

Dass die Untersuchungen im Magnetresonanztomografen heute vergleichsweise schnell vonstattengehen, ist Jens Frahm und seinen Mitarbeitern zu verdanken.

Liveschaltung zum Krankheitsherd

Dass Ärzte heute viele Krankheiten besser diagnostizieren können als vor 30 Jahren, verdanken sie und ihre Patienten der Magnetresonanztomografie – und nicht zuletzt **Jens Frahm**. Die Forschung des Direktors der gemeinnützigen Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am **Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie** in Göttingen hat die Aufnahmen aus dem Körper entscheidend vereinfacht. Inzwischen hat das Göttinger Team den Bildern sogar das Laufen beigebracht.

TEXT **ROLAND WENGENMAYR**

Sollten Sie in der Röhre eines Magnetresonanztomografen liegen, so können Sie dankbar sein, dass die Untersuchung nur Minuten und nicht Stunden dauert (obwohl ein Körperteil dabei aus vielen verschiedenen Perspektiven aufgenommen wird). Dafür sorgten die Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in den 1980er-Jahren mit ihren Beiträgen zur Magnetresonanztomografie (MRT). Die erste Generation dieser Geräte, die ohne schädigende Strahlung ins Innere von Menschen blicken, benötigte für ein einziges Bild mehrere Minuten. Überdies musste man die ganze Zeit still liegen, damit die Aufnahmen scharf wurden.

Im Prinzip glich diese Periode der Anfangszeit der Fotografie, als Menschen für ein scharfes Bild lange stillhalten mussten. Doch die Fototechnik entwickelte sich rasant weiter und

brachte schließlich sogar Filme hervor. Einer vergleichbaren Entwicklung hin zum Bewegtbild folgt gerade die Magnetresonanztomografie, bekannt auch unter ihrem alten Namen Kernspintomografie. Und Jens Frahm gehört mit seinen Mitarbeitern seit rund vier Jahrzehnten zu den Forschern, die diese Entwicklung kräftig vorantreiben.

Eine entscheidende Entdeckung der Göttinger Forscher war die Flash-Technik, die ab 1985 die Messzeit einer einzelnen Aufnahme drastisch verkürzte. Damit verhalf sie der MRT erst zum breiten Durchbruch mit heute weltweit mehr als 60000 Geräten und 100 Millionen Untersuchungen im Jahr. Die Göttinger trugen dazu bei, dass sich mit der Technik heute in relativ kurzer Zeit und sogar in drei Dimensionen Aufnahmen vom Körperinneren machen lassen und mithilfe der chemischen Information der MRT-Signale genaue Einblicke in Stoffwechselfvorgänge



Sarah Willis, Hornistin der Berliner Philharmoniker, gehört zu den Musikern, deren Zungenbewegungen mit einer Echtzeitmrtografie analysiert werden. Zu diesem Zweck ist Willis' Kopf mit einem Helm fixiert, während sie in der MRT-Röhre liegt und über einen Schlauch in ein Horn aus einer nicht-magnetischen Legierung bläst – stets kontrolliert von Wissenschaftlern, die am Computer die Daten auswerten (v.l.n.r.).

im Gewebe gewonnen werden können. Damit lassen sich etwa Hirnerkrankungen besser verstehen.

LEBHAFTES INTERESSE AN MENSCHLICHEN SCHICKSALEN

Seit einigen Jahren bringen die Forschenden nun den MRT-Bildern das Laufen bei: Ihre Echtzeit-MRT ermöglicht Livevideos aus dem Körper. So lassen sich schlagende Herzen, Schlucken und Sprechen, aber auch Zungenbewegungen beim Spielen von Blasinstrumenten verfolgen. Dies sind nur einige Beispiele aus Frahms Forschung. Der Physiker verbindet ein warmherziges Interesse an menschlichen Schicksalen mit der Faszination für eine Medizintechnik, deren Weiterentwicklung er sein Forscherleben gewidmet hat.

Die Magnetresonanztomografie, wie man sie heute im klinischen Einsatz erleben kann, ist immer noch keine wirklich schnelle Methode, um Bilder aus dem Körperinneren zu gewinnen. Dafür bietet sie den großen Vorteil, dass sie den Körper nicht mit schädigender Strahlung belastet. Da Gewebe stark wasserhaltig sind, kann die MRT-Methode einen weiteren Vorteil ausspielen: Sie arbeitet mit Signalen aus dem Wasser, genauer: aus den Kernen von Wasserstoffatomen. Das ermöglicht es, Gewebe wie Knochen, Muskeln und

Organe anhand ihres verschiedenen Wassergehalts zu unterscheiden. Beim Röntgen hingegen hat es eine lange Entwicklung gebraucht, bis dieses erste Durchleuchtungsverfahren der Medizingeschichte nicht nur Knochen, sondern auch Weichteile darstellen konnte – oftmals allerdings nur mithilfe von Kontrastmitteln. Trotzdem war die erste bildgebende Medizintechnik ein solcher Fortschritt, dass Wilhelm Conrad Röntgen für die Entdeckung der nach ihm benannten Strahlung im Jahre 1901 den ersten Nobelpreis für Physik erhielt. Schon damals verhalf also die Grundlagenforschung der Medizin zu ganz neuen Untersuchungsmöglichkeiten, und dies möchte Jens Frahm heute auch mit seiner Forschung zur Magnetresonanztomografie erreichen.

Eigentlich hat der Direktor der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie bereits das Alter erreicht, in dem Professoren emeritiert werden. „Ich bin schon in der Verlängerungsphase“, scherzt er. Denn die Max-Planck-Gesellschaft sorgte dafür, dass Frahm seine Arbeit in den kommenden drei Jahren weiterführen kann.

Damit unterstützt sie einen Forscher, der 2016 in die „Hall of Fame der deutschen Forschung“ aufgenommen und mit Auszeichnungen überhäuft wurde – 2018 etwa erhielt er den Euro-



päischen Erfinderpreis. Frahm bescher- te der Max-Planck-Gesellschaft zudem das lukrativste Patent ihrer Geschichte. Doch bis die Lizenzgebühren aus diesem Patent flossen, gab es um die Flash-Technik einen erbittert geführten Patentstreit, welchen Frahm mit eisernem Willen ausfocht – was man ihm bei seinem überaus umgänglichen und freundlichen Wesen kaum zutraut.

JAHRELANGE PATENTSTREITIGKEITEN

Mitte der 1980er-Jahre beschleunigten die Göttinger Forscher um Jens Frahm die Untersuchungen mit MRT-Geräten durch das Flash-Verfahren um den Faktor hundert. Klar, dass alle Medizintechnikfirmen diese Methode verwenden wollten – General Electric, Philips, Siemens und Co. sprangen sofort auf den Zug auf. Doch die Firmen weigerten sich zunächst, das Patent der Göttinger anzuerkennen und der Max-Planck-Gesellschaft Lizenzgebühren zu bezahlen. Dabei waren die Forderungen der Max-Planck-Gesellschaft eigentlich moderat. „Wir wollten lediglich ein Prozent des Gesamtumsatzes“, sagt Bernhard Hertel, zu jener Zeit Mitarbeiter bei Garching Instrumente, dem Vorvorläufer der heutigen Max-Planck-Innovation GmbH. „Da begann das große Streiten.“

Der heute 79-jährige Hertel führte zusammen mit Frahm sieben Jahre lang Prozesse gegen die Gerätehersteller. Als hartnäckigster Gegner erwies sich General Electric. Dutzende Male flog Hertel in die USA, um gegen das Medizintechnikunternehmen aus Wisconsin zu prozessieren. Auf einen Dolmetscher verzichtete er dabei, „das hätte das Verfahren nur unnötig verzögert“. Ohne Risiko war das indes nicht, schon eine unbedachte Äußerung hätte das Aus für die Patentansprüche der Max-Planck-Gesellschaft sein können. Darauf hoffte auch die Gegenseite und ließ die Verhandlungen akribisch protokollieren. Dies trieb mitunter seltsame Blüten, wie Hertel erzählt. So ist im offiziellen Verfahrensprotokoll nachzulesen, wie ein Hund im Gerichtssaal bellte und von seinem Besitzer, Frahms Anwalt, mit einem lauten „Shut!“ zur Raison gebracht wurde.

Jedenfalls ließ die Gegenseite nichts unversucht: Sie fuhr Dutzende von Anwälten auf, legte gefälschte Dokumente vor und kaufte sogar einen Chemie-Nobelpreisträger als wissenschaftlichen Experten ein. Doch der kannte sich nicht gut aus mit den bildgebenden Varianten der Magnetresonanstechnik, um die es ging.

Erst als 1992 das europäische Patent vollumfänglich erteilt wurde und Hertel einen Lizenzvertrag mit Siemens

aushandelte, lenkte auch General Electric ein. Man einigte sich auf 0,7 Prozent des Gesamtumsatzes sowie eine rückwirkende Zahlung in Höhe von 20 Millionen Mark. Zudem wurden weitere Lizenzierungen an Toshiba, Hitachi, Philips und andere Medizintechnikfirmen verteilt. So siegte am Ende die Max-Planck-Gesellschaft, und das lohnte sich: Der Prozess kostete bis zum letzten Urteil 1993 zwar drei Millionen Mark, aber die Lizenzgebühren für das Flash-Patent der MPG brachten insgesamt 155 Millionen Euro ein. Dazu kamen noch weitere Patente aus Frahms Forschung, die ebenfalls einige Millionen Euro einspielten.

Um verstehen zu können, warum Flash ein derartiger Durchbruch war, muss man sich das Grundprinzip der Magnetresonanztomografie anschauen. Die Signale kommen direkt von den Atomkernen des Wasserstoffs, der in verschiedenen Konzentrationen vorkommt. Der Wasserstoffkern besteht aus einem einzigen Proton, das sich in einem Magnetfeld wie ein winziger Magnet verhält. Ein Magnetresonanztomografie-Gerät besitzt ein solch starkes Magnetfeld. Der Magnet, der es erzeugt, ist in der Regel die große Röhre, in die man geschoben wird. Das Magnetfeld richtet die Protonen im Körper wie kleine Kompassnadeln aus. Für die eigent-

liche Messung ist eine UKW-Antenne zuständig, die man zum Beispiel bei Untersuchungen des Brustraums auf den Oberkörper gelegt bekommt. Die schickt einen kurzen Radiofrequenzpuls in den Körper, der die Protonen aus ihrer „Nullstellung“ herauskippt.

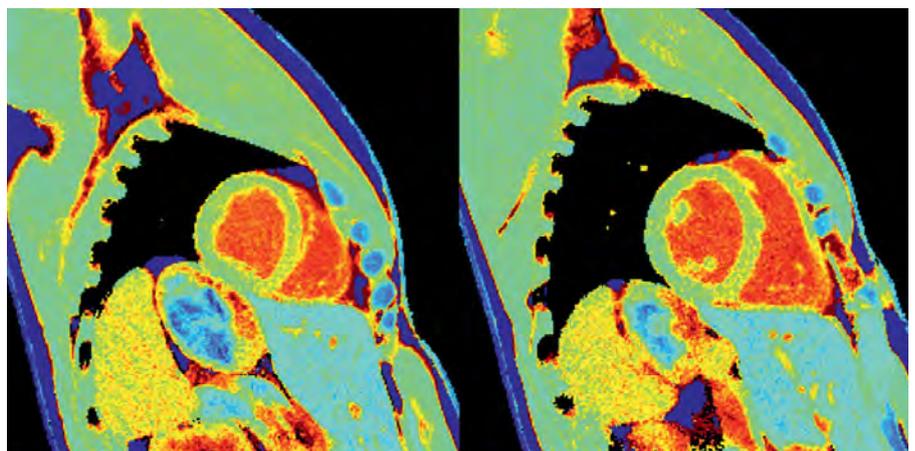
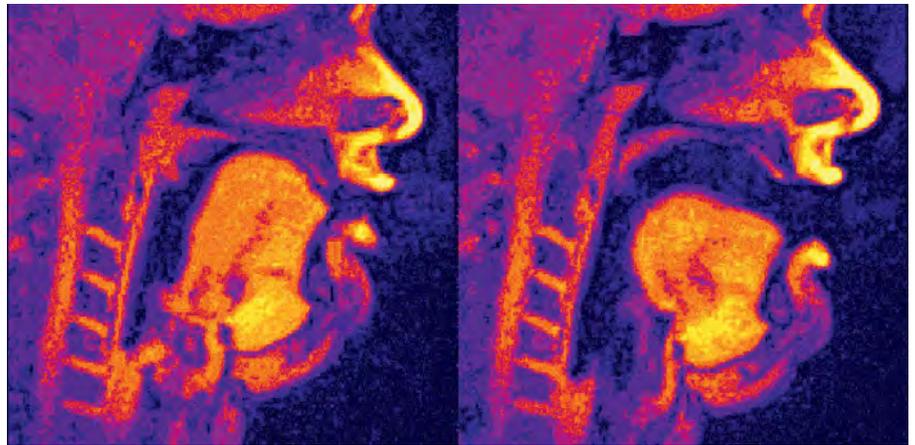
Woher kommt nun die Information über die Gewebeeigenschaften? Nachdem die Protonen gekippt wurden, kehren sie allmählich in ihr Gleichgewicht zurück, wie Kompassnadeln, die sich nach Norden ausrichten. Dabei geben sie die aus dem Radiopuls aufgenommene Energie wieder ab, und dieses Signal nimmt die jetzt auf Empfang geschaltete UKW-Antenne auf. Die entscheidende Information steckt, einfach gesagt, in der Frequenz und der Dauer des Signals, die von der direkten Nachbarschaft des Protons, also dem lokalen Gewebe, beeinflusst werden.

SCHARFE UND SAUBERE BILDER HUNDERTMAL SCHNELLER

In der Anfangszeit der MRT waren viele Einzelmessungen nötig, um ein einziges Bild aufbauen zu können, und jede Messung erforderte zwei Radiopulse. Zudem waren zwischen den Messungen lange Wartezeiten nötig, weil die Protonen für aussagekräftige Bilder stark gekippt wurden und lange brauchten, um in die Ausgangsstellung zurückzukehren.

Die Göttinger schafften es nun, die Messung mit nur einem Radiopuls vorzunehmen. Außerdem genügt es bei der Flash-Technik, die Protonen nur ein kleines bisschen auszulenken. Damit lässt sich die nächste Messung unmittelbar im Anschluss vornehmen. So nimmt die Flash-Technik saubere und scharfe Bilder in einem Hundertstel der ursprünglichen Aufnahmezeit auf.

Seither haben die Göttinger Forscher ihre Technik sogar so weit entwickelt, dass die MRT den Sprung vom stehenden Bild zum Film machen kann. Kurze Sequenzen aus MRT-Einzelbildern sind zwar schon im klinischen Bereich etabliert, allerdings nur bei periodisch ablaufenden Vorgängen wie dem Herzschlag. Bisläng werden derartige Filme in der Praxis aus einer



Gesangsstudien und Gewebekarten: Die Flash-II-Technik ermöglicht es, mit einer Magnetresonanztomografie etwa die Zungenbewegungen eines Sängers zu verfolgen und so Sprechstörungen zu diagnostizieren (obere Hälfte). Sie eignet sich aber auch dafür, Gewebearten zu differenzieren. Die fast runde Wand der Herzkammer ist hellgrün, das Blut in der Kammer rot dargestellt. Die Skelettmuskeln erscheinen grün, die Leber grünblau und Fettgewebe blau.

Reihe von Messungen, die einige Minuten dauern können, nachträglich zusammengesetzt. Bei Herzuntersuchungen synchronisiert man die einzelnen MRT-Daten mit einem gleichzeitig aufgenommenen Elektrokardiogramm (EKG). Mit diesem Trick kann der Computer anschließend die Bilder korrekt zur passenden Phase des Herzschlags in das entstehende Video einsortieren. Da sich MRT und EKG gegenseitig stören können, ist die Aufnahme für Fehler anfällig. Außerdem müssen die Patienten zusätzlich mit EKG-Elektroden verkabelt werden – und sie müssen auf Kommando den Atem anhalten, damit die Bilder scharf werden.

Dieser Aufwand und solche Unannehmlichkeiten entfallen in der von Frahms Team entwickelten Echtzeit-MRT. Sie liefert ohne EKG ganz direkt und live bewegte Bilder aus dem Körper. Die Patienten dürfen frei atmen, denn die Technik zeichnet 30 oder mehr schnelle Bilder pro Sekunde auf. Dank der weiterentwickelten Form der Flash-Technik kann das Göttinger Team Livevideos aus dem Körperinneren mit 30, 55, im Extremfall sogar schon 100 Einzelbildern pro Sekunde machen.

Der Flaschenhals auf dem Weg zur Echtzeit-MRT war der enorme mathematische Aufwand bei der Bildberechnung. Ein Computer muss die Messun-

»» Der Flaschenhals auf dem Weg zur Echtzeit-MRT war der enorme mathematische Aufwand bei der Bildberechnung.

gen der MRT in Echtzeit, also fast ohne Verzögerung, in ein hochauflösendes Video umwandeln. Wenn er dabei jedes Bild komplett neu berechnet, dauert das viel zu lange. Daher erstellt die Göttinger Technik die Bilder aus ganz wenigen Messdaten, die sich zudem viel schneller aufnehmen lassen.

Das Verfahren, das die Datenreduktion ermöglicht, ist entfernt mit einer Technik für schnelle Videoübertragungen verwandt. Dabei analysieren Algorithmen diejenigen Bereiche aus dem Bild einer Serie, die sich gegenüber dem vorhergehenden Bild geändert haben. Nur diese Veränderungen werden dann übertragen, was erhebliche Datenmengen einspart. Die Göttinger verfolgen eine ähnliche Strategie. Dabei nutzt der Computer, einfach gesagt, die gleichbleibenden Informationen der vorhergehenden Bilder und berechnet für das aktuelle Bild lediglich die veränderten Bildbereiche.

Mit diesem Trick verkürzte Frahms Team die Rechenzeit, und die Forscher reduzierten die zu messende Datenmenge pro Bild auf wenige Prozent, dennoch sind diese MRT-Videobilder scharf und korrekt. Federführend mitentwickelt haben das Verfahren zwei ehemalige Doktoranden, Martin Uecker, heute Professor an der Universitätsmedizin Göttingen, und Shuo Zhang, heute Mitarbeiter bei Philips in Singapur.

Wie gut die Flash-II-Technik funktioniert, demonstrierte Frahms Team mit Liveaufnahmen eines schlagenden Herzens. Dabei umgehen die Forscher ein Problem der bis dato gängigen, mit einem EKG synchronisierten Herz-MRT. Denn das Herz schlägt, anders als es die Synchronisation zwischen EKG und MRT erfordert, nicht völlig gleichmäßig: „Wenn es das täte, würde das mechanische Probleme aufwerfen, und

es würde nie ein ganzes Leben lang durchhalten“, sagt Frahm. „Bei allen Herzrhythmusstörungen läuft das natürlich schief“, sagt Frahm: „Und das sind ja gerade die Patienten, die man untersuchen will.“

MIT FLASH II KÖNNEN MUSIKER IHRE SPIELTECHNIK VERBESSERN

Deshalb sind auch zunehmend Kliniken an der Echtzeit-MRT aus Göttingen interessiert. Doch die Hersteller der MRT-Geräte zögern noch, denn jede neue Technik erfordert klinische Erprobungen und Zertifizierungen. Immerhin haben Jens Frahm und seine Mitarbeiter die Flash-II-Technik in einer Kooperation mit der Göttinger Universitätsmedizin inzwischen schon eingesetzt, um damit ersten Patienten zu helfen. Zum Beispiel Menschen mit einer Schluckstörung oder professionellen Blechbläsern, die aufgrund von Zungenverkrampfungen nicht mehr richtig spielen können.

Dass Flash II auch Letzteren helfen kann, hat sich eher zufällig herausgestellt: Frahms Team zeichnete in einem Projekt die Spieltechnik professioneller Hornspieler auf, damit die MRT-Videos der Zungenbewegungen für die Ausbildung verwendet werden können. „Es zeigte sich, dass selbst Elitemusiker dabei nicht immer das Gleiche machen“, sagt Frahm: „Das liegt daran, dass wir

Menschen im hinteren Bereich der Zunge keine Sensoren haben, um deren genaue Stellung zu kontrollieren.“ Wenn die Musiker aber selbst nicht genau wissen, was ihre Zunge tut, hat dies natürlich Konsequenzen für ihren Unterricht. Das Studium der Göttinger Filme soll nun helfen, die richtige Spieltechnik zu vermitteln.

Im Laufe dieses Projekts stießen die Göttinger auf einen Hornisten aus Kalifornien, der Sprechprobleme hatte und auch nicht mehr richtig spielen konnte. Im MRT-Video zeigte sich, dass der Musiker seine Zunge beim Spielen völlig anders als andere Hornisten positionierte. Das konnte er aber erst ändern, als Frahms Gruppe ihm in der MRT seine eigenen Liveaufnahmen in Echtzeit zurückprojizierte. Aufgrund dieser Erfahrung startete Frahms Team eine Untersuchung, wie gut sich die visuelle Rückkopplung für die Therapie von Patienten mit Sprechstörungen und auch von Blechbläsern mit Zungenverkrampfungen eignet.

Die Möglichkeit, mit Grundlagenforschung Menschen direkt und praktisch helfen zu können, motiviert Jens Frahm seit vier Jahrzehnten. Und nun will er den MRT-Bildern in Kliniken unbedingt Beine machen. „Ich will das Thema noch durchsetzen!“, sagt der Forscher. Damit Ärzte künftig per Live-schaltung verfolgen können, was im Körper falsch läuft. ◀

GLOSSAR

Magnetresonanztomografie: Die Technik nutzt den Kernspin von Wasserstoffatomen. Der Kernspin ist eine quantenmechanische Eigenschaft und macht die Atome zu winzigen Stabmagneten. Wie sie sich in einem äußeren Magnetfeld verhalten, hängt von ihrer chemischen Umgebung ab. Mit dem Bildgebungsverfahren lassen sich die einzelnen Gewebearten differenzieren, weil sie unterschiedlich viel Wasser enthalten.