

Endbericht Roland-Ernst-Stiftung
zum Fördermittelantrag (Projekt 01/22):

**„Entwicklung von dedizierten MRT-Spulen für die
weltweit erste Patienten-Behandlung mit
MR-integrierter Protonentherapie“**



Antragsteller

Prof. Dr.-Ing. Aswin L. Hoffmann
Medizinphysiker, Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie;
Forschungsgruppenleiter „Experimentelle
MR-integrierte Protonentherapie“ am OncoRay
aswin.hoffmann@uniklinikum-dresden.de
Tel. 0351 458-3932

Dr. Sergej Schneider (Projektleiter)
PostDoc in der Forschungsgruppe
„Experimentelle MR-integrierte Protonentherapie“
am OncoRay

sergej.schneider@uniklinikum-dresden.de
Tel. 0351 458-6532

Prof. Dr. med. Dr. Esther G.C. Troost
Direktorin der Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie des
Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden;
Professorin für „Bildgestützte
Hochpräzisionsstrahlentherapie“ an der
Technischen Universität Dresden und
Abteilungsleiterin am Helmholtz-Zentrum Dresden-
Rossendorf
esther.troost@uniklinikum-dresden.de
Tel. 0351 458-2394

OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Händelallee 26
01309 Dresden

TEIL 1 – KURZFASSUNG

Zielstellung

Das Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung einer dedizierten, Protonentherapie-kompatiblen MRT-Empfangsspule, die den zu positionierenden und anschließend zu bestrahlenden Unterarm vollständig sowie auch geometrisch exakt darstellt, das Tumorgewebe größengetreu abbildet, die Protonentherapie dosimetrisch nicht beeinflusst und nicht zuletzt wiederholt verwendet werden kann.

Realisierte Ergebnisse

Eine dedizierte MRT Empfangsspule für Extremitäten wurde entwickelt, die den Ansprüchen der Protonentherapie genügt.

Anwendungsmöglichkeiten

Die entwickelte MRT Empfangsspule ermöglicht die exakte Positionierung der Extremitäten von Patienten mit Weichgewebssarkomen innerhalb einer weltweit noch nicht durchgeführten Protonentherapie innerhalb eines MRT Scanners und ist dabei kompatibel mit den Anforderungen der Protonentherapie um diese dosimetrisch nicht zu beeinflussen.

TEIL 2 – AUSFÜHRLICHER SACHBERICHT

1. Populärwissenschaftlicher Abstract zum Forschungsvorhaben

Krebserkrankungen gelten in Deutschland als zweithäufigste Todesursache, die Tendenz jährlicher Neuerkrankungen ist aufgrund zunehmender Lebenserwartung weiterhin steigend. Eine erfolgreiche Krebstherapie kann das Leben maßgeblich verlängern, bzw. zur vollständigen Heilung führen. Eine solche Behandlung setzt sich aus einer Kombination verschiedener Therapieverfahren, wie der Strahlentherapie, der Chirurgie und/oder der Systemtherapie (Chemotherapie, Immuntherapie) zusammen. Eine Strahlentherapie findet bei über 60% der Patient*innen Anwendung.

Bei einer Strahlentherapie wird das Erbgut in Tumorzellen mittels hochenergetischer Photonen- oder Partikel-Strahlung so zerstört, dass sich die Tumorzellen entweder nicht weiter vermehren oder sogar eine zelleigene Vernichtung einleiten. Die Strahlendosis wird hierfür meist von außen auf den Körper der Patient*innen verabreicht, so dass die Strahlen auf dem Weg zum Tumor oder in der Nähe des Tumors zwangsläufig auch Zellen des gesunden Gewebes schädigen. Um solche Normalgewebsschäden so gering wie möglich zu halten, wird eine Bestrahlung, im Gegensatz zu einem chirurgischen Eingriff, nicht in einer Sitzung, sondern über mehrere Wochen hinweg in bis zu 38 einzelnen Sitzungen durchgeführt. Vor Therapiebeginn wird mittels bildgebender Verfahren (Computertomographie (CT); Magnetresonanztomographie (MRT)) eine dreidimensionale Blaupause der Patient*innen erstellt. Auf diesen Bildern werden durch Ärzt*innen das Tumorgewebe und die zu schonenden Normalgewebe genau eingezeichnet und bei der Bestrahlungsplanung durch die Physiker*innen berücksichtigt. Der so entstehende individuelle Bestrahlungsplan wird dann im weiteren Therapieverlauf durch das jeweilige Bestrahlungsgerät umgesetzt. Die korrekte Positionierung der Patient*innen wird hierfür während jeder einzelnen Bestrahlungssitzung vor dem Einschalten des Strahls kontrolliert. Dies gewährleistet eine sehr hohe Zielgenauigkeit, ohne während der mehrwöchigen Bestrahlungsserie neue CT- oder MRT-Bilder anzufertigen.

Neueste Bestrahlungsgeräte verfügen über integrierte Röntgen-Bildgebung, mit deren Hilfe sich Veränderungen in der Lage des Tumors oder der Normalgewebe auch während der Therapie detektieren lassen. Für Weichgewebstumoren ist hierfür ein MRT-integriertes Bestrahlungsgerät („MR-LINAC“) am geeignetsten, welches sogar während der einzelnen Bestrahlungssitzungen in Echtzeit Bilder generieren kann. Ein solcher über die Medizinische Fakultät angeworbener MR-LINAC wird ab Mai 2022 in der Klinik verfügbar sein.

Seit 2014 verfügt das Universitätsklinikum über eines von deutschlandweit nur fünf Protonentherapiezentren. Durch die physikalischen Eigenschaften von Protonen kann die Strahlendosis noch gezielter im Tumorgewebe verabreicht und damit eine Schädigung von umgebendem Normalgewebe reduziert werden. Dies vermindert die Nebenwirkungen der Strahlentherapie und kann ggf. sogar die Heilungschancen erhöhen. Die Protonentherapie nutzt aktuell nur Röntgen-Bildgebung, die Kombination mit MR-Bildgebung ist herausfordernd.

Auf dem Gebiet der Integration von MRT und Protonentherapie, abgekürzt MRiPT, ist die Forschungsgruppe um Prof. Hoffmann weltweit führend. In Dresden wurde 2017 der erste Prototyp einer solchen Anlage entwickelt. Die MRiPT wird die herausragenden Bildgebungseigenschaften der MRT mit den ausgezeichneten Strahleigenschaften der Protonentherapie kombinieren. In 2-3 Jahren sollen weltweit erstmals Patient*innen an der zweiten Generation dieses MRiPT-Geräts bestrahlt werden. Hierzu muss eine dedizierte MRT-Empfangsspule entwickelt werden, die den Protonenstrahl nicht abschwächt. **Eine solche Spule gibt es bislang nicht, sondern muss speziell für dieses Projekt entwickelt werden. Für diese Entwicklung beantragen wir die im Weiteren dargestellten Fördermittel.**

2. Ziel des Vorhabens

Das Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung einer dedizierten, Protonentherapie-kompatiblen MRT-Empfangsspule für die perspektivische „*first-in-human*“ Anwendung, d.h. zur weltweit ersten Bestrahlung von Patienten in einem voll integrierten MRT-Protonentherapie System, am OncoRay in Dresden.

3. Ziel der Wissenschaft und Technik, an den angeknüpft wurde (Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden, Angabe der verwendeten Quellen)

Die im Rahmen des hier beschriebenen Forschungsprojektes untersuchte Fragestellung knüpft an die experimentelle Forschung an, die zuvor durch die Forschungsgruppe „Experimentelle MR-integrierte Protonentherapie“ am OncoRay durchgeführt wurde [1]. Das Ziel dieses Forschungsprojektes war die Entwicklung des weltweit ersten Prototyps eines *in-Beam* MRT-Systems in einer Protonentherapieanlage. Dieses System bot die Möglichkeiten gegenseitige elektromagnetische Wechselwirkungen zwischen einem 0,22 Tesla MRT-System und einem Protonentherapiesystem als weltweit ersten *Proof of Principle* zu untersuchen. Darauf folgend hatte die Forschungsgruppe 2020 ein Prototyp zweiter Generation eines „*in-beam*“ MRT System entwickelt, der zur Patientenbehandlung ausgelegt wurde. Für diese Anwendung war die Entwicklung einer dedizierten MRT-Empfangsspule notwendig.

Verwendete Quellen:

- [1] Schellhammer SM, Smeets J, van der Kraaij E, Quets S, Karsch L, Pawelke J., Hoffmann, AL. Integrating a low-field open MR scanner with a static proton beamline: proof of concept. *Phys Med Biol*, 2018; 63(23): 23LT01.

4. Darstellung und Wertung der erzielten wissenschaftlichen bzw. technischen Ergebnisse, Vergleich zu Fortschritten bei anderen Forschungseinrichtungen und Unternehmen

Folgende wissenschaftliche bzw. technische Ergebnisse wurden erzielt:

- Eine MRT-Empfangsspule wurde entwickelt (siehe Abbildung 1), die geometrisch den Ansprüchen genügt Patienten mit Weichgewebssarkomen der Extremitäten zu scannen als auch den Ansprüchen der Protonentherapie genügt, diese dosimetrisch nicht zu beeinflussen. Hierfür wurden numerische elektromagnetische Simulationen zur Vorhersage der Spuleneigen-saften und Optimierung des Designs
- Die MRT-Empfangsspule wurde dediziert angepasst für den Workflow für die „*first-in-human*“ Anwendung am OncoRay entwickelt und erfüllt die Bedingungen dieser Anwendung und des geplanten Workflows.
- Die MRT-Empfangsspule wurde entwickelt um jeglichen Einfluss des Protonenstrahls oder einen dosimetrischen Effekt auszuschließen. Eine entsprechende Analyse ist dadurch obsolet geworden.

- Die MRT-Empfangsspule ist als passive Empfangsspule entwickelt worden, die keine Radiofrequenzwellen aussendet. Die Bestimmung einer möglichen Radiofrequenzbedingten Erhitzung ist daher obsolet geworden.
- Der Effekt der MRT-Empfangsspule auf die MRT-Anregungsfrequenz wurde getestet. Ein vernachlässigbarer Effekt der Empfangsspule von $< 5\%$ auf B1 wurde dabei quantifiziert (siehe Abbildung 2).

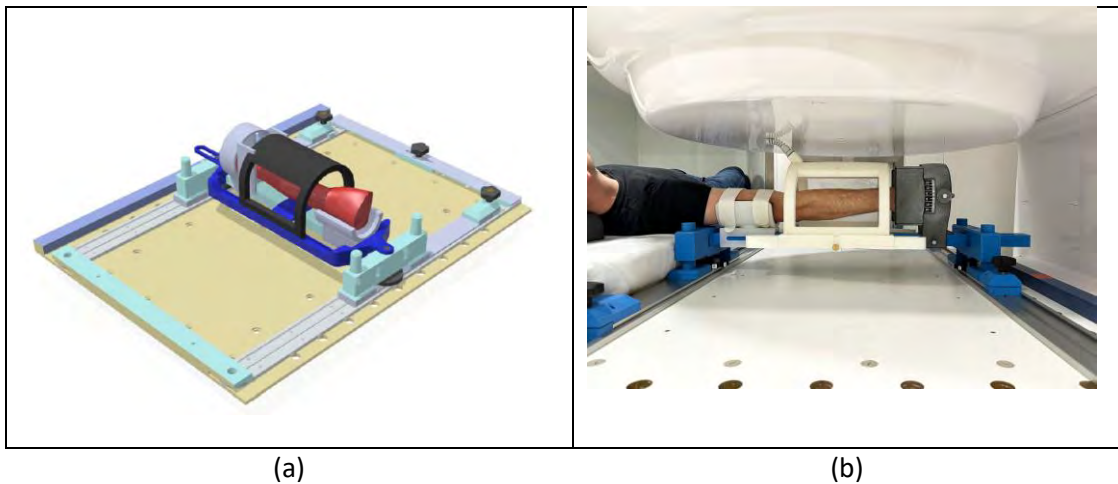


Abbildung 1. (a) Modell der MRT-Empfangsspule auf dedizierter Armhalterung. (b) Foto der realisierten MRT-Empfangsspule auf dedizierter Armhalterung innerhalb des in-Beam MRT-Systems.

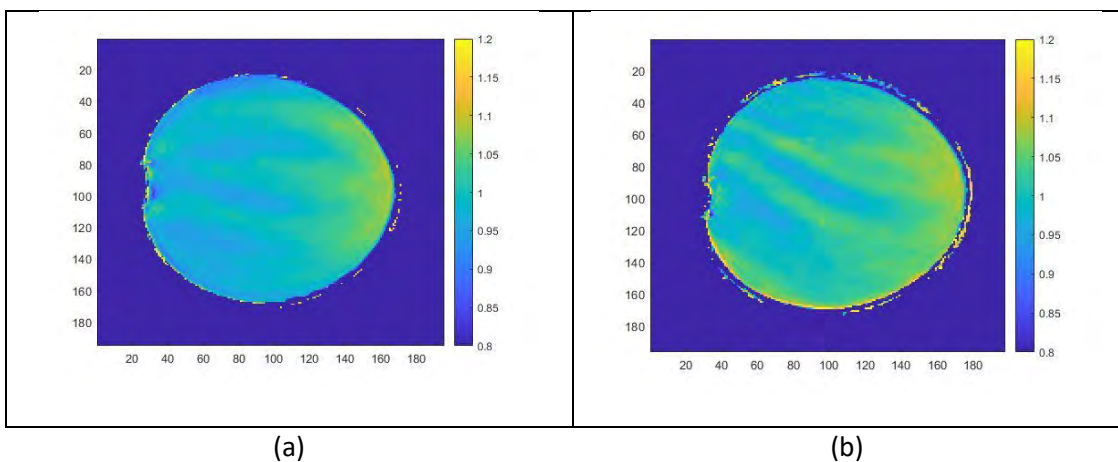


Abbildung 2. (a) Referenz-Messung der B1 Karte mit Hilfe eines homogenen Phantoms. (b) Messung der B1 Karte mit Hilfe eines homogenen Phantoms bei Präsenz der dediziert entwickelten MRT Empfangsspule.

Die hier vorgestellten Fortschritte sind aktuell nur in Teilen mit einem weiteren Projekt einer anderen Forschungseinrichtung vergleichbar. Im vom BMBF-geförderten (Förderkennzeichen 13GW0436A, 13GW0436B) ARTEMIS Projekt der Universität Heidelberg wurde Anfang 2021 am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) die technische Zusammenführung eines 0,25 Tesla offenen MRT-

Scanners mit einer horizontalen Partikelstrahlführung erfolgreich durchgeführt [2-3]. In diesem Projekt wurden vor allem dosimetrische Effekte in Phantomen untersucht. Für eine mögliche Patientenbehandlung wurde hierfür ebenso eine dedizierte MRT-Empfangsspule entwickelt, die den Ansprüchen der dedizierten Patientenpositionierung genügt [4].

Verwendete Quellen:

- [2] Jäkel O, Kraft G, Karger CP. The history of ion beam therapy in Germany. *Z Med Phys*, 2022; 32(1): 6-22.
- [3] Debus J. The ARTEMIS Project Heidelberg. Virtual 8th MR in RT Symposium, 19.-21. April 2021.
- [4] Dietrich K, Klüter S, Dinkel F, Echner G, Brons S, Orzada S, Debus J, Ladd ME, Platt T. An essentially radiation-transparent body coil integrated with a patient rotation system for MR-guided particle therapy. *Med Phys*, 2024, 51(6): 4028-4043.

5. Anwendungsmöglichkeiten und Darstellung der geplanten wirtschaftlichen Verwertung der Projektergebnisse über mindestens fünf Jahre nach Ende der Vorhabenslaufzeit (Verwertungsplan: geplantes Jahr der Markteinführung, geplante Verkaufszahlen pro Jahr Herstellungskosten und Verkaufspreis pro Stück, erwartete Produktlebensdauer)

Die Anwendung der entwickelten Spule ist speziell für die Patientenbehandlung im Rahmen der „*first-in-human*“ Anwendung vorgesehen. Die Zielstellung des Forschungsprojektes war rein wissenschaftlicher Natur. Innerhalb der nächsten fünf Jahre ist keine wirtschaftliche Verwertung der Projektergebnisse geplant. Eine weltweit erste Patientenbehandlung im *In-Beam* MRT-Scanner wird noch in 2025 angestrebt.

6. Angabe der bereits erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen der Ergebnisse, gemachter Erfindungen, vorgenommenener Schutzrechtsanmeldungen und erteilter Schutzrechte

Wissenschaftliche Ergebnisse sind zur Veröffentlichung geplant sobald die „*first-in-human*“ Anwendung durchgeführt wurde (Einreichung voraussichtlich in Q4 2025)

7. Einschätzung des Finanzierungs- und Zeitplanes, mit Angabe der Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Durch technische Schwierigkeiten, die bei der Akzeptanzprüfung der Spule entdeckt wurden, war es uns nicht möglich alle Ziele innerhalb der vorgesehenen Projektlaufzeit vollständig zu erreichen.

- Die Bestimmung der Bildeigenschaften hinsichtlich Signal-Rausch-Verhältnis, Ghosting, Uniformität und geometrischer Güte war nicht möglich da die MR Bildgebungs-Funktionalität der Empfangsspule zum Laufzeitende des Projektes noch nicht gewährleistet wurde. Die Fa. Tesla Dynamic Coils, die mit der Herstellung der Empfangsspule beauftragt wurde, führt zum erwähnten Zeitpunkt letzte Änderungen durch um die Funktionalität bereit zu stellen

- Die Anwendung der Empfangsspule an gesunden Freiwilligen war aus obigen Gründen ebenfalls nicht möglich

8. Ausblick

Nach Laufzeitende des geförderten Projektes ist die Akzeptanzprüfung und Quantifizierung der Bildgebungseigenschaften der Empfangsspule vorgesehen. Diese soll in Q2 2025 durchgeführt werden. Nach erfolgreicher Akzeptanzprüfung wird die Empfangsspule in der „*first-in-human*“ Anwendung Verwendung finden.