

Magnetisk Resonans billedannelse i stråleterapien

Af Søren Haack, Indkøb & Medicoteknik, Region Midtjylland. I samarbejde med Onkologisk Afdeling & Røntgen & Skanning, Aarhus Universitetshospital

I 1984 blev den første magnetisk resonans (MR) scanner i Danmark installeret, doneret af Simon Spies. I dag er MR-scanneren et uundværligt diagnostisk apparatur på hospitalerne indenfor et utal af undersøgelser og sygdomme.

Magneter og brintkerner

MR-scanningen udnytter, at brintkerner (protoner) opfører sig som små magneter. Når de anbringes i et magnetfelt, så vil der være en svag ensretning af disse. Jo kraftigere magnetfeltet er, desto større bliver den samlede ensretning. Det kraftige, statiske magnetfelt skabes ved hjælp af superledende magnetpoler. Kliniske MR-scannere har typisk et felt på 1,5 Tesla eller 3,0 Tesla. De små protonmagneter har en egenrotation omkring magnet-aksen. På grund af kvantefysikken kan denne akse ikke være nøjagtigt parallel med magnetfeltet, og den vil derfor udføre en roterende bevægelse omkring feltretningen, akkurat ligesom en snurretop, der står skævt i Jordens tyngdefelt (præcession). Hastigheden eller frekvensen for denne rotationsbevægelse er proportional med det magnetfelt, som brintkernen oplever¹

Under MR-scanningen "skubbes" der til brintkerne med den virkning, at ensretningen bliver reduceret. Dette gøres med pulser af radiobølger, hvis frekvens er i resonans med brintkernes rotation omkring magnetfeltretningen. Efter påvirkningen med radiobølgepulser vil samlingen af brintkerner søge tilbage mod den oprindelige ensretning langs det statiske magnetfelt. Under denne relaxationsproces vil der blive udsendt radiobølger fra kroppen, og det er disse små signaler, der danner grundlag for MR-billederne. Hvor hurtigt relaxationen foregår afhænger af, hvilken vævsstruktur brintatomerne befinder sig i. Det er denne forskel i relaxations tid for forskellige vævstyper, der giver den gode kontrast mellem vævstyper i MR-billederne. Under udlæsningen af MR-signalet påtrykkes yderligere magnetfelter, der varierer lineært som funktion af position – disse magnetfelter kaldes *gradienterne*. Der skabes dermed en sammenhæng mellem brintkernes rotationsbevægelse og positionen, hvorved billederne kan beregnes.

Implementering af MR i stråleterapien

Netop bløddelskontrasten har gjort MR-scanneren essentiel i forbindelse med kræftdiagnostik og opfølgning på behandling. MR-scannerens mange kontrastmuligheder gør det muligt at adskille tumoren fra det normale, raske væv. Muligheden for tydeligt at kunne omkranse tumorer har gjort, at MR-scannere i dag placeres på kræftafdelingerne og anvendes til optagelse af MR-billeder målrettet planlægning af efterfølgende stråleterapi, se figur 1.



Figur 1. MR-scanner dedikeret til MR-scanninger anvendt til planlægning af stråleterapi (øverst) og eksempel på spolesetup i forbindelse med MR-scanning af patienter fikseret i plastikform til hovedet (nederst).



Figur 2. CT-scanning (øverst) og MR-scanning (nederst) af patient med prostatakraft.

¹Denne klassiske beskrivelse er strengt taget ikke korrekt, men meget nyttig for programmering af MR-scanneren.

I figur 2 ses et eksempel på en CT-scanning og en MR-scanning af den samme patient med prostatakræft. Her ses tydeligt den store bløddelskontrast på MR-billedet, der bl.a. gør det muligt lettere at identificere prostata sammenlignet med CT-billedet. Dette kan muliggøre reducere af det volumen, der skal modtage høj stråledosis til behandling, og dermed også reducere stråledosis til det omkringliggende raske væv og dermed begrænse følgeskader fra behandlingen.

Det er dog ikke uden udfordringer at implementere MR-scanneren i stråleterapiens arbejdsgang. MR-scannerens kraftige magnetfelt begrænser hvilket udstyr, der kan anvendes sammen med MR-scanneren. Da der ved beregning af MR-billederne antages en sammenhæng mellem frekvens og position, så afhænger den geometriske nøjagtighed i MR-billederne af et homogent statisk magnetfelt og lineære gradienter. Hvis dette ikke er tilfældet, så kan man ikke stole på placeringen af tumor og omkringliggende organer i billederne, hvilket jo er essentielt for planlægning af strålebehandling. Det gælder også, hvis patienterne har indopereret metal i kroppen af den ene eller anden art – fx kunstige hofte af titanium. Metallet i kroppen vil "forstyrre" magnetfeltet og skabe store fejl i billedet, så som manglende signal og fejlplacering af pixels i billedet.

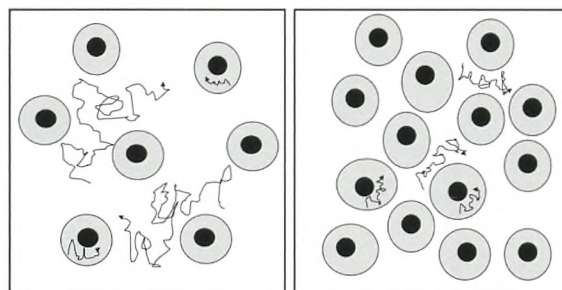
En MR-optagelse tager adskillige minutter, og det er væsentligt, at patienten ligger stille under hele optagelsen, da der ellers kommer fejl, hvorved man ikke længere kan stole på geometrien i billederne. Dernæst kommer tilpasning til patient-immobiliseringsdevices anvendt indenfor stråleterapien, fx masker anvendt til fiksering af patienter, der skal behandles for hovedhalskræft, figur 1 (nederst). Da MR-scannere målrettet stråleterapien er et lille nicheområde for producenterne, så må man anvende de spoleløsninger producenterne anvender til standard kliniske undersøgelser. Dette kan til tider være en udfordring, hvor stråleterapiafdelingerne må "opfinde" egne løsninger.

I forbindelse med arbejdsgangen for planlægning af ekstern strålebehandling er MR-scanneren blevet endnu et led i kæden, da en CT-scanning stadig er nødvendig. CT-scanningen anvendes til beregning af dæmpningen af fotonerne fra acceleratoren gennem vævet, så man med stor nøjagtighed kender den faktisk leverede dosis til både tumor og raske væv. MR-billederne bliver så efterfølgende i planlægningsprogrammet sammenholdt med CT-billederne. Et fremtidigt mål er selvfølgelig at kunne beregne dæmpningen baseret på MR-billeder således at CT-scanningen kan tages ud af arbejdsgangen. Dette vil også eliminere usikkerheden i billedregistreringen med CT-billederne.

Funktionel billeddannelse

Gråtoneværdierne i almindelige MR-billeder er relative værdier. Dvs. de varierer fra undersøgelse til undersøgelse og fra patient til patient, og afhænger af MR-scannerens personspecifikke kalibrering og forstærkning. Gråtoneværdierne kan ikke anvendes til sammenligning mellem to scanninger eller patienter. Der findes dog MR-teknikker, der kan kvantificere fysiologiske egenskaber som vævstruktur (diffusionsvægtet MRI) og

blodtilstrømning (dynamisk kontrastbaseret MRI). Ved diffusionsvægtet MRI kan brintatomernes vandring i vævet måles og visualiseres, som vist i figur 5 (øverst). Her ses et diffusionsvægtet MR-billede (farver) overlejret et anatomisk gråtonebillede. Farverne viser, hvor der er stærkt begrænset diffusion svarende til tumoren. Dette skyldes, at vævsstrukturen i tumoren er anderledes end i normalt væv. Dette er illustreret i figur 3, hvor der vises væv med lav celletæthed (figur 3 t.v.), der tillader højere grad af diffusion sammenlignet med væv med høj celletæthed (figur 3 t.h.), hvor diffusionen er stærkt begrænset.



Figur 3. Illustration af diffusion i væv med lav celletæthed (a), der tillader højere grad af diffusion end væv med høj celletæthed (b), hvor diffusionen er yderligere begrænset.

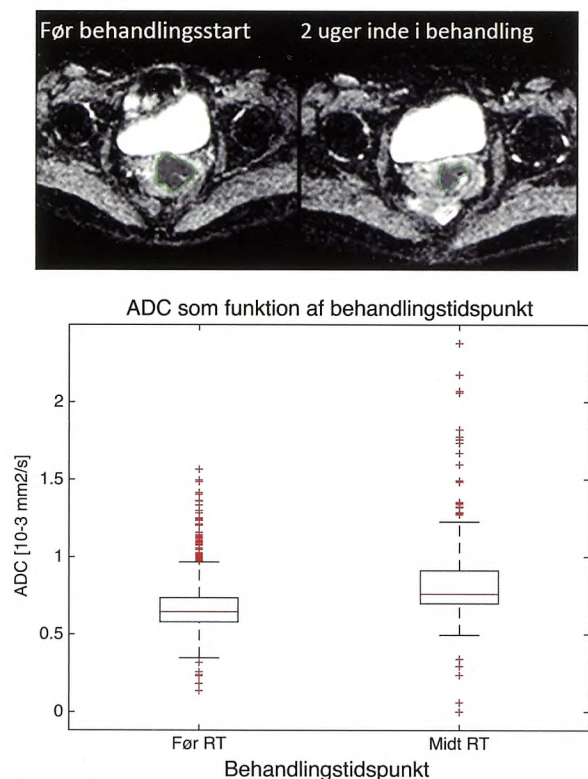
Ved at optage billeder med forskellig følsomhed for diffusion – for MR defineret ved b -værdien – kan vævets diffusionskoefficient beregnes; den såkaldte ADC-værdi. Denne beregnes ved hjælp af signalintensiteterne, S , for hver voxel (3d pixel) optaget ved forskellige diffusionsfølsomheder eller b -værdier.

$$S(b) = S_0 e^{-b \cdot ADC} \quad (1)$$

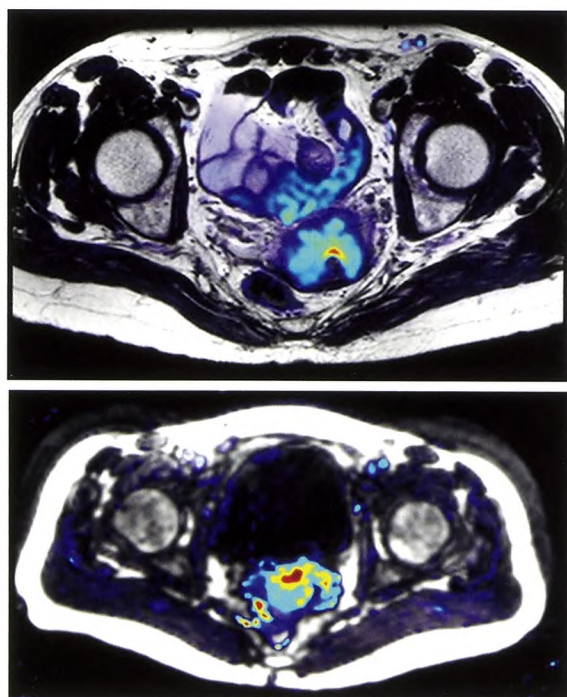
ADC-værdien er et kvantitativt udtryk for diffusionen i vævet og reflekterer derfor den cellulære struktur i vævet. Afhængig af opsætningen af den kliniske MR-diffusionsoptagelse, så er optagelsen følsom for diffusionsbevægelser i størrelsesorden 30-40 μm – altså i samme størrelsesskala som cellerne.

Til forskel fra almindelige MR-billeder med relative signalintensiteter, så er ADC-værdien netop en kvantitativ værdi, der muliggør både 1) kvantitativt at differentiere en tumor fra normalvæv på grund af forskellige cellestrukturer og 2) at følge behandlingseffekten over tid. Da strålebehandlingen ødelægger tumorcellerne så disse dør, så ændres den cellulære struktur i tumorvævet og dermed ændres diffusionsegenskaberne i vævet. I figur 4 vises netop et eksempel på dette. Her ses billeder af ADC-værdierne henholdsvis før start af ekstern strålebehandling og to uger inde i behandlingsforløbet. Tumoren er indtegnet med grøn streg. ADC-værdierne for de to indtegninger af tumor sammenlignes i boksplottet. Boksplottet viser ADC-værdierne for indtegnet tumor for henholdsvis før start af behandling (venstre boksplot) og to uger inde i behandlingsforløbet (højre boksplot). Ved sammenligning af de to ses det, at ADC-værdien øges som funktion af behandlingen. Vævstrukturen ændres og diffusionen er nu knap så begrænset som før behandlingsstart. Det kan også ses på de to ADC-billeder at området med begrænset diffusion reduceres – altså at behandlingen virker og tumor

skrumper. Diffusionsvægtet billedkontrast er unik for MR-teknologien.



Figur 4. Øverst: Eksempel på ADC-billeder for patient med livmoderhalskræft. Tumor er indtegnet med grøn streg. Figuren viser ADC-billeder før ekstern strålebehandling og 2 uger inde i behandlingen. Nederst: Boksplot der viser forskellen i ADC-værdierne før og under behandlingen.



Figur 5. Øverst: Diffusionsvægtet MR-billede (farver) overlejret et anatomisk gråtone-MR-billede. Nederst: Dynamisk kontrastbaseret MR-billede (farver) overlejret et anatomisk billede. I dette tilfælde repræsenterer farverne volumenfordelingen af kontraststoffet.

Ved dynamisk, kontrastbaseret MR indgives et kontraststof i patienten samtidigt med, at der optages bil-

leder. Kontraststoffet, der anvendes, har paramagnetiske egenskaber og påvirker dermed MR-signalet, hvor kontraststoffet forefindes. De optagne opladningskurver i tumoren og arterierne kan tilsammen anvendes til beregning af kvantitative, fysiologiske vævsegenskaber, figur 5 (nederst). Blodkarrene i tumorer adskiller sig fra blodkar i normalvæv ved at være kaotiske og mere utætte. Dette gør bl.a., at kontraststoffet ophobes i tumoren, og at flow af kontraststof til og fra tumoren adskiller sig fra normalvæv.

Begge metoder har stort potentiale til diagnosticering af kræft, men i høj grad også i forbindelse med overvågning af behandlingseffekten i forbindelse med stråleterapi, som vist i figur 4. Der kører flere kliniske forskningsprojekter, der undersøger muligheden for at anvende de funktionelle billeder til planlægning af stråleterapi, således at fx væv med høj celletæthed beregnet på basis af diffusionsegenskaberne får højere dosis end det omkringliggende væv. I yderste tilfælde kunne man forestille sig, at stråledosis blev beregnet og leveret baseret på de kvantitative funktionelle værdier: “Dose-painting by numbers”.

MR er ikke den eneste billedteknologi, der kan give information om tumorens fysiologi. Med CT-scanning er det også muligt at lave dynamiske optagelser, hvor der sprøjtes kontraststof ind samtidigt med der optages billeder. PET/CT-scannere har utallige muligheder for at optage forskellige fysiologiske parametre ved anvendelse af specifikke markører i kontraststoffet. Til PET-scanning af kræftdiagnostik anvendes typisk FDG² som kontraststof. Dette kontraststof fremhæver områder med øget metabolisme så som tumorer. Men mange nye specifikke kontraststoffer til PET er på vej. Ulempen ved PET sammenlignet med MR og CT er en ringere rumlig og tidlig opløsning af billederne. For at råde bod på dette er det nu muligt at anskaffe sig en PET/MR-scanner. Hermed er det muligt at lave samtidige optagelser af MR-billeder med høj opløsning og kontrast og PET-billeder med tumor-specifikke kontraststoffer. PET/MR-scanneren er stadig dyr i anskaffelse (ca. 40 mio. kr) og scannerens kliniske værdi er endnu ikke valideret.

Potentiale

Integrationen af MR-scanneren i arbejdsgangen til planlægning af stråleterapi har allerede vist sit værd (1). Men der arbejdes fortsat på at integrere MR-scanneren yderligere, fx ved at lade MR-scanningerne erstatte CT-scanningerne, således at dette led kan udelades i arbejdsgangen. Dernæst er potentialet i anvendelse af funktionel billeddannelse heller ikke fuldt implementeret og mangler stadig afdækning og validering.

Den totale integration af MR-scanneren i stråleterapien er på vej i samarbejdet mellem Philips og Elekta, der har integreret MR-scanneren og strålekilden/acceleratoren, således at der kan MR-scannes, planlægges og behandles i samme arbejdsgang. Så der er stadig meget arbejde foran os, før MR-scannerens fulde potentiale er fuldt integreret i stråleterapiens arbejdsgange.

²Se artiklen om “Nuklearmedicin – PET og nye sporstoffer”.

Litteratur

- [1] Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1;71(3):756-64.
- [2] For mere information om MR-scannerens teknologi se MR undervisningsmateriale af MR-fysiker Lars Hanson, Danish Research Center for Magnetic Resonance: www.drcmr.dk/education.



Søren Haack er cand.scient.med., ph.d., og har siden 2004 arbejdet som MR-fysiker. Han har bl.a. forsket i anvendelse af diffusionsvægtet MRI i forbindelse med planlægning af stråleterapi for kvinder med livmoderhalskræft.

Er Solsystemet stabilt?

Af Jens Olaf Pepke Pedersen, DTU Space

Solsystemet ser ud til at have eksisteret stabilt i 4,5 milliarder år, og vi havde nok ikke været her, hvis det ikke havde været tilfældet. Men der er ingen garanti for, at det også holder sig stabilt de næste 4,5 milliarder år.

Efter at Isaac Newton (1643-1727) havde fundet sine love for bevægelse og gravitation og anvendt dem på at bestemme planeternes bevægelse omkring Solen, overvejede han, om Solsystemet var stabilt. Solsystemets forskellige planeter vil jo udøve små, periodiske variationer på hinanden, og han mente, at det kunne ødelægge hele systemets stabilitet. Det var i øvrigt netop på grund af Neptuns perturbation af Uranus' bane, at man opdagede planeten i 1846. Newtons løsning på problemet var derfor, at Gud med mellemrum nødvendigvis måtte justere på planetbevægelserne. Denne tilgang synes nok noget utraditionel i dag, og det var den såmænd også på Newtons samtid, hvor Gottfried Leibniz (1646-1716) var noget utilfreds med tanken om at Guds konstruktion af Solsystemet var så elendig, at han måtte redde systemet fra kollaps.

Problemet har optaget fysikere siden da, og flere har også "bevist", at systemet var stabilt, men alle beviserne byggede på approximationer, som ikke var fuldstændigt præcise og derfor heller ikke formelt beviste stabiliteten. Når det var nødvendigt med approksimationer skyldtes det, at man ikke kunne finde analytiske løsninger for planetbevægelserne, og allerede i slutningen af 1800-tallet viste Henri Poincaré (1854-1912), at analytiske løsninger slet ikke eksisterer, hvis der er tre eller flere planeter i systemet.

At der også er nogle overraskende fænomener indenfor Newtons mekanik viste Zhihong (Jeff) Xia i 1992 [1], da han for et system af fem punkt-partikler, som kun vekselvirker ved gravitation, kunne konstruere baner, som giver det resultat, at den ene partikel accelereres uendelig langt væk på endelig tid. Det er naturligvis et ret så bizart resultat, som dog også forudsætter en meget speciel konfiguration af de fem partikler, og "planeterne" skal desuden kunne komme tættere og tættere på hinanden, uden at det kommer til et direkte sammenstød. Det forudsætter derfor også, at partiklerne er punktpartikler, så de kan komme vilkårligt tæt på

hinanden, og at vi ikke inddrager relativistiske effekter, så hastigheden kan få lov til at gå mod uendelig.

Men også i en mere realistisk model for et solsystem viser det sig, at der kan opstå problemer. Med udviklingen af større computere, blev det muligt at lave numeriske integrationer af planeternes baner, og beregningerne viste, at Solsystemet er kaotisk. Hvis vi antager, at to planetbaner ligger tæt ved hinanden, så viste det sig, at deres indbyrdes afstand blev forøget med en faktor 10 efter cirka 10 mio. år. En lille fejl på 15 m i bestemmelsen af Jordens position bliver derfor til en fejl på 150 m efter 10 mio. år, men efter 100 mio. år, hvor fejlen ti-dobles for hver 10 mio. år, er den vokset til $10^{10} \times 15 \text{ m} = 150 \text{ mio. km}$, hvilket i praksis gør det umuligt at forudsige planeternes bevægelser på lange tidsskalaer.

Solen vil svulme op til en rød kæmpestjerne om cirka 5 mia. år, så selvom det kun har teoretisk interesse, er det naturligvis interessant at se, hvordan Solsystemet vil opføre sig over dette lange tidsrum. Selvom man ikke kan finde den eksakte løsning, kan man i stedet beregne udviklingen for et stort antal simuleringer.

Den øvelse har Laskar og Gastineau udført i 2009 [2], hvor de benyttede den bedst tilgængelige viden for planetbanerne og beregnede udviklingen over 5 mia. år for 2.500 forskellige begyndelsestilstande. For eksempel er Merkurs halve storakse kendt med en nøjagtighed på nogle få meter, og beregningerne blev nu foretaget for 200 baner, der alle afveg fra hinanden med 3,8 cm.

Det viste sig, at af de 200 simuleringer endte 34 med at Merkur kolliderede med Solen og 86 endte med en kollision mellem Merkur og Venus inden de 5 mia. år var nået. Beregningerne gav også mulige udviklinger, hvor Mars ville kollideres med Venus efter 1.763 mio. år ligesom Mars ville komme blot 800 km fra Jorden efter 3,3 mia. år. Flere løsninger sendte endda Mars helt ud af Solsystemet.