitlich oder auf dem Rücken liegend positioniert. Die Ankopplung des Applikators erfolgte mit konventionellem Ultraschallgel, wobei Luftblasen zwischen der epilierten Haut des Euters und der Ankoppelfolie vermieden wurden (Abb. 2). Nach der Positionierung des Tieres wurden T2-gewichtete MR-Bilder (Repetitionszeit TR=4500 ms, Schichtdicke TH=3 mm) senkrecht zur Schallausbreitungsrichtung vom Euter des Schafes akquiriert. Auf diesen Bildern wurde mit Hilfe unseres Therapieplanungsprogramms [33] das Zielvolumen definiert. Das Programm berechnete hieraus die notwendigen Behandlungsparameter, wie z. B. die Anzahl und die Ultraschallintensität der einzelnen Ultraschallpulse, die notwendig sind, um das Zielvolumen komplett zu nekrotisieren. Abbildung 3 zeigt einen solchen Behandlungsplan mit den einzelnen Wärmefoki. In allen Versuchen am Schafseuter wurde ein L-förmiges Zielgebiet variabler Größe gewählt, um später die Zielvolumenplanung leichter mit dem Ergebnis der histologischen Auswertung vergleichen zu können.

Nach Erstellung des Therapieplanes wurden das Ziel systematisch abgescannt und die geplanten sukzessiven Einzelbeschallungen appliziert. Hierzu waren je nach Größe des gewählten Zielgebiets zwischen 30 und 128 (Median 102) einzelne Beschallungen mit einer mittleren akustischen Leistung von 31,5 W notwendig. Die Beschallungszeit betrug pro Einzelfokus 9 s bei einer Pausenzeit von 20–50 s zwischen den einzelnen Pulsen, um thermische Akkumulationseffekte zu verhindern.

Temperatursensitive T1-gewichtete Saturation-Recovery-TurboFLASH (SRTF-)MR-Bilder [3, 15, 37] (TR=10,2 ms, sichtbares Feld FOV=200×200 mm²–300×300 mm²) wurden während jeder Einzelbeschallung gestartet, um den exakten Fokuspunkt zu bestimmen und das Temperaturmaximum direkt nach Ende jeder Beschallung zu ermitteln. Diese Bilder wurden von unserer Überwachungssoftware online ausgewertet, indem die temperaturbedingte Signalabnahme in Bezug auf ein ohne Wärmeapplikation akquiriertes Referenzbild ermittelt wurde. Mit Hilfe einer gewebe-

spezifischen Kalibrierkurve wurde hieraus die Temperaturänderung für jeden Pixel des Bildes berechnet und in einer Temperaturkarte farbig dargestellt (Abb. 3). Aus den so gewonnenen Daten konnten Temperaturen im Schallfokus von bis zu 80°C ermittelt werden.

Nach Therapieende war regelmäßig die behandelte Region von einer unscharf begrenzten hyperintensiven Region im T2w-Bild überlagert, was die Ausbildung eines Ödems anzeigt. Auf T1-gewichteten Bildern nach Kontrastmittelgabe (Prohance, Byk Gulden, Konstanz 0,5 mg/kg KG) war das Ziel als hypointenses, scharf abgegrenztes Gebiet mit hyperintenser Randzone deutlich sichtbar (Abb. 4) [36].

Histologie des MRgFUS-therapierten Schafseuters

Nach der 2. Therapiesitzung (4 Wochen nach der 1.) wurden die Organe entnommen und in 4%igem Formaldehyd fixiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Schnitführung parallel zu den MR-Aufnahmeschichten, d. h. senkrecht zur Schallausbreitungsrichtung, verlief. Die histologische Präparation wurden von einem erfahrenen Pathologen durchgeführt.

Die Auswertung ergab das Vorhandensein von Ödemen im Bereich der Zielregion bei allen Tieren. Neben ödematösen Schwellungen waren Hyperämien und milde lymphoplasmazelluläre Infiltrationen des Stromas als Hinweise für eine beginnende Entzündungsreaktion zu erkennen.

Vier Wochen nach der 1. Behandlung stellten sich die chronischen Läsionen makroskopisch als scharf abgegrenzte, weißliche Gebiete mit harter Konsistenz dar. Es konnten histologisch Koagulationsnekrosen sowohl in Drüsen- als auch in Fettgewebe gefunden werden. Diese Nekrosen waren konfluent, scharf abgegrenzt und homogen. Die Induktion von Fibrosen als finale Restitution des Strumas war erkennbar. Die geplante L-Form war dann exakt zu erkennen, wenn es uns gelungen war, den pathologischen Schnitt genau senkrecht zur Schallausbreitung zu führen. Ansonsten waren die entsprechenden Projektionen dieser Form sichtbar.

Nebeneffekte der Tierexperimente

Die Behandlung wurde von allen Versuchstieren gut toleriert [36]. Es konnten keine unerwünschten Späteneffekte beobachtet werden. Schwache akute Nebeneffekte im Behandlungsgebiet sind in 4 von 15 Therapiesitzungen nach Beendigung der Behandlung aufgetreten. Ein Tier wies eine leichte Rötung der Haut auf. Walnussgroße, subkutane Schwellungen konnten an 2 Tieren direkt nach Therapieschluss ertastet werden. Die darüber liegende Haut verblieb normal. Die Schwellungen verschwanden spätestens 6 Tage nach der Beschallung. Ein Tier wies Druckmarken von der Positionierung auf, die wahrscheinlich von der aufliegenden MRT-Spule herrührten. Nach 4 Wochen waren in keinem Fall Nach- oder Nebenwirkungen an der Haut zu erkennen.

Klinische Therapie mit MRgFUS an Mammatumoren

Weltweit zum 1. Mal am Menschen wurde MRgFUS an Patientinnen mit Fibroadenomen der Mamma klinisch über-

prüft [17]. Nach histologischer Sicherung wurden diese Patientinnen mit kernspin-gesteuerter Ultraschalltherapie behandelt. In allen Fällen waren die typischen Signalauslösungen im Post-Kontrast-Bild zum Zeichen der Nekroseinduktion zu erkennen. Nach einem Follow-up von bis zu 3 Jahren (Minimum ein Jahr) führte die Behandlung in 80% der Fälle zur kompletten Remission. Die MRgFUS-Therapie wurde ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt. Außer milden lokalen, akut auftretenden Schmerzen während der Beschallung an der Haut traten keine weiteren Nebenwirkungen auf. In allen Fällen, auch in solchen, bei denen der Tumor direkt an die Haut heranreichte, waren keine Hautkomplikationen zu verzeichnen. Klinisch sind die Tumoren durchweg kleiner und weicher geworden. Die behandelten Patientinnen empfanden die Knoten subjektiv durchweg als weniger störend.

Nachdem die tierexperimentellen Studien und die Ergebnisse der Fibroadenomtherapie positiv ausgefallen waren, wurden parallel Phase-I/II-Studien am Brigham and Women's Hospital in Boston, MA, am MDACC in Houston, TX, und in Heidelberg als präoperative

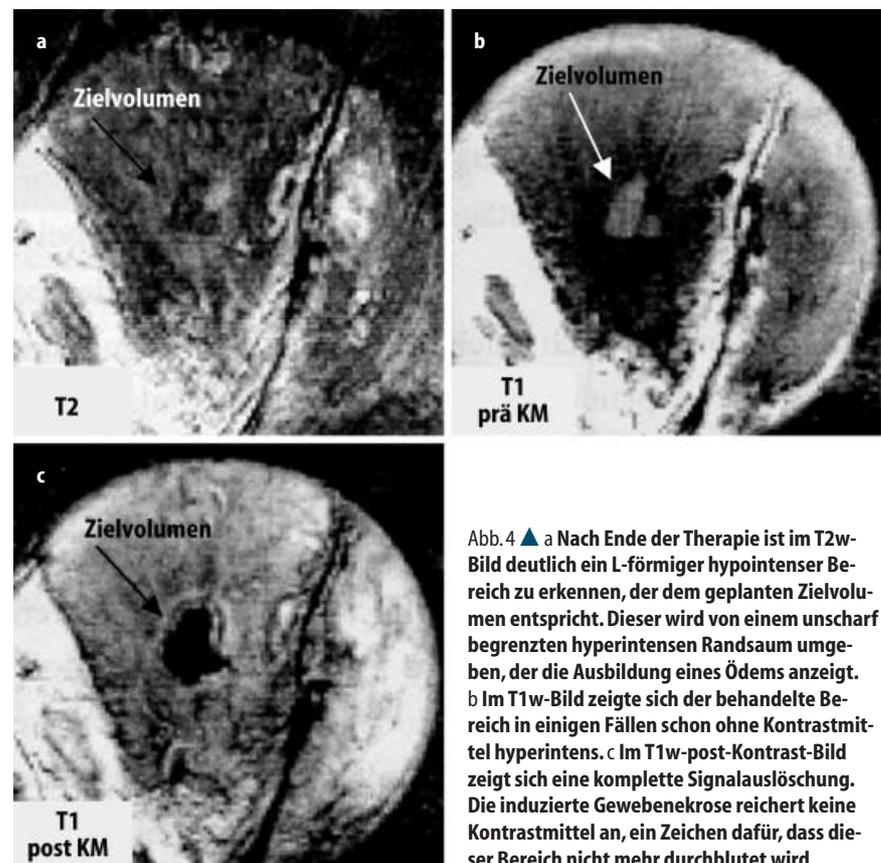


Abb. 4 ▲ a Nach Ende der Therapie ist im T2w-Bild deutlich ein L-förmiger hypointensiver Bereich zu erkennen, der dem geplanten Zielvolumen entspricht. Dieser wird von einem unscharf begrenzten hyperintensiven Randsaum umgeben, der die Ausbildung eines Ödems anzeigt. b Im T1w-Bild zeigte sich der behandelte Bereich in einigen Fällen schon ohne Kontrastmittel hyperintens. c Im T1w-post-Kontrast-Bild zeigt sich eine komplette Signalauslöschung. Die induzierte Gewebenekrose reichert keine Kontrastmittel an, ein Zeichen dafür, dass dieser Bereich nicht mehr durchblutet wird

Therapie und vor weiterer adjuvanter Therapie wie Strahlentherapie und Hormon-/Chemotherapie bei Mammakarzinom eröffnet. Die ersten 3 Patientinnen, 2 in den USA und eine in Heidelberg, sind Ende 2000 erfolgreich und ohne jede Nebenwirkung behandelt worden. Allerdings ist es aufgrund der zu kleinen Zahl noch zu früh, um gesicherte Aussagen zur klinischen Effektivität dieser neuen Therapieform am Mammakarzinom zu treffen.

Diskussion

In dieser Arbeit belegen wir mit unserer eigenen Entwicklung von den physikalischen Grundlagen über den Tierversuch bis hin zum ersten klinischen Einsatz, dass die MRT-gestützte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) eine Option im Sinne einer nichtinvasiven Chirurgie beim Mammakarzinom darstellen kann.

Wir konnten in dieser Arbeit anhand von experimentellen Ergebnissen im Tierversuch, Ergebnissen an Fibroadenomen und anhand der praktisch weltweit erstmaligen Therapie eines Mammakarzinoms mit MRgFUS am Menschen gleichzeitig mit den Arbeitsgruppen am MD Anderson Cancer Center in Houston bzw. an der Harvard University, Boston zeigen, dass die Therapie am Menschen sicher durchführbar ist.

Ob und in welcher Weise – adjuvant, neoadjuvant oder palliativ – der klinische Einsatz dieses experimentellen Verfahrens sinnvoll sein wird, kann mit dem jetzigen Kenntnisstand noch nicht entschieden werden und muss in laufenden und künftigen klinischen Studien untersucht werden.

Die Kombination von fokussiertem Ultraschall und Kernspintomographie ist deshalb so vorteilhaft, weil die Kernspintomographie bei der Therapie mit MRgFUS sowohl die anatomische Bildgebung als Plattform zur Behandlungsplanung liefert, als auch durch die temperatursensitiven Kernspinsequenzen das Monitoringverfahren bildet. Der Ablauf der Therapie kann somit nach folgendem Muster ablaufen: Ein gegebenes makroskopisches Tumolvolumen wird auf den Kernspinbildern segmentiert, worauf ein Behandlungsplan errechnet wird. Um den Tumor komplett zu erfassen, wird der Fokus zeilenweise

über das gesamte Tumorgebiet in einem Rasterverfahren. Während jeder Fokusapplikation werden mittels schneller Temperaturbildgebung die Fokusslage und die Temperaturverteilung gemessen und ggf. die Lokalisation des Behandlungsfokus oder die Behandlungsintensität korrigiert. Schließlich können die Gewebeeränderungen direkt während der Therapie oder nach Ende der Therapiesitzung mittels T1- und T2-gewichteter Bildgebung kontrolliert werden. T1-post-Kontrast-Bilder zeigen typischerweise eine Signalauslöschung im therapierten Bereich aufgrund des Durchblutungsstops, während die T2-Wichtung eine Signalverstärkung im Umgebungsgewebe, einem Ödem entsprechend, erkennen lässt.

Nebenwirkungen der Therapie mit MRgFUS waren bislang sowohl im Tierversuch als auch bei Patientinnen minimal. Der Hauptpunkt, an dem im Moment gearbeitet wird, gilt der Verkürzung der Therapiezeit, die mit bis zu 3 h (davon 1,5 h reine Therapie) pro Gesamtsitzung einschließlich Planungsaufnahmen und MR-Untersuchung nach Behandlungsende noch zu lang ist. Theoretisch ist das Problem gelöst, entweder durch Anwendung elektronischer Ultraschallfokussierung (Phased-array-Technik [7, 26]) oder durch den Einsatz von speziellen Zerstreuungslinsen, die den Fokus vergrößern [9]. Damit wird bereits heute im Labor eine Reduktion der Therapiedauer auf 1/4–1/10 der jetzigen Dauer erreicht. Dies bedeutet, dass die Therapie auch sehr großer Läsionen von mehr als 5 cm Durchmesser in sehr kurzer Zeit realisiert werden kann. Dadurch könnte die paradoxe Situation entstehen, dass die MR-gestützte Therapieplanung, die Bildgebung und das Temperaturmonitoring während der Therapie zum bedeutenderen Zeitfaktor als die eigentliche Therapie selbst wird.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist der optimale radiologische Überwachungsmodus der Therapie. Während der Einsatz des Temperaturmonitorings durch Ultraschall und CT möglicherweise in der Zukunft praktikabel erscheint [21], ist noch nicht entschieden, ob auf T1 basierende MR-Verfahren oder Chemical-shift-Verfahren (proton resonance frequency, PRF) für MRgFUS vorteilhaft sind [19, 23, 24, 32]. Möglicherweise ist hier eine organspezifische Wahl sinnvoll.

Gegenüber anderen Verfahren wie der MR-geführten laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) [21, 34, 39], der Radiofrequenzablation (RF) und der Mikrowellenablation, ebenso gegenüber der Seed-Implantation und der Kryotherapie hat die MRgFUS einige theoretische und praktische Vorteile. MRgFUS ist völlig nicht-invasiv, weil kein Instrument in den Körper eingebracht werden muss. Das heißt, die Integrität sämtlicher anatomischer Kompartimente bleibt intakt, was sowohl für die Wundheilung, die Infektionsgefahr, die Narbenbildung, aber auch für die Prävention einer potenziellen Tumorzellverschleppung vorteilhaft sein sollte. Der fokussierte Ultraschallstrahl kann leicht durch die Haut eingekoppelt werden. Im Gegensatz zu interstitiellen Therapien ist der Ultraschallfokus dadurch leicht verschiebbar, ohne dass z. B. eine Faser neu in das Gewebe eingestochen werden muss. Somit kann hoch flexibel auf die MRT-Bildinformationen beim Therapiemonitoring reagiert werden. Schließlich ist mit der MRgFUS nur eine sehr geringe körperliche Belastung verbunden. Die Therapie mit einer kompletten Tumordstruktion an Fibroadenomen und am Karzinom der Mamma kann ohne Narkose oder Anästhesie durchgeführt werden.

Die medizinische Rationale, MRgFUS beim Mammakarzinom einzusetzen, resultiert sowohl aus den intrinsischen, noninvasiven Eigenschaften des Verfahrens selbst als auch daraus, dass heute u. a. aufgrund des mammographischen Screenings immer mehr Patientinnen mit kleinen Mammakarzinomen (<2 cm und oft <1 cm) diagnostiziert werden. Die chirurgische brusterhaltende Resektion in Kombination mit Nachbestrahlung der Restbrust und anderen adjuvanten Verfahren wie der Chemo- und/oder der Hormontherapie ist hierbei das gut etablierte und erfolgreiche Verfahren der therapeutischen Wahl. Hiermit werden Langzeiterfolge in der Größenordnung von 80% erreicht [29].

Allerdings besteht demzufolge auch hier noch ein Spielraum für Verbesserungen bei der onkologischen Prognose. Auch stellt die konventionelle brusterhaltende Operation keinen großen Eingriff dar, sie ist aber doch invasiv und führt bei manchen Patientinnen zu kos-

metisch unbefriedigenden Ergebnissen. Fokussierter Ultraschall kann unter kernspintomographischer Online-Kontrolle das Tumorgebiet thermisch abblenden. Sollte auch nur eine marginale Verbesserung in der Lokalkontrolle gegenüber dem Standardverfahren, beispielsweise als zusätzliche Therapie erreicht werden, könnte dies eine wichtige Neuerung bei der Therapie des Mammakarzinoms darstellen, insbesondere wenn man z. B. die Ansätze mit neoadjuvanter Chemotherapie vergleicht.

Bei bestimmten Patientengruppen, die aus medizinischen oder anderen Gründen nicht mehr operiert werden können oder sich keiner Operation unterziehen wollen, könnte MRgFUS als Ersatz für die eigentlich notwendige Operation in Frage kommen. Ein solcher Ansatz erscheint auch für die Palliativsituation sinnvoll.

Naturgemäß wird sich die klinische Rolle des neuen Verfahrens erst nach Auswertung prospektiver Studien in einigen Jahren beurteilen lassen.

Danksagung. Die Autoren danken den Firmen Siemens Medizintechnik, Erlangen, und EDAP/TMS, Lyon, Frankreich, insbesondere Frau Dr. Collette Charbonnier, für die exzellente Kooperation und die technische Unterstützung. Die Studien wurden gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Hu 798/1-1, 1-2, 1-3) und die Forschungskommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Danke auch an Frau Dr. Nektaria Simiantonaki vom Pathologischen Institut der Universität Mainz für die histologische Präparation und Auswertung der Schafversuche.

Literatur

1. Billard BE, Hynynen K, Roemer RB (1990) Effects of physical parameters on high temperature ultrasound hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 16:409–420
2. Boetes C, Roel D, Holland R, Barentz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH (1995) Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197: 743–747
3. Bohris C, Schreiber WG, Jenne J, Rastert R, Spoo J, Simiantonakis J, Huber P, Brix, G et al. (1999) Quantitative MR temperature monitoring of high intensity focused ultrasound therapy. *Magn Reson Imaging* 17: 603–610
4. Cain CA, Umemura S (1986) Concentric-Ring and Sector-Vortex Phased-Array Applicators for Ultrasound Hyperthermia. *IEEE Ultrasonics Symp Proc* 5:542–551
5. Chung AH, Hynynen K, Colucci V, Oshio K, Cline HE, Jolesz FA (1996) Optimization of spoiled gradient-echo phase imaging for in vivo localization of a focused ultrasound beam. *Magn Reson Med* 36: 745–752
6. Cline HE, Schenck JF, Watkins RD, Hynynen K, Jolesz FA (1993) Magnetic Resonance-guided Thermal Surgery. *Magn Reson Med* 30: 98–106
7. Daum DR, Smith NB, King R, Hynynen-K (1999) In vivo demonstration of noninvasive thermal ultrasound surgery of the liver and kidney using an ultrasonic phased array. *Ultrasound Med Biol* 25: 1087–1098
8. Debus J, Spoo J, Jenne J, Huber P, Peschke P (1999) Sonochemically induced radicals generated by pulsed high-energy ultrasound in vitro and in vivo. *Ultrasound Med Biol* 25: 301–306
9. Fjeld T, Sorrentino V, Cline HE, Hynynen K (1998) Design and experimental verification of thin acoustic lenses for the coagulation of large tissue volumes. *Phys Med Biol* 1998: 2341–2354
10. Gelet A, Chapelon JY, Pangaud C, Lasne Y (1999) Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy (HIFU): Preliminary results after 113 procedures in 50 patients. *J Urol* 161:156–162
11. Harms SE, Fleming DP, Hesley KL et al. (1993) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance. Clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 187: 493–501
12. Hill CR, ter Haar GR (1995) Review article: high intensity focused ultrasound-potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 68:1296–1303
13. Huber P, Debus J, Jenne J, Jöchle K, Kaick G van, Lorenz WJ, Wannenmacher M (1996) Therapeutischer Ultraschall in der Tumorthherapie: Grundlagen, Anwendung und neue Entwicklungen. *Radiologe* 36: 64–71
14. Huber P, Stepanow B, Debus J, Jöchle K, Jenne J, Werner A, van Kaick G, Lorenz WJ (1994) Temperature monitoring of focused ultrasound therapy by MRI, 1825–1828. In: *IEEE 1994 Ultrasonics Symp Proc*
15. Huber P, Peschke P, Brix G, Hahn E W, Lorenz A, Tiefenbacher U, Wannenmacher M, Debus J (1999) Synergistic interaction of ultrasonic shockwaves and hyperthermia in the Dunning prostate tumor R3327-AT1. *Int J Cancer* 82: 84–91
16. Huber P, Debus J, Jöchle K, Simiantonakis I, Jenne J, Rastert R, Spoo J, Lorenz WJ, Wannenmacher M (1999) Control of cavitation activity by different shockwave pulsing regimes. *Phys Med Biol* 44: 1427–1437
17. Hynynen K, Pomroy O, Smith D, Huber PE, McDannold N, Kettenbach J, Baum J, Singer S, Jolesz F (2001) MRI guided focused ultrasound surgery (FUS) of fibroadenoma of the breast. *Radiology* (in press)
18. Hynynen K, Darkanzali A, Unger E, Schenck JF (1993) MRI-guided Non-invasive Ultrasound Surgery. *Med Phys* 20:107–115
19. Hynynen K, McDannold N, Mulkern RV, Jolesz FA (2000) Temperature Monitoring in Fat. *Magn Reson Med* 43: 901–904
20. Jenne J, Bahner M, Spoo J, Huber P, Rastert R, Simiantonakis I, Lorenz WJ, Debus J (1997) CT On-Line Monitoring of HIFU Therapy. *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings* 2:1377–1380
21. Kahn T, Harth T, Kiwit JC, Schwarzmaier HJ, Wald C, Mödder U (1998) In vivo MRI thermometry using a phase-sensitive sequence: preliminary experience during MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *J Magn Reson* 8:160–164
22. Kuhl CK (2000) MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 10: 46–58
23. Kuroda K, Chung A, Hynynen K, Jolesz FA (1998) Calibration of water proton chemical shift with temperature for non-invasive temperature imaging during focused ultrasound surgery. *J Mag Reson* 8:175–181
24. Kuroda K, Oshio K, Mulkern RV, et al. (2000) Temperature mapping using water proton thermal shift: self-referenced method with echo planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 43:220–225
25. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1999) Cancer statistics CA Cancer J Clin 49:8–31
26. Lee RJ, Buchanan M, Kleine-LJ, Hynynen K (1999) Arrays of multielement ultrasound applicators for interstitial hyperthermia. *IEEE Trans Biomed Eng* 46: 880–890
27. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M (1995) Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 15: 3346–3351
28. Mc Dannold NJ, Jolesz FA, Hynynen KH (1999) Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal build up in vivo. *Radiology* 211: 419–426
29. Morrow M, Harris JR, (2000) Local management of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne LK (eds.) *Diseases of the breast*, 2nd edn., Lippincott, p 515–560

30. Mumtaz H, Hall-Craggs M A, Davidson T, Walmley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I (1997) Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR* 169: 417–424
31. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A, et al. (1996) Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology* 200: 651–658
32. Peters RD, Henkelman RM (2000) Proton-resonance frequency shift MR thermometry is affected by changes in the electrical conductivity of tissue. *Magn Reson Med* 43: 104–120
33. Rastert R, Jenne J, Simiantonakis I, et al. (1997) Entwicklung eines Programms zur Simulation der Anwendung von therapeutischem Ultraschall in der Tumorthherapie. In: Schmidt R (Hrsg) *Medizinische Physik*, S 301–302
34. Rattner DW (1999) Future directions in innovative minimally invasive surgery. *Lancet* 353:SI12–5
35. Schätzle U, Reuner T, Jenne J, Heilingbrunner A (1998) Quality assurance tools for therapeutic ultrasound. *Ultrasonics* 36:679–682
36. Simiantonakis J, Spoo J, Jenne J, Rastert R, Bohris C, Debus J, Huber PE (2001) MRI-guided focused ultrasound surgery of the sheep breast in vivo: feasibility study for a therapy system dedicated for the human breast. *Radiology* (submitted)
37. Stepanov B, Huber P, Brix G, Jenne J, Debus J, Lorenz WJ: Fast MR imaging temperature monitoring: Application in focused ultrasound therapy of malignant tissues in vivo. *Proc SMR 3rd Mtg* 2:1172
38. Ter Haar G (1995) Ultrasound focal beam surgery. *Ultrasound Med Biol* 21:1089–1100
39. Vogl T, Mack MG, Roggan A, et al. (1998) Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. *Radiology* 209:381–385

W. Schmidt, A. Kurjak
Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe

Stuttgart, New York: Thieme, 2000. 410 S., 579 Abb., 90 Tab., (ISBN 3-13-117621-0/696), geb., DM 289,-

Dem klinisch tätigen Gynäkologen und Geburtshelfer ist die transvaginale und transabdominale Ultraschalldiagnostik zu einem unverzichtbaren Hilfsmittel in der Bewältigung einer Vielzahl von alltäglichen Fragestellungen geworden. Der ergänzende Einsatz der Farbdopplersonographie erschließt neue Perspektiven, so etwa in der Diagnostikbeurteilung gynäkologischer Tumore, der Abschätzung des Gestoserisikos für die schwangere Patientin, der Beurteilung des fetalen Kreislaufsystems oder in der speziellen Diagnostik kongenitaler Herzerkrankungen.

Das vorliegende Buch bietet umfassende Informationen zur Anwendung der Dopplersonographie in den drei Schwerpunktbereichen Infertilitätsdiagnostik und Reproduktionsmedizin, Pränatal- und Geburtsmedizin sowie Gynäkologie. Ein eigenständiges Kapitel ist der Erläuterung technischer und physikalischer Grundlagen mit Empfehlungen zu den vielfach diskutierten Sicherheitsaspekten dieser Methode gewidmet.

Das Buch wurde unter Mitwirkung zahlreicher renommierter Autoren und Experten des jeweiligen Schwerpunktbereiches gestaltet. Es richtet sich an interessierte Fachkolleginnen und -kollegen als Nachschlagewerk und Ergänzung zur klinischen Anwendung. Relevante Informationen werden in übersichtlicher und verständlicher Wei-

se präsentiert, die auch dem noch weniger Erfahrenen zugänglich sind. Zahlreiche praktische Hinweise und integrierte Normkurven unterstützen dieses Anliegen. Das Verständnis der Textes wird zusätzlich durch informative Abbildungen sowie ein umfangreiches, sorgfältig ausgewähltes sonographisches Bildmaterial erschlossen. Die getroffenen Kernaussagen werden unter Einbeziehung und Diskussion wissenschaftlicher Daten und Studienergebnisse belegt. Hervorzuheben ist auch eine sehr ausführliche Literaturübersicht.

Besonderer Wert wurde auf eine didaktisch durchdachte Darstellung gelegt: Die einzelnen Kapitel sind klar und einheitlich strukturiert, eine farbliche Markierung im Randbereich erleichtert die Zuordnung zum jeweiligen Schwerpunktthema. Die Fülle an Informationen wird durch Tabellen, Zusammenfassungen und Schlussfolgerungen übersichtlich und eine schnelle Orientierung ermöglichend präsentiert.

Das vorliegende Buch vermittelt in sehr anschaulicher Weise den effizienten und adäquaten Einsatz der Farbdopplersonographie in den verschiedenen Teilbereichen der Gynäkologie und Geburtshilfe. Es empfiehlt sich sowohl für den Gebrauch im klinischen Alltag als auch als Nachschlagewerk für spezielle Fragestellungen.

A. Geipel (Lübeck)