

1 EINLEITUNG

Kaum ein anderes Fach innerhalb der Medizin war im vergangenen Jahrhundert vergleichbar innovativ wie die Radiologie. Nach der Entdeckung der X-Strahlen durch Röntgen 1895, der Durchführung der ersten Angiographie durch Berberich und Hirsch 1923, der Entwicklung der Computertomographie durch Hounsfield und Cormack 1971 kann die klinische Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) durch Lauterbur, 1973 basierend auf dem von Purcell und Bloch 1946 entdeckten Prinzip der Kernspinresonanz, zurecht als weiterer Meilenstein der Medizin bezeichnet werden. Viele der in anderen Fachrichtungen erzielten Fortschritte wären ohne diese radiologischen Vorgaben undenkbar gewesen.

Mit ihrem hervorragenden Kontrastumfang, beliebigen Darstellungsebenen und einem geringen Anwendungsrisiko hat die MRT die medizinische Bildgebung abermals revolutioniert. Neben der multiplanaren Tomographie kann durch Verfahrensmodifikationen auch Fluss in Gefäßen im Sinne einer Angiographie dargestellt werden. Diese MR-Angiographie (MRA) ist eine nichtinvasive, mit allen Vorzügen der MRT ausgestattete Angiographie-Technik. Im Vergleich zur konventionellen Röntgen-Angiographie entfallen Strahlenexposition, Untersuchungsinvasivität sowie Komplikationen durch jodhaltige Kontrastmittel (KM). Wegen der scheinbar unbegrenzten Modifikationsmöglichkeiten von gewebespezifischen Parametern wie Relaxationszeiten und Protonenkonzentrationen erlag man anfänglich dem Irrglauben, die genuinen Gewebekontraste würden ausreichen, um die Sensitivität und Spezifität der konventionellen Röntgenmethoden noch zu übertreffen. Doch auch der nativen MRT wurden besonders bei der Diagnostik und Differenzierung von Tumoren und Gefäßveränderungen schnell Grenzen aufgezeigt und ebenso rasch folgten Bestrebungen nach Verbesserung ihrer diagnostischen Treffsicherheit durch die Verwendung von Kontrastmitteln. Es musste jedoch eine völlig neue Klasse von Kontrastmitteln entwickelt werden, deren Effekt nicht auf einer Darstellung ihrer Moleküle selbst, sondern auf einer Modifikation der gewebetypischen Signaleigenschaften basieren würde. Im Jahre 1984 wurden an einem supraleitenden 0,35 Tesla-Magneten der Freien Universität Berlin erste klinische Untersuchungen mit Gadolinium-DTPA, dem Prototypen eines extrazellulären MR-Kontrastmittels unter-

nommen. Das Indikationsspektrum der Gadolinium-verstärkten MRT und MRA weitete sich schnell aus und umfasst nunmehr weite Teile der Tumor- und Gefäßdiagnostik. Durch Modifikation der Gadolinium-Liganden konnten eine Reihe von Verbindungen mit teilweise gewebespezifischer Anreicherung entwickelt werden. Sie alle zeichnen sich durch eine hohe Kontrasteffektivität sowie eine im Vergleich zu nichtionischen Kontrastmitteln geringe Nephrotoxizität und niedrige allergische Potenz aus. Ihre rasche physiologische Verteilung und Extravasierung indes erfordert eine exakte zeitliche Abstimmung von Kontrastmittelapplikation und MR-angiographischer Bildakquisition. Durch den Einsatz von Bolustriggerungsverfahren und schnellen Gradientenechosequenzen wurde jedoch auch dieses Problem elegant gelöst. Mit Hilfe von ultraschnellen Turbo-Gradientenechosequenzen, die durch extrem kurze Repetitions- und Echozeiten charakterisiert sind, können in Atemanhaltetechnik (engl. breath hold) unter Ausschaltung von Atembewegungs- und Herzpulsationsartefakten nunmehr auch die herznahen Gefäße dargestellt werden. Zusammenfassend werden extrazelluläre MR-Kontrastmittel derzeit für Untersuchungen der großen thorakalen, abdominalen und supraaortalen Arterien sowie der Extremitätenarterien eingesetzt.

Wegen ihrer größeren Gefäßquerschnitte, den langsameren und homogeneren Flussverhältnissen und der ausgeprägteren Pathologien sollten Venen MR-angiographisch prinzipiell einfacher darzustellen sein als Arterien. Dennoch zeigen die konventionellen Techniken wie Time-of-flight- (TOF-MRA) oder Phasenkontrast-Magnetresonanzangiographie (PC-MRA) gerade hier Schwächen. Bei der flussabhängigen TOF-MRA kommt es in Gefäßen mit typischerweise langsamem Blutfluss zu erheblichen Sättigungsartefakten, die eine Gefäßbeurteilung bei Vorliegen von Thrombosen und konsekutiv kompletter Blutstase erschweren. Die Sättigungsartefakte lassen sich zwar durch phasensensitive Methoden umgehen, die PC-MRA ist allerdings noch langsamer als die ohnehin für langstreckige Extremitätengefäße schon wenig geeignete TOF-MRA. Die Entwicklung der kontrastverstärkten MR-Venographie (MRV) war konsequent. Die derzeit verwendeten kontrastverstärkten MRV-Techniken wurden für paramagnetische KM konzipiert und weisen diesbezüglich spezifische Nachteile auf. Die frühzeitige Extravasation dieser Kontrastmittel führt unglücklicherweise auch zu einer Erhöhung des Hintergrundsignals. Zudem wird

der Kontrastmittelbolus während seiner Passage durch Lungenkreislauf, Arterien und Kapillarbett erheblich verdünnt. Diese Verteilungs- und Verdünnungseffekte erweisen sich insbesondere bei der Darstellung der großen zentralen Gefäße als hinderlich, zumal kontrastverbessernde Nachbearbeitungsverfahren wie die Digitale Subtraktion (DS) wegen der pulmonalen und kardialen Bewegungsartefakte dort nicht eingesetzt werden können. In der Konsequenz muss mit hohen KM-Dosierungen, simultaner zweiseitiger KM-Applikation, Atemanhaltetechnik und ultraschnellen Gradientenechosequenzen gearbeitet werden.

Kontrastmittel aus der Gruppe der superparamagnetischen Eisenoxide (SPIO) weisen im Vergleich zu Präparaten mit extrazellulärer Verteilung nur eine geringe Neigung zur Extravasation auf. Sie werden nach intravenöser Applikation durch Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) aufgenommen und üben in RES-haltigen Geweben einen starken T2-Effekt aus, was ihnen ursprünglich die Verwendung als lymph- und leberspezifische negative Kontrastmittel einbrachte [1, 2]. Doch früh wurde auch ihr ausgeprägter T1-Effekt und somit ihre Eignung als positive Kontrastmittel erkannt [3]. Aufgrund ihrer Plasmahalbwertszeit sind sie nicht nur für die Bildgebung in der First-pass-, sondern auch während der Steady-state-Phase geeignet. In ersten Experimenten konnten sie zur Darstellung der großen thorakalen und abdominalen Gefäße [4, 5, 6] und des portalvenösen Systems eingesetzt werden [7, 8]. Die Ausprägung des Blood-pool- sowie des T1-Effektes hängt unmittelbar von der Größe der SPIO-Partikel ab [9, 10]. Eine Subklasse der SPIO mit einer dem Ferritin vergleichbaren Molekülgröße sind die ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxide (USPIO). Sie weisen einen noch stärkeren T1-Effekt und eine Plasmahalbwertszeit im Stundenbereich auf, womit sie sich für die kontrastverstärkte MRV und die MR-Ganzkörperangiographie empfehlen. In einer ersten Machbarkeitsstudie konnte ein Vertreter dieser Blood-pool-Kontrastmittel erfolgreich zur Detektion von venösen Thromben im Tiermodell eingesetzt werden [11]. Betreffend der diagnostischen Wertigkeit steht bislang ein experimenteller Vergleich von USPIO-verstärkter MRV und konventioneller MRV noch aus. Die Entwicklung eines für diesen Zweck geeigneten Tiermodells sowie schlussendlich die Gegenüberstellung von USPIO-verstärkter und konventioneller MRV sind Gegenstand dieser Dissertation.