

Aus dem Institut für Radiologie
Der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Computertomographie von fokalen Leberläsionen:
Experimentelle Evaluation eines neuen jodhaltigen Blut-Pool Kontrastmittels

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Axel Kölling
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Taupitz
2. Prof. Dr. med. M. Laniado
3. Prof. Dr. med. Th. Albrecht

Datum der Promotion: 19.06.2008

Gewidmet
Meike Kölling

1	<u>Einleitung</u>	8
1.1	KLINISCHE BEDEUTUNG DER MORPHOLOGISCH-FUNKTIONELLEN LEBERDIAGNOSTIK	8
1.2	BILDGEBUNG DER LEBER.....	9
1.2.1	PROBLEMSTELLUNG	10
2	<u>Grundlagen</u>	11
2.1	LEBERTUMOREN.....	11
2.1.1	BENIGNE TUMOREN	11
2.1.2	PRIMÄRE MALIGNOME.....	11
2.2	BILDGEBENDE VERFAHREN IN DER LEBERDIAGNOSTIK	13
2.2.1	ULTRASCHALL (SONOGRAPHIE).....	13
2.2.2	COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT).....	14
2.2.2.1	CT-Arteriopographie (CT-AP).....	16
2.2.3	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT).....	16
2.3	RÖNTGENKONTRASTMITTEL (RKM) – IONISCH/NICHT-IONISCH.....	18
2.3.1	UNSPECIFISCHE KONVENTIONELLE (PARENTERALE) RÖNTGENKONTRASTMITTEL	19
2.3.1.1	Ionische RKM.....	19
2.3.1.2	Nicht-ionische RKM.....	19
2.4	LEBERDIAGNOSTIK MIT KONTRASTMITTEL.....	20
2.4.1	KONTRASTMITTELKINETIK	22
2.5	VERSCHIEDENE ANSÄTZE DER KONTRASTMITTELENTWICKLUNG.....	22
2.5.1	LEBER-SPEZIFISCHE RÖNTGENKONTRASTMITTEL	22
2.5.1.1	Niedermolekulare leberspezifische RKM.....	22
2.5.1.2	Hochmolekulare/ Partikuläre leberspezifische RKM.....	24
2.5.2	NEUARTIGE JODHALTIGE MAKROMOLEKÜLE/ BLUT-POOL-KONTRASTMITTEL	27
3	<u>Material und Methode</u>	28

3.1	TIERMODELL	28
3.1.1	UNTERSUCHTE TIERE	28
3.2	TUMORMODELLE	29
3.2.1	NOVIKOFF-HEPATOM.....	29
3.2.2	KOLONADENOKARZINOM / CC531.....	29
3.3	TUMORIMPLANTATION	30
3.4	KONTRASTMITTEL	31
3.4.1	XENETIX® (IOBITRIDOL).....	32
3.4.2	MAKROMOLEKÜL - P743.....	33
3.5	VERSUCHSAUFBAU	35
3.6	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL	36
3.7	AUSWERTUNG	37
3.8	QUANTITATIVE DATENANALYSE	37
3.8.1	STATISTISCHE METHODEN	39
4	<u>Ergebnisse</u>	40
4.1	MESSERGEBNISSE	40
4.1.1	AORTA.....	40
4.1.2	LEBER.....	42
4.1.3	TUMORZENTRUM.....	45
4.1.4	$\Delta HU > +50$	47
4.1.5	ΔHU LEBER-TUMOR KONTRAST	47
5	<u>Diskussion</u>	56
5.1	BETRACHTUNG DER IMPLANTATIONSTECHNIK	58
5.2	GÜLTIGKEIT DER TUMORMODELLE	59
5.3	MEßMETHODE	62

5.4	EIGENE ERGEBNISSE	63
5.5	VERGLEICH POTENTIELLER BLOOD-POOL KONTRASTMITTEL IN DER CT	66
5.6	AUSBLICK DER LEBERDIAGNOSTIK.....	70
5.7	AUSBLICK – KONTRASTMITTEL	71
6	<u>Zusammenfassung.....</u>	<u>74</u>
7	<u>Literaturverzeichnis.....</u>	<u>76</u>
8	<u>Tabellarische Darstellung der Ergebnisse</u>	<u>88</u>
9	<u>Danksagung.....</u>	<u>89</u>
10	<u>Lebenslauf</u>	<u>90</u>
11	<u>Erklärung.....</u>	<u>91</u>

Abkürzungsverzeichnis

AP	arterielle Phase
AUC	area under curve
AV-Shunt	Arterio-Venöser Shunt
CC531	Kolon-Adenokarzinom
CHI	Contrast-Harmonic-Imaging
CT	Computertomographie
EOE-13	Ethiodol-Oil-Emulsion-13
FNH	Folikuläre Noduläre Hyperplasie
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HU	Hounsfield-Units/ Einheiten
HWZ (T1/2)	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KV	Kilo-Volt
mAs	Milli-Amper-Sekunden
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NH	Novikoff-Hepatom
P743	Nicht-ionisches polymeres Röntgenkontrastmittel
p.i.	post injectionem
PEG	Polyethylenglycol
PFOB	Perfluorooctyl-Bromid
PVP	Portalvenöse Phase
ROI	region of interest
RES	Retikuloendotheliales System
RKM	Röntgenkontrastmittel
SD	Standard-Deviation / Standardabweichung
THI	Tissue-Harmonic-Imaging

1 EINLEITUNG

1.1 Klinische Bedeutung der morphologisch-funktionellen Leberdiagnostik

Die Frage bzw. die Abklärung fokaler Läsionen der Leber gehört zu den häufigsten Indikationen beim Einsatz bildgebender Verfahren im Abdomen. Zu differenzieren ist zwischen primären malignen Leberkarzinomen, sekundären Tumoren (Metastasen oder Lymphomen) und benignen Tumoren (z.B: Hämangiomen) . Betrachtet man sämtliche malignen Tumoren, so beträgt der Anteil der Metastasen 91%, der der primären Leberkarzinome 9% (BLÄKER et al., 2001). Im Rahmen des Stagings und der Nachsorge handelt es sich mehrheitlich um sekundäre Lebertumoren (SCHWICKERT und THELEN, 1993, WINKELTAU und KRAAS, 1994). Bezogen auf den Sitz des Primärtumors ergibt sich folgende Verteilung: bronchopulmonale Karzinome (27%), kolorektale Karzinome (15%), Pankreaskarzinome (10%), Mammakarzinome (9%) und Magenkarzinome (8%) (BLÄKER et al., 2001). Eine besondere Bedeutung haben Metastasen kolorektaler Karzinome. Die häufigste benigne Leberneoplasie ist das Hämangiom mit einer Inzidenz zwischen 1-20% bei Autopsien, die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) mit einer Inzidenz von 8% und das hepatozelluläre Adenom tritt überwiegend bei Frauen im Alter zwischen 15 und 45 Jahren auf (90 %) (CRAIG et al.,1989).

Im Falle positiver Befunde sollen diagnostische Untersuchungsverfahren Hinweise auf die Art-diagnose geben. Für einen operativen Eingriff, die chirurgische Technik und die Prognose stellen die Anzahl, die Größe und die Topographie wichtige Indikatoren dar (SUGARBAKER, 1990). Nach der Entfernung kolorektaler Lebermetastasen mit kurativer Zielsetzung leben ein Jahr nach der Operation noch 75 % gegenüber nur 28 % der Patienten ohne Metastasenresektion (ROUGIER et al., 1995).

Bei sorgfältiger Indikationsstellung werden 5-Jahresüberlebensraten von 31-47 % erreicht (SCHEELE et al., 1990, SUGIHARA et al., 1993, ISENBERG et al., 1996). So genannte Rezidive entwickeln sich entweder aus primär diagnostisch nicht festgestellten Metastasen oder nach unvollständiger Resektion (HARNED et al., 1994). Hieraus ergibt sich der hohe Stellenwert bildgebender Verfahren für eine optimale Therapieplanung.

1.2 Bildgebung der Leber

Nach Vorarbeiten des Physikers Allan M. Cormack in den 1960er Jahren realisierte der Elektrotechniker Godfrey Hounsfield den ersten Computer-Tomographen. Die erste Aufnahme wurde 1971 an einem Menschen vorgenommen.

Die Computertomographie hat sich in den letzten 10 Jahren rasant entwickelt. Entscheidende technologische Fortschritte waren der Übergang vom Inkremental- zur Spiral CT und anschließend vom 1-Schicht Spiral CT zur Mehrschichtspiral-CT. Die technischen Neuerungen führten zu deutlich kürzeren Untersuchungszeiten und eröffneten dem CT ein heute weites Indikationsspektrum.

Die Gabe von Kontrastmitteln im Röntgen allgemein und im CT im speziellen ist ein etabliertes Verfahren, welches die Darstellung einzelner Organsysteme und die Differenzierung zwischen gesundem und krankem Gewebe deutlich verbessert. Sie ermöglicht eine bessere morphologische Abgrenzung der teilweise komplexen abdominalen Topographie sowie die Untersuchung dynamischer Prozesse wie der Perfusion. Eine Voraussetzung ist, dass die Röntgenkontrastmittel für den Körper unschädlich sind und auf dem natürlichen Weg ausgeschieden werden können. Sie können entweder über den Blutstrom zum Zielorgan befördert oder direkt in die darzustellenden Organsysteme eingebracht werden.

Die Entwicklung jodhaltiger Kontrastmittel konzentrierte sich über viele Jahre auf die Optimierung der Verträglichkeit, die im Wesentlichen von der Wasserlöslichkeit, der Viskosität, dem osmotischen Druck, der Injektionsrate und der elektrischen Ladung abhängig ist. Neben den heute üblichen nicht-ionischen Molekülstrukturen sind unter anderem die Formulierung/galenische Zubereitung für die äußerst geringe Nebenwirkungsrate verantwortlich.

Die meisten der heutzutage erhältlichen Kontrastmittel für die CT sind wasserlösliche, jodierte Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht. Der bildgebende Mechanismus besteht in ihrer Fähigkeit Röntgenstrahlen zu absorbieren. Das tatsächliche Molekulargewicht und somit die Absorptionskapazität einer Substanz wird im Wesentlichen durch die Anzahl der Jodatome innerhalb des Moleküls bestimmt. In der CT werden Kontrastmittel in der Regel intravenös verabreicht. Mit niedermolekularen extrazellulären Kontrastmitteln werden hierbei vor allem Unterschiede in der Vaskularisation und dem Volumen des Extrazellulärraumes sichtbar gemacht.

Die spezielle Bedeutung der Kontrastmittel in der Leber-CT liegt in der Darstellung der dualen Gefäßversorgung und der Beurteilung der arteriellen- und venösen Phase. Niedermolekulare

Kontrastmittel haben eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit, somit einen kürzeren Kontrast („kurzes“ Bildgebungsfenster) und eine rasche Ausscheidung. Demgegenüber besitzen hochmolekulare Kontrastmittel eine längere intravasale Verweildauer mit entsprechend länger anhaltendem Kontrast („längeres“ Bildgebungsfenster). In der CT-Leberdiagnostik werden verschiedene Ansätze mit hochmolekularen, länger im Blut verweilenden Röntgenkontrastmitteln verfolgt. In dieser Arbeit handelt es sich um ein hochmolekulares Kontrastmittel, in der frühen präklinischen Prüfung, von Guerbet.

1.2.1 Problemstellung

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie wurden Dichte-Zeit-Profile für zwei Röntgenkontrastmittel an zwei verschiedenen Lebertumoren (Novikoff-Hepatom und das Kolonadenokarzinom CC531 an der Ratte) untersucht, die sich sowohl im Wachstumsverhalten als auch Malignitätsgrad unterscheiden. Es handelt es sich zum einen um P743, ein jodhaltiges Makromolekül, das für die Anwendung in der Blut-Pool- und/oder leberspezifische Bildgebung gedacht ist, zum anderen um Iobitridol (Xenetix[®]), ein konventionelles, nicht-ionisches Monomer.

Die Hypothese geht von einem erhöhten Leber-Tumor Kontrast und einer verlängerten Zirkulation im Blutgefäßsystem des Makromoleküls aus im Vergleich zum konventionellen niedermolekularen Kontrastmittel. Hierzu wurden an beiden Lebertumormodellen 4 verschiedene Dosierungen beider Kontrastmittel getestet. Es wurden quantitative Parameter - Dichte-Zeit-Verläufe - an den zwei unterschiedlichen Leber-Tumor-Modellen bestimmt, um zu prüfen, ob Unterschiede zwischen den Kontrastmitteln bestehen.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Lebertumoren

In der Leber kommen Tumoren und tumorartige Veränderungen vor. Die Tumoren können primär in diesem Organ entstehen oder sich sekundär als Metastasen entwickeln. Ziel der bildgebenden Diagnostik ist die Detektion und Charakterisierung primärer benigner und maligner Neubildungen, sowie Metastasen.

2.1.1 Benigne Tumoren

Benigne Tumoren der Leber werden pathologisch-anatomisch in drei Hauptgruppen unterteilt: fokale noduläre Hyperplasie (FNH), Leberzelladenome und Hämangiome.

2.1.2 Primäre Malignome

Leberzellkarzinome zählen weltweit zu den häufigsten Malignomen. Die Hauptvertreter der primären malignen Lebertumoren sind Hepatozelluläre Karzinome (HCC) - ca. 6 % aller Malignome beim Mann - und das fibrolamelläre Karzinom.

Die häufigste Ursache für maligne fokale Leberläsionen sind Metastasen. Sie kommen in einem Verhältnis von ca. 20:1 zu alle anderen malignen Lebertumoren zusammen vor. Die häufigsten Primärtumoren für die Verursachung von Lebermetastasen sind kolorektale Karzinome (42%), Magenkarzinome (23%), Pankreaskarzinome (21%), Mammakarzinome (14%) und Bronchialkarzinome (13%) (CRAIG et al., 1989).

Metastasen wachsen überwiegend nodulär, selten diffus, wobei eine peritumoröse Reaktion zu beobachten ist, die sich in einer kapselartigen oder entzündlichen Demarkierung der Metastase darstellt. Die Art der Demarkierung scheint einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Prognose zu haben. Metastasen mit einer breiten fibrösen Pseudo-Kapsel haben nach neueren Untersuchungen eine bessere Prognose als Metastasen, die nicht kapselbegrenzt sind (OKANO et al., 2000). Dabei soll auch die Dicke der Kapsel eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

Einen deutlich unterschiedlichen morphologischen Aspekt haben entzündlich demarkierte Metastasen. Hier ist das peritumoröse Lebergewebe ödematös aufgelockert und am Übergang zur Metastase lymphozytär infiltriert. In diesen Fällen findet man histologisch neben größeren Metastasen nicht selten Mikrosatelliten und sinusoidale Tumorzell-Cluster (BLÄKER et al., 2001).

Die Häufigkeit hämatogen-metastatischer Tumorabsiedlungen erklärt sich aus der Filterfunktion der Leber zwischen portalem und arteriellem Kreislauf. Am häufigsten betroffen von Karzinommetastasen ist die Leber. In der Literatur schwanken die Häufigkeitsangaben zwischen 30% und 50% (CHANDRA und STOCKER, 1992, CRAIG et al., 1989, NIZZE et al., 1995, PICKREN et al., 1982, SCHLAG et al., 1999). Unter 239 Lebertumorbiopsien des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg in den Jahren 1998 und 1999 dominierten Metastasen kolorektaler Karzinome (BLÄKER et al., 2001). Es handelte sich bei 85 dieser Läsionen um adeno-karzinomatös differenzierte Lebermetastasen.

Etwa 90% aller resektablen Lebermetastasen sind kolorektalen Ursprungs. Mit der Verbesserung der Resektionstechniken ist es seit 1980 möglich, Lebermetastasen chirurgisch zu behandeln. Voraussetzungen für die Resektion sind unter anderem eine vollständige Entfernung des Primärtumors, kein lokoregionales Rezidiv, keine Fernmetastasen und ein begrenzter Leberbefall. Bei kompletter Metastasenentfernung (R0-Resektion = Tumorresektion ohne makroskopisch oder mikroskopisch im Körper belassene Tumorreste) kann eine 5-Jahresüberlebensrate bis zu 35% erreicht werden.

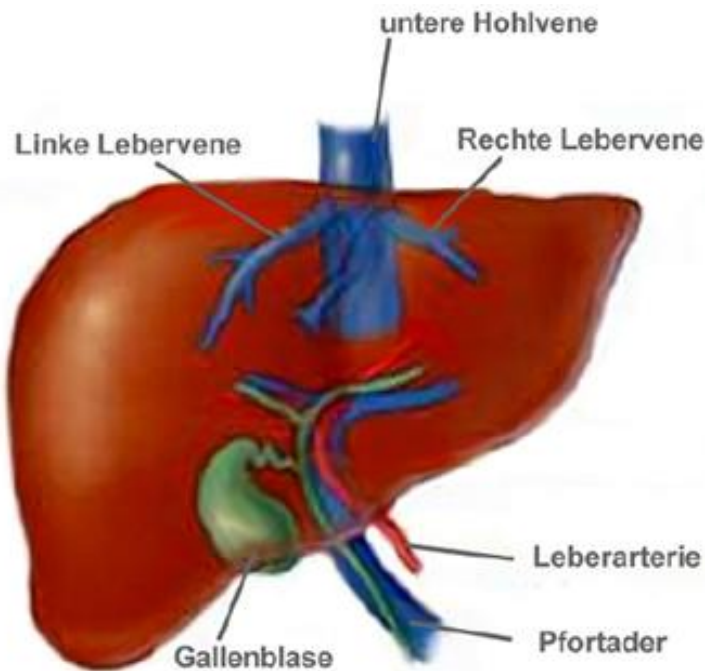


Abb. 2.1: Schematische Darstellung der Gefäßversorgung der Leber
(Bildquelle: www.transplantlife.com/school/liver.shtml)

2.2 Bildgebende Verfahren in der Leberdiagnostik

Die zur Zeit am häufigsten angewandten Verfahren im Bereich der Leberdiagnostik sind der Ultraschall, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie.

Die Kenntnis von Aussagekraft, Wertigkeit und Grenzen der einzelnen bildgebenden Methoden hinsichtlich der Erkennung und Differenzierung fokaler Leberläsionen ist unabdingbare Voraussetzung, um die geeigneten Verfahren zur sicheren Diagnosefindung auszuwählen.

2.2.1 Ultraschall (Sonographie)

Diese Methode gilt in der Leberdiagnostik als Basisverfahren und findet als Screeningverfahren breite Anwendung. Nachteile der Sonographie sind die Untersucherabhängigkeit, die eingeschränkte Beurteilbarkeit einiger Leberabschnitte, der teilweise geringe intrinsische Kontrast zum Tumorgewebe und die relative hohe Artefaktanfälligkeit, die Leberläsionen maskieren oder simulieren kann.

Für die Detektion kleinerer Läsionen sind ein erhöhter Kontrast und eine gute Bildqualität notwendig. Gerätetechnische Weiterentwicklungen führten zu einer Verbesserung der Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen von 52,3% (Zocholl et al., 1988) auf 94% (SEEMANN et al., 1998).

Durch das Tissue-Harmonic-Imaging (THI) wird eine verbesserte Kontrastierung und eine erhöhte Ortsauflösung des „Grau-Wert“-Ultraschalls erreicht. Das THI nutzt die nicht-linearen (harmonischen) Anteile der Schallwelle in der Signalverarbeitung des Ultraschallbildes. Für die Detektion fokaler Läsionen wurde mit dem THI eine Sensitivität von 82,3% gegenüber 79,6% mit dem B-Mode-Ultraschall ermittelt (TANAKA et al., 2000).

Durch das Contrast-Harmonic-Imaging (CHI) in Kombination mit einem Kontrastmittel ergeben sich neue Perspektiven für die Leberdiagnostik. Das Kontrastmittel Levovist® besitzt eine späte leberspezifische Phase (BLOMLEY et al., 1998). Dieses reichert sich im retikuloendothelialen System (RES) oder durch Pooling in den Lebersinusoiden an. Nicht RES-haltiges Lebergewebe, z.B. Metastasen, bleiben ausgespart. In der Literatur findet man eine Zunahme sowohl der Sensitivität von 71% auf 88% als auch der Spezifität von 59% auf 88% (ALBRECHT et al., 2001).

Zur besseren Darstellung und Beurteilbarkeit der Tumolvaskularisation eignet sich die farbko-
dierte Duplexsonographie oder der Power-Doppler mit Kontrastmittel (HOSTEN et al., 1997,
STRUNK et al., 1998).

2.2.2 Computertomographie (CT)

Mit der CT steht ein Röntgen-Standardverfahren zur Detektion und Charakterisierung von
Raumforderungen in der Leber zur Verfügung, das sich durch untersucherunabhängige und wei-
testgehend gute Untersuchungsqualität auszeichnet. Die Mehrschicht-Spiral-CT ermöglicht eine
kontinuierliche Darstellung der gesamten Leber bei kurzer Gesamtscanzeit. Die Leber kann da-
durch in einer Atemstillstandsphase komplett erfasst und die Leberperfusion durch bi- und tri-
phasische Messung nach Applikation eines intravenösen Kontrastmittels ermittelt werden.

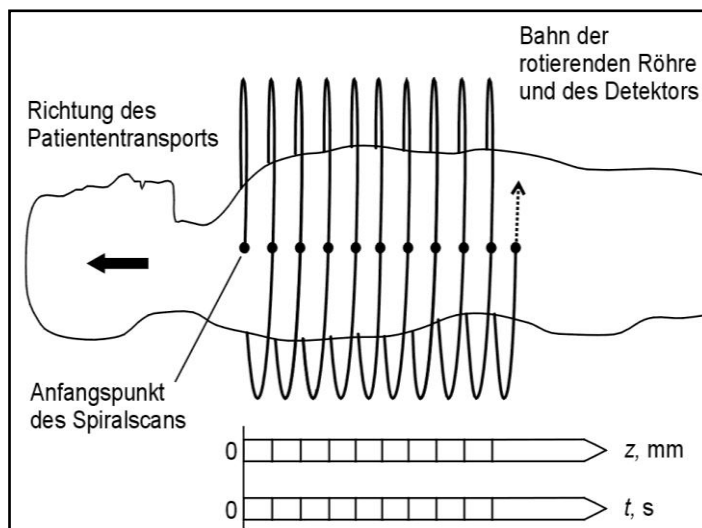


Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Spiral-Technik in der
Computertomographie nach KALENDER et al. (1990)

Die Blutversorgung der Leber erfolgt zu 20 % arteriell und 80 % portalvenös. Nach peripherer
Applikation erscheint das Kontrastmittel nach ca. 15 Sekunden in der Aorta und nach ca. 30 Se-
kunden in der Pfortader (portalvenöse Phase). Derzeit werden sowohl die biphasische Spiral-CT
(frühararterielle, portalvenöse Perfusionsphase) als auch die triphasische Spiral-CT (zusätzlich
noch die Äquilibriumphase) nach Bolusgabe eines Kontrastmittels eingesetzt.

Durch die Mehrphasen-Spiral-CT lassen sich tumoröse Raumforderungen besser detektieren, da
diese vorwiegend arteriell versorgt sind. Hypervaskularisierte Läsionen, z.B. das Hepatozelluläre

Karzinom (HCC) zeigen in der früharteriellen Phase im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym einen ausgeprägteren, meist inhomogenen Dichteanstieg. Bei gutartigen hypervaskularisierten Läsionen handelt es sich fast ausschließlich um die fokal-noduläre Hyperplasie (FNH), um ein Adenom oder um ein Hämangiom.

Die portalvenöse Phase eignet sich zur Detektion hypovaskularisierter Metastasen. Diese erscheinen als Aussparungen in dem sonst gut kontrastierten Leberparenchym. Typisch für einige hypovaskularisierte Metastasen ist ein randständiger hypervaskularisierter Bereich, das sogenannte Rand-Enhancement. Bei der Detektion von Leberläsionen kann man Sensitivitäten und Spezifitäten von bis zu 90% erzielen (OLIVER et al., 1996).

Die Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT) ermöglicht im Vergleich zum Standard-Spiral-CT (SCT) eine schnellere Darstellung der Leber mit gleichzeitig höherem räumlichen Auflösungsvermögen. Da in der SCT Läsionen, die kleiner als die gewählte Schichtdicke sind, nur eingeschränkt dargestellt werden können, ermöglicht die MSCT eine Verbesserung der Sensitivität kleinerer Läsionen.

Bilddarstellung

Ein CT-Bild besteht aus einer quadratischen Bildmatrix, die üblicherweise 256x256 bis 1024x1024 Bildpunkte (Pixel) umfasst. Berücksichtigt man, dass ein CT-Bild eine Schicht definierter Dicke repräsentiert, so entspricht jeder Bildpunkt einem kleinen Volumenelement (Voxel). Jedem Voxel wird bei der Bildrekonstruktion ein Zahlenwert (CT-Wert) zugeordnet, der ein Maß für die Röntgenschwächung in diesem Voxel ist. Um die Abhängigkeit der Röntgenschwächung μ von der Strahlungsenergie zu verringern und um die Zahlenwerte in eine handliche Größenordnung zu erhalten wurden die CT-Werte nach G. Hounsfield wie folgt definiert:

$$HU = 1000 \times (\mu_{ROI} - \mu_{WASSER}) / \mu_{WASSER} ,$$

wobei μ ein Absorptionskoeffizient ist.

Die Hounsfield-Skala beginnt bei -1000 für Luft und besitzt den Wert 0 für Wasser. Nach oben ist sie offen.

Für die weitergehende Bildbearbeitung der CT-Schnittbilder stellt die Gerätesoftware vielfältige Möglichkeiten dar: die für die Praxis wichtigsten Verfahren sind die Messung von Winkeln und

Längen sowie die Untersuchung der CT-Werte innerhalb einer Auswerteregion (ROI = "Region of Interest"). Diese ROI kann beliebig gewählt werden, wobei sich in dieser Studie für eine Kreisform entschieden wurde. Innerhalb der ROI wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der CT-Werte bestimmt.

Es besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen den HU-Werten und der Jodkonzentration. In der CT ist die beobachtete Strahlenabsorption der Jodkonzentration direkt proportional. 1 mg J/ml entspricht je nach Röhrenspannung und Gerät 25-30 HU. Bei dieser Betrachtungsweise werden Einflussfaktoren, wie z.B. das Partialvolumen oder strahlenaufhärtende Effekte außer Acht gelassen.

2.2.2.1 CT-Arteriopographie (CT-AP)

Dieses Verfahren wird bei der Detektion kleinerer Lebermetastasen (< 2cm) als Goldstandard in der präoperativen Diagnostik angesehen. Es handelt sich um ein invasives Verfahren, bei dem über einen Katheter das Kontrastmittel in die Arteria lienalis oder Arteria mesenterica superior appliziert wird und anschließend in die Pfortader gelangt. Im weiteren Verlauf führt dies zu einem selektiven venösen Enhancement. Gegenüber der portal-venösen Phase einer CT-Untersuchung mit intravenöser Kontrastmittelbolusapplikation erreicht das Kontrastmittel im first-pass nahezu unverdünnt bolusförmig, über die Portalvene die Leber und der portal-venösen Phase geht zeitlich kein arterieller Kontrastmitteleinstrom in die Leber voraus.

Das Kontrastmittel in der Leber demarkiert tumoröse Läsionen. Nachteilhaft ist das Auftreten von Perfusiondefekten im gesunden Leberparenchym bei fast 30% der Patienten (HELMBERGER et al., 1998), was zu einer erschwerten Bildinterpretation und zu falsch positiven Ergebnissen führt. Daher ist dieses Verfahren nur in Einzelfällen bei spezifischen Fragestellungen indiziert.

2.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wird häufig zur Charakterisierung (Multiphasisch, Nativ, T1 und T2) bereits im Ultraschall und CT festgestellter Läsionen eingesetzt. Die native MRT-Untersuchung ist sowohl für die Detektion als auch Definition fokaler Leberläsionen aufgrund morphologischer Charakteristiken in den T1- und T2-gewichteten Bildern geeignet. In nur einem Atemhaltezyklus können 25 Schichten und mehr aufgenommen werden (HELMBERGER et al., 1999).

Ähnlich der CT macht man in der MRT multiphasische Untersuchungen mit extrazellulären Kontrastmitteln, d.h. erst eine Nativ-Aufnahme, dann die arterielle-, die portalvenöse Phase und eine Spätuntersuchung in Abständen von 2, 5 und 10 Minuten. Die Detektion von kleinen hypervaskularisierten Tumoren (z.B. HCC) ist zum Beispiel in der arteriellen MRT Phase besser als in der arteriellen CT.

Durch den Einsatz unspezifischer, extrazellulärer Kontrastmittel erfährt die MRT einen deutlichen diagnostischen Zugewinn. Extrazelluläre Kontrastmittel sind niedermolekulare, wasserlösliche Verbindungen, welche sich nach intravenöser Gabe im Anschluss an die vaskuläre Phase im extrazellulären Raum verteilen. Extrazelluläre Kontrastmittel sind bezüglich ihrer Aufnahme durch das Gewebe unspezifisch, d.h. sie werden durch die Gewebepfusion oder beim Vorliegen einer unterbrochenen Kapillarschranke (z.B. im ZNS) vom Interstitium des jeweiligen Gewebes aufgenommen, wo sie eine Signalverstärkung bewirken. Der Signalintensitätsanstieg (SI-Anstieg) extrazellulärer Kontrastmittel kann im Interstitium helfen, krankhafte Befunde zu detektieren und zu charakterisieren.

Da die meisten Tumoren einen großen interstitiellen Raum besitzen (HAMM et al., 1986), ist die Anreicherung eines extrazellulären Kontrastmittels im Tumorgewebe einige Minuten nach Injektion höher als in der Umgebung, so dass diese Tumoren auf den verzögerten Aufnahmen isointens oder hyperintens erscheinen. Sollte ein Tumor dagegen einen hohen Anteil an nekrotischem Material besitzen, was bei Metastasen oft der Fall ist, bleibt dieser nach Kontrastmittelgabe hypointens.

Ein großer Fortschritt in der Detektion multipler Leberraumforderungen bedeutet die Entwicklung leberspezifischer Kontrastmittel. Diese werden selektiv von den Hepatozyten aufgenommen und zum Teil biliär eliminiert oder vom retikuloendothelialen System aufgenommen und über den Eisenstoffwechsel ausgeschieden. Für die MRT mit eisenhaltigem Kontrastmittel werden eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 88% angegeben (HELMBERGER et al., 1999).

Für die Detektion und Charakterisierung der Leberläsionen sollte eine native und kontrastmittelverstärkte Untersuchung durchgeführt werden. Dynamische Sequenzen der Läsionen nach Bolusapplikation eines extrazellulären Kontrastmittels ergänzen die Methode.

2.3 Röntgenkontrastmittel (RKM) – ionisch/nicht-ionisch

Die Verwendung von RKM ist wichtiger Bestandteil einer modernen CT-Leberdiagnostik. Entwicklung und der Einsatz stehen im engen Zusammenhang mit den apparativen und methodischen Fortschritten (SPECK, 1999).

Das Basismolekül ist ein lipophiler Benzolring, der an den Positionen 2, 4 und 6 durch Jod substituiert ist (Trijodbenzoesäure). Jod wird aufgrund seiner guten Absorptionseigenschaften im diagnostischen Energiespektrum in der Röntgendiagnostik bevorzugt. Es ist chemisch sehr variabel und bindet leicht mit anderen organischen Molekülen. Durch den Molekülumbau mit entsprechender Substitution kann das Molekül in einen hydrophileren Zustand mit wesentlich geringerer Toxizität überführt werden. Bei Applikation jodhaltiger Kontrastmittel werden dem Patienten große Mengen Jod zugeführt, bis zu 60g und mehr. Das Jod ist größtenteils im Kontrastmittelmolekül fest gebunden und wird gemeinsam mit dem Molekül überwiegend renal eliminiert.

Durch Änderungen der Molekülstruktur entstanden aus ionischen Molekülen später nicht-ionische Monomere (ein Benzolring) wie das Iopamidol oder Iopromid und nicht-ionische Dimere (zwei Benzolringe) wie das Iodixanol.

Gruppen	Substanzklasse
1	Isotonische nicht-ionische Dimere → 6 Jodatome / Molekül
2	Niederosmolare nicht-ionische Monomere → 3 Jodatome / Molekül
3	Niederosmolare ionische Dimere → 6 Jodatome / 2 Moleküle
4	Hochosmolare ionische Monomere → 3 Jodatome / 2 Moleküle

Tab. 2.1: Substanzklassen der RKM

Diese Kontrastmittel unterscheiden sich wesentlich in ihren physiko-chemischen Eigenschaften. Aufgrund ihres geringen Nebenwirkungsprofils kommen heute fast ausschließlich unspezifische niedrig-osmolare nicht-ionischen RKM zum Einsatz. Diese haben eine relativ kleine Molekülgröße und diffundieren daher schnell durch die Gefäßwand in den extrazellulären Raum.

2.3.1 Unspezifische konventionelle (parenterale) Röntgenkontrastmittel

Für die Mehrzahl der Fragestellungen im Bereich der Gefäße und parenchymatösen Organe ist eine intravasale Kontrastierung erforderlich. Je nach diagnostischer Fragestellung unterscheidet sich die Menge des Kontrastmittels und die Art der Applikation. Ziele der intravasalen Verabreichung sind die visuelle Erfassung des Perfusionsverhaltens (unklare Läsionen, Organperfusion), der Parenchymanreicherung (Läsionsdetektion + Differenzierung), der interstitielle Kontrastierung (Entzündungen, Tumoren), der Gefäßmarkierung (Lymphknoten-Staging) und die CT-Angiographie.

Die unspezifischen niedermolekularen Kontrastmittel werden in der Regel intravenös (i.v.) appliziert werden. Sie verbessern den Kontrast zwischen normalem Lebergewebe und pathologischen Veränderungen. In der Regel werden sogenannte nicht-spezifische, wasserlösliche, jodhaltige Kontrastmittel appliziert (z.B. Iohexol [Omnipaque®; GE Healthcare], Iopamidol [Bracco], Iopromid [Ultravist®; Bayer Schering Pharma AG] oder Iobitridol [Xenetix®; Guerbet]).

2.3.1.1 Ionische RKM

In der Gruppe der niederosmolaren ionischen Kontrastmittel ist derzeit nur das Megluminnatrium-Ioxaglat (Hexabrix) bei der Gefäßdarstellung von Bedeutung.

Das ionische Ioxaglat stellt für Risikointerventionen, aufgrund der etwas ausgeprägteren anti-koagulatorischen Eigenschaften, eine wichtige Alternative dar. Für Problempatienten mit bekannter Kontrastmittelunverträglichkeit empfiehlt sich die vorherige Verabreichung von Antihistaminika und Kortikoiden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erweist sich die Hydratation als effektive prophylaktische Maßnahme.

Die beschränkte Anwendung (fast ausschließlich in der Angiographie) ist auf die schlechte neurale- und allgemeine Verträglichkeit im Vergleich zu nicht-ionischen Substanzen zurück zu führen. Diese ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit. Bei Flussraten > 2ml/s treten starke Missempfindungen (Hitzegefühl, Brennen, Schmerzen) auf. Aus diesem Grund sind sie bei Spiral-CT-Anwendungen nicht zu empfehlen.

2.3.1.2 Nicht-ionische RKM

Neben der Senkung des osmotischen Drucks und der besseren neuronalen Verträglichkeit verursachen nicht-ionische Kontrastmittel seltener Allgemeinreaktionen wie Übelkeit und Erbrechen

oder lebensbedrohliche Reaktionen des Organismus (WOLF et al., 1989). Die bessere Allgemeinverträglichkeit beruht im Wesentlichen darauf, dass nicht-ionische Kontrastmittel keine elektrischen Ladungen und in der Regel eine deutlich niedrigere Osmolalität besitzen. Hydrophilie und das Fehlen der elektrischen Ladungen führen zu geringerer Proteinbindung und Enzymhemmung sowie zu einer verminderten Beeinträchtigung der Funktionen biologischer Membranen (SPECK, 1999). Heutzutage haben in Deutschland die nicht-ionischen Kontrastmittel auch in der CT die ionischen Produkte weitestgehend abgelöst.

Eine Weiterentwicklung stellt die Einführung nicht-ionischer dimerer Kontrastmittel (Iodixanol/Visipaque[®] und Iotrolan/Iosvist[®]) dar. Diese weisen die höchste Viskosität und die beste neurale Toleranz aller RKM-Gruppen auf. Sie sind nahezu isoosmolar und tragen keine elektrische Ladung. Die Größe des Moleküls bedingt eine stark verlangsamte Diffusion durch die Gefäßwand und eine länger anhaltende intravasale Konzentration (SPECK, 1999). Das nicht-ionische Dimer Iotrolan (Bayer Schering Pharma AG) ist bis zu einer Konzentration von 300 mg/ml blutisoton, das niedrig-osmolare nicht-ionische Monomer Iopromid (Bayer Schering Pharma AG) nur bis zu einer Konzentration von 150 mg/ml (NIENDORF et al.1991, DAWSON 1999).

Die Auftretenswahrscheinlichkeit akuter Nebenwirkungen oder Spätreaktionen variiert je nach Studie und liegt zwischen 1-11 %. Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist bei ionischen Kontrastmitteln höher (4-12%) als bei nicht-ionischen (1-3%). Die derzeitige Literatur deutet an, dass nicht-ionische dimere Kontrastmittel aller Wahrscheinlichkeit mehr Spätreaktionen hervorrufen als die Monomere (SUTTON et al., 2003).

2.4 Leberdiagnostik mit Kontrastmittel

Unter den parenchymatösen Organen stellt die Leber aufgrund ihrer dualen Blutversorgung eine Besonderheit dar. Zu 20% erfolgt die Blutversorgung über die Arteria hepatica propria und zu 80% über die Vena portae (McCUSKEY, 1994). Die Versorgung tumoröser Läsionen erfolgt arteriell, über die A. hepatica (FINK und CHAUDURI, 1991). Lediglich lebereigene Tumoren (HCC, Adenom, FNH) können zusätzlich portal versorgt werden.

Nach i.v. Injektion kommt es zunächst zu einer arteriellen Anflutung (arterielle Phase), gefolgt von einem portalen Einstrom über das Splanchnikusgebiet (portalvenöse Phase). Die portale Anflutungsphase überlappt dabei stets mit der arteriellen Kontrastierung. Im weiteren Verlauf kommt es zum intravasalen Kontrastausgleich zwischen arteriellem, portalem und venösem Stromgebiet. Die Diffusion von Kontrastmittel ins Interstitium führt schließlich zum Kontrastausgleich zwischen Parenchym und Gefäßen (Äquilibriumphase).

⇒ Arterielle Phase (AP)	• 10 bis 25 Sekunden post injectionem (p.i.)
⇒ Portalvenöse Phase (PVP)	• 30 bis 60 Sekunden p.i. • Kontrast in allen Lebergefäßen
⇒ Gleichgewichtsphase / Äquilibriumphase	• 100 bis 120 Sekunden p.i.

Tab. 2.2: Zeitlicher Verlauf der Perfusionsphasen in der Leber

Der maximale arterielle Kontrast, geringer auch der portalvenöse, steigt annähernd proportional mit der Flussrate und der eingesetzten Kontrastmittelkonzentration. Je höher das Herzzeitvolumen, desto größer ist der Verdünnungseffekt und desto geringer fällt die maximale Gefäßkontrastierung aus. Die Länge des Kontrastmittelplateaus sinkt mit höherer Flussrate und steigt mit wachsendem Kontrastmittelvolumen.

Der maximale Parenchymkontrast in der Leber hängt von der Organperfusion, der Kontrastmitteldiffusion ins Interstitium und der Kontrastmittelexkretion ab. Insgesamt wird der maximale Kontrast von der Flussrate, mehr jedoch von der Gesamt-Jodmenge bestimmt.

Die Blutversorgung kleiner, nur mikroskopisch sichtbarer Metastasen erfolgt primär über das portalvenöse System (BAKER und PAULSON, 1998). Erreichen die Metastasen eine Größe, in der sie durch diagnostische Verfahren detektierbar sind, werden sie hauptsächlich durch die Arteria hepatica versorgt. Bei einer nicht unbedeutenden Anzahl kleinerer Metastasen bis zu einer Größe von 1,5 cm besteht eine residuale Blutversorgung der Tumorperipherie durch die Vena portae (LIN et al., 1984, KAN et al., 1993, HAUGEGERG et al., 1988).

Metastasen gastrointestinaler Tumoren treten häufiger im rechten als im linken Leberlappen auf. Dies erklärt sich durch das größere Volumen und den vermehrten Blutfluss des rechten Leber-

lappens (PAULSON, 2001). Eine hämatogene Metastasierung erfolgt hauptsächlich über die Vena mesenterica superior und die Vena portae.

2.4.1 Kontrastmittelkinetik

Nach intravenöser Applikation steigt die Blut-Plasma-Konzentration in Abhängigkeit von der Kontrastmittelmenge, der Konzentration, sowie der Injektionsgeschwindigkeit und des Verteilungsvolumen. Die anschließende Verweildauer im Interstitium wird unter anderem durch das Kontrastmittelgefälle, sowie durch die Molekülgröße bestimmt. Ist der Plasmaspiegel höher als der des Interstitiums (Extrazellulärraum), erfolgt der Kontrastmittelübertritt vom Plasma ins Interstitium. Bei zunehmender Verstoffwechslung (abfallendem Plasmaspiegeln) wechselt die Richtung des Gradienten in Richtung Plasma.

Der Großteil der unspezifischen ionischen und nicht-ionischen RKM werden renal eliminiert. Die Ausscheidungskinetik wird von der glomerulären Filtrationsrate bestimmt. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Plasmahalbwertszeit (beim Menschen) zwischen ein bis drei Stunden. Nebenwirkungen, sowohl dosisabhängige als auch dosisunabhängige, treten nur selten auf. Die Häufigkeit der Todesfälle wird in der Literatur mit 1:2.000.000 angegeben (KATAYAMA et al., 1990).

2.5 Verschiede Ansätze der Kontrastmittelentwicklung

2.5.1 Leber-spezifische Röntgenkontrastmittel

Die zellulären Strukturen (Kupfferschen Sternzellen) bieten Ansätze für leber- oder gewebespezifische Kontrastmittel. Eine Vielzahl hepatozyten- und RES-spezifischer Kontrastmittel für die CT wurde bisher in präklinischen und klinischen Studien untersucht. Jedoch kam es im Gegensatz zur MRT bei keiner Substanz zu einem Einsatz in der klinischen Routine. Gewebespezifische Kontrastmittel akkumulieren im normalen Parenchym und verstärken so den Kontrast zu fokalen Läsionen, sofern diese keine RES-Zellen oder Hepatozyten enthalten mit dem Ziel, in der Leber-CT einen länger anhaltenden Kontrast zu erzeugen.

2.5.1.1 Niedermolekulare leberspezifische RKM

- **EOB-Komplex mit verschiedenen Metallen**

Ursprünglich wurden metallische Substanzen für die Entwicklung neuer MRT Kontrastmittel getestet. Erst später kamen diese auch zum Einsatz in der CT Forschung. Metallische Komplexe vom EOB-DTPA Typ (als solche präklinisch und klinisch geprüft und zugelassen) könnten als

organspezifische Kontrastmittel in der CT Anwendung finden. GD-EOB-DTPA (Primovist®; Bayer Schering Pharma AG), eigentlich für die MRT entwickelt, beispielsweise ist eine lipophile Modifikation des Gadolinium-DTPA mit hepatobiliärer Distribution. Die Anwendung erfolgt intravenös mittels einer Bolusinjektion (HAMM et al., 1995; VOGL et al., 1996). Auf der Basis von Untersuchungsergebnissen aus der MRT bietet der Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel, die selektiv von den Hepatozyten aufgenommen werden, für die Detektion und Differenzierung von Leberläsionen auch im Bereich der CT eine denkbare Alternative.

Vergleichende Untersuchungen von SCHMITZ et al. (1997) kamen nur zu dem Ergebnis, dass in der CT nur 5-20% der molaren Dosis im Vergleich zur MRT benötigt werden, um einen diagnostisch aussagekräftigen Gewebekontrast zu erzielen. Bei der MR-Untersuchung der Leber wurden im Durchschnitt ca. 10 ml Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®, Bayer Schering Pharma AG) verwendet (SCHMITZ et al., 1997). Dies entspricht 0.07 mmol Gadolinium pro Kilogramm Körpergewicht (KG). Im Vergleich wurden bei der Leber-CT 180 ml eines jodhaltigen Kontrastmittels (300 mg J/ml Konzentration, Iopromid [Bayer Schering Pharma AG]) appliziert. Dies entspricht 5.7 mmol/kg Körpergewicht.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass eine schnelle selektive Aufnahme von Gadolinium (GD-EOB-DTPA, Bayer Schering Pharma AG) in den Hepatozyten auch noch bei einer Dosis von 0.5 mmol/kg KG beobachtet werden kann (SCHUHMANN-GIAMPIERI et al., 1992, KRAUSE et al., 1996). Dies entspricht etwa der 5 bis 50fachen Dosis einer MR-Untersuchung. Diese Zunahme der Konzentration im Lebergewebe könnte genügen, um eine ausreichende Parenchymanreicherung für die CT zu erzielen. Außerdem wurde nachgewiesen, dass lipophile lanthanoide Komplexe über eine gute Verträglichkeit auch bei höheren Dosen verfügen. Hierbei scheinen sie, eingebunden in den EOB-DTPA Komplex, gegenüber Nicht-Lanthanoiden besser verträglich. Die Röntgenstrahlenschwächung scheint ausreichend für den Gebrauch in der CT (KRAUSE et al., 1996).

Aufgrund der höheren Absorption der Röntgenstrahlung von Gadolinium gegenüber Jod und der leberspezifischen Aufnahme, könnte diese Substanz in der CT-Diagnostik zum Einsatz kommen (SCHMITZ et al., 1997).

Viele Forschungsansätze wurden in Phase I durchgeführt, dann aber wegen Unverträglichkeiten durch die hohen Mengen an metallischen Verbindungen abgebrochen.

- **FP 736-04**

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein hepatozyten-spezifisches Kontrastmittel für die Computertomographie. Sie besteht aus einer 10%igen Öl-Wasser Emulsion mit einem Jodgehalt von 62 mg/ml. Die Emulsion akkumuliert überwiegend in den Hepatozyten, zu einem geringen Anteil in der Milz. Eine Tumoranreicherung findet nicht statt. Cholesterol, ein wichtiger Bestandteil des Kontrastmittels, verstärkt/fördert die Aufnahme durch die Hepatozyten.

Untersuchungen von BERGMANN et al. (1997) zeigten in einer experimentellen Studie an Ratten bei Dosierungen zwischen 0.25 und 4 ml/kg KG eine ansteigende Sensitivität bei der Diagnose von Lebermetastasen bis zu einem Enhancement von +30 HU. Stärkere Dosierungen führten zu falsch positiven Ergebnissen.

Auch in der klinischen Studie von MAGNUSSEN et al. (1998) wurde in allen Dosierungen (bis max 2 ml/kg KG) eine Plateauphase von > +20 HU bei den Probanden erreicht, die für mindestens 2 Stunden anhielt, wodurch auch dieses Kontrastmittel ein großes Zeitfenster aufweist.

- **EOE-13/ Ethiodol-Oil-Emulsion-13**

Ein anderer Ansatz wurde mit EOE-13 versucht. Hierbei handelt es sich um eine Ethiodol-Emulsion, die im RES phagozytiert wird und sich dadurch in den Kupferschen Sternzellen des normalen Lebergewebes anreichert. In der klinischen Studie von LEWIS et al. (1982) steig die Detektionsrate der Leberläsionen größer 1 cm von 8% vor Gabe von EOE-13 auf 92% nach Applikation des Kontrastmittel. Auch die klinische Studie von THOMAS et al. (1982) zeigt eine signifikante Verbesserung der Läsionerkennbarkeit in der Leber mit EOE-13 gegenüber den Nativ-aufnahmen.

2.5.1.2 Hochmolekulare/ Partikuläre leberspezifische RKM

- **Liposomen**

Liposomen sind kleine Vesikel (mit Durchmessern bis < 100 nm). Liposomen sind geschlossene, vesikuläre Doppelschichtstrukturen mit zellmembranähnlichen Eigenschaften, in denen Lipiddoppelschichten verschieden Kompartimente voneinander abgrenzen. Liposomen werden gebildet, wenn man Verbindungen, wie z.B. Phospholipide, mit Wasser in Kontakt bringt. Die Vesikel werden je nach Machart von Tumorzellen oder Hepathozyten aufgenommen. Liposomen können mit Hilfe einer „Tarnkappe“, wie wasserlöslichem Polyethylenglycol (PEG) oder Gluco-

rinderivaten maskiert werden und somit länger im Blut zirkulieren (TORCHILIN, 1998). Die Verkapselung der Arzneimittel in Liposomen schützt diese vor einem raschen Abbau in vivo und setzt sie über eine größere Zeitspanne hinweg im Körper frei, bis zu einigen Tagen (ALLEN et al., 1992).

In der Tumorforschung wird seit langem nach Substanzgruppen gesucht, die den Weg zur Tumorzelle selbst finden und die eingelagerten krebshemmenden Wirkstoffe (Zytostatika) am Zielort abgeben. Bekannt ist, dass die Kupffer-Zellen und Hepatozyten zur Endozytose von Partikeln, einschließlich Lipidvesikeln fähig sind (TILCOCK et al., 1989). Deswegen werden Liposomen als Vehikel für die Anreicherung des Kontrastmittels im Zielgebiet Leber und Milz genutzt. Da das Kontrastmittel Gd-DTPA durch die Bindung an Liposomen bevorzugt durch das monozytäre Makrophagensystem (MPS) aufgenommen wird, kann die Totaldosis, die verabreicht werden muß, im Vergleich zum freien Kontrastmittel gesenkt werden, vorausgesetzt, daß die äquivalente Dosis den gleichen Effekt im Zielorgan hervorruft.

Vor etwa 20 Jahren wurden Liposomen als vielversprechende Carrier für Arzneimittel und Diagnostika entdeckt, die in der Lage sind, unterschiedliche Substanzen im Kreislauf und Gewebe zu transportieren. Liposomen konnten bisher erfolgreich sowohl in der CT und MRT, als auch in der Nuklearmedizin eingesetzt werden (SELTZER, 1988).

In den letzten 10 Jahren wurden oberflächenmodifizierte Immunliposomen und Liposomen mit langer Bluthalbwertszeit entwickelt. Ähnlich den Polymeren, erhofft man sich Liposomen in Zukunft für den Einsatz als Blut-Pool Kontrastmittel.

SACHSE et al. (1997) konnten nachweisen, dass sich sowohl nicht-oberflächenbehandelte, als auch oberflächenmodifizierte Iopromid-tragende Liposomen für den Einsatz als Blut-Pool Kontrastmittel in der CT eignen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine intravasculäre Jodkonzentration von $\geq 2\text{mg/ml}$ (50-60 HU) über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten für die Blut-Pool Darstellung ausreicht. Einsatzmöglichkeiten wären die Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen (z.B. Stenosis, Ischämie oder Atherosklerose), abnormer Gefäßpermeabilitäten (z.B. bei Entzündungen oder Krebs) und tumorbedingter Neovaskularisationen (BOGDANOV et al., 1991).

In einer Studie von PETERSEIN et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass liposomale Kontrastmittel zu einer deutlich stärkeren und länger anhaltenden Zunahme der Dichte in der Leber im Vergleich zu konventionellen extrazellulären Kontrastmitteln führen. Die Anreicherung der liposomalen Kontrastmittel war dosisabhängig und erreichte bei einer Dosis von ≥ 1.5 ml/kg KG einen Maximalwert von +102 HU gegenüber +87 HU eines extrazellulären Kontrastmittels (2.0 ml/kg KG). Eine für die Diagnostik ausreichende Leberanreicherung von wenigstens +40 HU persistiert bis zu 90 Minuten nach Injektion des liposomalen Kontrastmittels, verglichen mit < 5 Minuten beim extrazellulären Kontrastmittel. Auch dieser Ansatz wurde nach der klinischen Phase I beendet, weil es zu Unverträglichkeiten kam.

- **Perfluorooctyl-Bromid (PFOB)**

Perflubron (Perfluorooctyl-Bromid) besteht aus Perfluran, gebunden an ein einzelnes Bromatom. Die Emulsion, mit einer mittleren Partikelgröße von 0.2 μm , verbleibt im intravaskulären Raum. Sie wird durch Phagozytose in das Retikuloendotheliale System (RES) aufgenommen und durch Verdunstung über die Haut und Lunge ausgeschieden (MATTREY, 1989). Das hepatosplenische Enhancement resultiert also aus einer Anreicherung des Perflubron sowohl im Blut-Pool, als auch in den retikuloendothelialen Zellen.

Verschiedener Tierversuche (MATTREY, 1989) zeigten, dass eine Dosis von 1.5 g/kg Körpergewicht ausreicht, um ein vaskuläres Enhancement von +50 HU zu erreichen. HARNED et al. (1994) erzielten nach Bolusinjektion eine homogene Verteilung der Substanz und ein maximales Blut-Pool Enhancement nach ca. 5 Minuten. Die Anreicherung in der Leber, den Blutgefäßen und der Milz erfolgte schnell und persistierte über einen Zeitraum von mindestens 5 Stunden. Dies verbreitert das diagnostische Fenster.

STEINBACH et al. (1994) konnten zeigen, dass sich bei der homogenen Verteilung der Substanz nicht nur der Kontrast verbessert, sondern auch eine deutlichere Demarkation zu den umliegenden Geweben beobachtet wird. Sie kommen zu dem Schluss, dass sich Perflubron besonders gut als Blut-Pool Kontrastmittel eignet, da es sich sowohl in den hepatischen Gefäßen, ohne jedoch im Tumor anzureichern.

Die beiden Substanzen Perfluorooctyl-Bromid (BRUNETON et al., 1989) und „Ethiodized“ Öl Emulsionen/EOE-13 (MILLER et al., 1984) zeigten bisher viel versprechende Ergebnisse in der Blut-Pool Darstellung. Erhebliche Sicherheitsbedenken schlossen weitere klinische Tests aus (LANIADO und KOPP, 1997).

2.5.2 Neuartige jodhaltige Makromoleküle/ Blut-Pool-Kontrastmittel

Es wurden unterschiedliche Ansätze unternommen, um das Molekulargewicht der Röntgenkontrastmittel zu vergrößern. Kontrastmittel, die selektiv den Kontrast von Blutgefäßen verstärken, befinden sich bereits seit den Anfängen der Angiographie in der Erforschung. Alle bisherigen Versuche, derartige Substanzen zu entwickeln, scheiterten aufgrund der niedrigen Sensitivität der bildgebenden Verfahren und der großen Menge an Kontrastmittel, die für diese Untersuchungen notwendig war.

Blut-Pool-Kontrastmittel für die CT sind derzeit in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Diese Substanzen zeichnen sich durch besondere Eigenschaften aus. Im Tierversuch wurde mit Hilfe jodhaltigen Blut-Pool-Kontrastmittel, deren extrazelluläre Diffusion durch ihre Molekülgröße verlangsamt und somit reduziert abläuft, eine verbesserte Darstellung der Kompartimente und der Perfusion ermöglicht (LATROU, 1996).

Die Blut-Pool Darstellung ist von besonderem Interesse bei der Beurteilung des Blutvolumens, z.B. bei kardiologischen Krankheitsbildern und der Darstellung eventueller Unregelmäßigkeiten und Inhomogenitäten, die durch pathologische Veränderungen, z.B. bei Tumoren, hervorgerufen worden sind. Die Leber ist eines der am stärksten vaskularisierten Organe und deshalb müssten Makromoleküle zu einer besseren Kontrastierung führen.

3 MATERIAL UND METHODE

Die Versuche wurden am Institut für Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin - im Rahmen eines vom Senator für Gesundheit und Soziales des Landes Berlin genehmigten Versuchsvorhabens (TVV G 0043/98) durchgeführt.

3.1 Tiermodell

Die Ratte erweist sich in diesem Kontext als ideales Modelltier aufgrund ihrer geringen Letalität nach operativen Eingriffen und der geringen Komplikationsrate während tiefer Narkosen bei computertomographischer Untersuchungen. Experimentell erzeugte Tumormodelle finden breite Anwendung im Rahmen von Studien zur Beantwortung medizinischer Fragestellungen.

Experimentelle Studien an der Ratte sind leicht durchführbar, kostengünstig und haben gezeigt, dass sie unter anderem besonders für die Exploration von Kontrastmitteln an abdominalen Tumoren geeignet sind.

3.1.1 Untersuchte Tiere

Die Untersuchungen dieser Arbeit erfolgten in den Jahren 1998-2000 an männlichen Spague-Dawley Ratten (SD-Ratten) und männlichen WAG/RIJ-Ratten. Die Bezugsquelle beider Rattenstämme war die Firma Charles River, Sulzfeld, Deutschland.

Den SD-Ratten wurde ein Novikoff-Hepatom und den WAG-Ratten ein Kolonadenkarzinom (CC531) implantiert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das Körpergewicht beider Rattenstämme 250g. Insgesamt wurden 62 Tiere untersucht.

Die Tierhaltung erfolgte unter standardisierten Bedingungen (Raumtemperatur 22 ± 2 °C, Luftfeuchtigkeit $60 \pm 15\%$, Tag/Nachtrhythmus 12 h) bei artgerechter Fütterung. Jeweils 6 Tiere waren in einem Makrolonkäfig mit entstaubtem Holzgranulat untergebracht.

Im Anschluss an die Kontrastmittel-Untersuchungen wurden alle Tiere in einer speziell dafür vorgesehenen CO₂-Kammer getötet, um zu prüfen, ob der histologische- mit dem CT-Befund korreliert. Zur Bestimmung der Tumorgöße und einer eventuellen Tumordinfiltration der umliegenden Gewebsstrukturen wurden die Tiere abschließend seziiert.

3.2 Tumormodelle

Um die Kontrastierung und Verweildauer der beiden Kontrastmittel in Abhängigkeit von der Tumorphistologie untersuchen zu können, wurden in dieser Arbeit zwei unterschiedliche Tumormodelle betrachtet, zum einen das Novikoff-Hepatom, ein schnell wachsender Tumor und zum anderen das Kolonadenokarzinom CC531, ein vom Epithelgewebe ausgehender meist wenig differenzierter Tumor.

Die verwendeten Tumorarten wurden mittels Implantation von Tumorzelllinien an gesunden Laborratten zum Wachstum gebracht. Dabei bekam jedes Tier ca. eine Millionen Tumorzellen appliziert, die im eingefrorenen Zustand von der Tumorbank des Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg geliefert wurden. Die notwendigen Zellen für die weiteren Implantationen wurden durch Passage der Zellen in Zellkultur gewonnen.

3.2.1 Novikoff-Hepatom

Von den Hepatozyten ausgehend handelt es sich bei dem Novikoff-Hepatom um einen hypovaskularisierten, schnell wachsenden Tumor mit einer vitalen, invasiv wachsenden Tumorperipherie mit der Tendenz zur zentralen Nekrosebildung. Die optimale Tumorgöße von 1-2 cm entwickelt sich etwa nach 7-8 Tagen. Einige Läsionen sind in dieser Studie im Einzelfall bis zu 21 Tagen gewachsen.

Die intrahepatischen Raumforderungen entsprechen einem malignen Tumor. Histologisch lassen sich Hyperchromasie, Polymorphie, zahlreiche Mitosen, sowie eine zugunsten des Kerns verschobene Kern-Plasma-Relation feststellen. Die Tumorperipherie besteht aus vitalem Tumorgeewebe und das umgebende Lebergewebe ist geringgradig entzündlich durch Lymphozyten und Granulozyten infiltriert (BÖCHER et al., 1997).

3.2.2 Kolonadenokarzinom / CC531

Das CC531 Karzinom ist ein Adenokarzinom des Kolon, ausgehend vom Epithelgewebe mit drüsiger Differenzierung (THOMAS et al., 1993). In der tumorhistologischen Untersuchung findet man kleine gut differenzierte Tumorzellen, von einer Basalmembran und Bindegewebe umgeben, die fast immer mit Blutgefäßen des Portaltraktes in Verbindung stehen. Meist ist dieser Tumor wenig differenziert und zeigt direkten Kontakt zu den Hepatozyten und der Leberkapsel. Die bindegewebige Kapsel besteht aus Granulationsgewebe und erleichtert die Ausbreitung von Metastasen.

Das charakteristische morphologische Bild entsteht durch Epithelzellen, teilweise in drüsigen Strukturen mit zentralen Lumina organisiert und durch Bindegewebe und infiltrierende Zellen voneinander getrennt. Zentrale Nekrosen werden häufig beobachtet (THOMAS et al., 1995). Die Untersuchungen erfolgten ebenfalls bei optimaler Tumorgröße zwei Wochen nach Tumorimplantation.

3.3 Tumorimplantation

Die Implantation der Tumorzellen erfolgte sowohl bei den Spague-Dawley, als auch bei den WAG-Ratten nach gleichem Schema.

In Vorbereitung auf den Eingriff wurden alle Tiere mittels Äther in den Zustand einer kurzzeitigen Narkose versetzt. Die eigentliche Anästhesie erfolgte mit einem 50 mg/kg KG Ketaminhydrochlorid (Ketavet[®], Parke-Davis, Berlin, Germany) - 5 mg/kg KG Xylazin (Rompun[®], Bayer AG, Leverkusen, Germany) Gemisch, das intramuskulär appliziert wurde und 2 mg/kg KG Diazepam (Diazepam-ratiopharm 10, Ratiopharm, Ulm, Germany), subcutan verabreicht.

Bei vollständiger Anästhesie wurde die Bauchdecke der Ratten rasiert und desinfiziert. Im Anschluss erfolgte eine substernale ca. 2-3 cm lange Laparotomie entlang der Linea alba. Dieser Eingriff verlief nahezu unblutig und bedurfte keiner Blutstillung. Nach erfolgreicher Laparotomie konnte einer der linken Leberlappen (die Leber der Ratte besteht aus 5 Lappen) freipräpariert werden. Mit einer vorher injektionsfertig zubereiteten Spritze, die mit der Tumorzellsuspension gefüllt war, folgte der Einstich in caudo-cranialer Richtung. Die Kanüle wurde einige Zentimeter subkapsulär vorgeschoben ohne dabei die Leberkapsel zu durchstechen und ein quaddelförmiges Tumorzelldepot von 1-2 mm³ Größe platziert. Um zum einen das Entweichen der Tumorzellsuspension in die Bauchhöhle zu vermeiden, zum anderen die Blutung zu stillen, musste anschließend die Einstichstelle für einige Minuten komprimiert werden. Nach Implantation der Tumorzellen, wurde der Leberlappen wieder in die Bauchhöhle reponiert, diese mit einigen Tropfen Antibiotika (Gentamicin[®]) versehen und nach überprüfter Bluttrockenheit sowohl das Peritoneum als auch die Muskel- und Hautschicht mit einer fortlaufenden Naht (Catgut 5-0) wieder verschlossen.

Der operative Eingriff dauerte in der Regel 15 Minuten pro Tier. Spätestens fünf Minuten später erwachten die Tiere aus der Narkose.

Durch die Implantation von 1×10^6 Zellen/ml Tumorzellsuspension entwickelten alle Tiere disseminiert im caudalen-, im rechten-, mittleren- oder linken Lobus Lebertumoren. Der mittlere Durchmes-

ser des Novikoff-Hepatoms betrug 0.3-1.3 cm, der des Kolonkarzinoms lag bei 0.5-1.6 cm. Dies entspricht in beiden Fällen einem Cancer-Index von 3 (STELLER et al., 1985).

Cancer Index	Durchmesser (in cm)
0	0
1	< 0.5
2	0.5-1.0
3	1.0-2.0
4	2.0-3.0
5	> 3.0

Tab. 3.1: Cancer-Index, Tumorwachstum und Durchmesser der Tumorknoten nach STELLER

Unmittelbar vor der eigentlichen Untersuchung im CT wurde eine Nativuntersuchung der Ratten mittels MRT durchgeführt. Ziel dieser Kontrolluntersuchung war der Nachweis vorhandener Läsionen zu diesem Zeitpunkt und die Evaluation der Tumorgröße. Bei insgesamt schlechter Darstellbarkeit der Raumforderungen konnte jedoch in fast allen Tieren die Anzahl und Größe der Leberläsionen bestimmt werden.

Die nur vereinzelt aufgetretenen postoperativen Komplikationen waren im Wesentlichen Folge des schnellen Größenwachstums, besonders das des Novikoff-Hepatoms. Seltener kam es zu einem tumorösen Kapseldurchbruch und dadurch bedingte Tumorinfiltrationen in benachbarte Organe. Schon ein bis zwei Tage zu langes Wachstum konnten dazu führen, dass der Tumor umliegende Organe infiltrierte und die Ratte verstarb.

3.4 Kontrastmittel

Für die Untersuchungen wurden zwei nicht-ionische jodhaltige RKM von der Firma Guerbet, Aulnay sous Bois, France verwendet. Beim ersten Präparat handelt es sich um das unspezifische Monomer Iobitridol (Xenetix[®], Laboratoires Guerbet, Roissy, France) mit einer Konzentration von 300 mg J/ml. Die zweite Substanz ist ein in der Entwicklung befindliches Kontrastmittel, P743, ein Makromolekül, in einer Konzentration von 152 mg J/ml vorliegend. Beide RKM unterscheiden sich in der Anzahl ihrer Benzolringe (Basismolekül) und in ihren Substituenten.

3.4.1 Xenetix® (Iobitridol)

Es handelt sich um ein Monomer in Form eines nicht-ionischen, jodierten, aromatischen, lipophilen Moleküls.

Tradename	Firma	Generische Name	Jodkonzentration (mg/ml)	Viskosität (mPa/s 20°C)	Viskosität (mPa/s 37°C)	Osmolarität (Osm/kg 37°C)
Xenetix® 300	Guerbet	Iobitridol	300	11	6	0,695

Tradename	Firma	pH-Wert	Molekulargewicht (Dalton)	LD 50 (g Iod/kg Maus)
Xenetix® 300	Guerbet	7,3	835	> 8,9

Tab. 3.2: Physiko-chemische Eigenschaften von Xenetix®

Osmolarität: Die Osmolarität von Blutplasma liegt bei 290 mosm/ml (Osmolalität = $290 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$). Flüssigkeiten, die von dieser Osmolarität abweichen, führen an Zellgrenzen zu Verschiebungen, die nach einer intravasalen Applikation zu einem Einstrom physiologischer Gewebsflüssigkeit in das Gefäßsystem führen. Darüber hinaus kann es zur Beeinträchtigung der Erythrozyten und der Endothelzellen im Gefäßsystem kommen. Insbesondere bei älteren Patienten mit Herz-Kreislaufproblemen kann eine Verschiebung des Flüssigkeitsvolumens zu Übelkeit, Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen bis zur Herzinsuffizienz führen.

Viskosität: Die Viskosität eines KM hängt von der Form des Moleküls, der Anzahl der OH-Gruppen, der Konzentration und der Temperatur ab.

LD (lethal dose) 50: Dosis bei der 50 % der Versuchstiere sterben

Iobitridol wird, wie andere tri-jodierte wasserlösliche KM auch, via glomeruläre Filtration und ohne tubuläre Rückresorption renal ausgeschieden. Durch die Bindung hydrophiler Substituenten an das Molekül wird die Wasserlöslichkeit gesteigert. Dies wiederum reduziert die Anzahl der hydrophoben Interaktionen und intensiviert die pharmakologische Trägheit der jodierten Molekülstruktur (LATROU, 1996).

Das Iobitridolmolekül (Xenetix®, Guerbet) optimiert die unterschiedlichen pharmakologischen Konzepte reduzierter Osmolalität und hydrophiler Konformation. Der lipophile, jodhaltige Benzolring wird von einer stabilen Verbindung mit einer hydrophilen Hydroxy-Gruppe umschlossen, wodurch die sehr gute Verträglichkeit dieser Substanz resultiert.

3.4.2 Makromolekül - P743

Die Grundsubstanz basiert auf einer Art Dendrimer aus trijodierten Molekülen. Das pharmakologische Profil ähnelt dem, der in der Entwicklung befindlichen Blut-Pool Kontrastmitteln mit schneller Clearance. In vitro konnte eine geringe Diffusion des Makromoleküls durch das Endothelium nachgewiesen werden (IDÈE et al., 2001). Die Ausscheidung von P743 erfolgt durch glomeruläre Filtration. Die mittlere Letal-Dosis bei Mäusen liegt im Median bei $> 8,9$ g Jod/ kg KG. In tierexperimentellen Versuchen konnte eine gute Nierenverträglichkeit aufgezeigt werden (IDÈE et al., 2001).

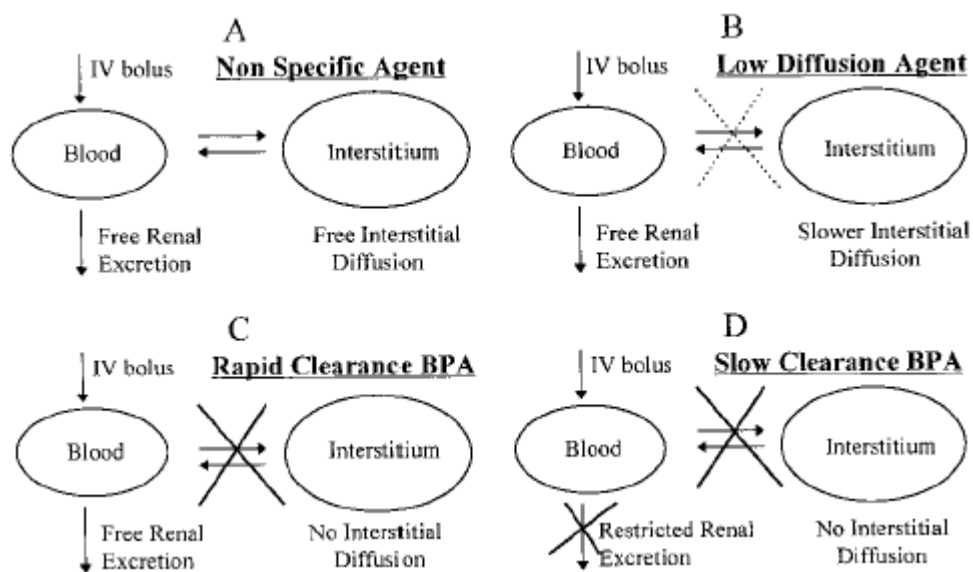


Abb. 3.1: Schematische Kompartiment-Darstellung der Pharmakokinetik für verschiedene Kontrastmittelklassen: A, nicht-spezifische Kontrastmittel (z.B. Iobitridol); B, langsam diffundierende Substanzen; C, sog. „Rapid-Clearance“ Blut-Pool Kontrastmittel (RCPBA; z.B. P743); D, sog. „Slow-Clearance“ Blut-Pool Kontrastmittel (SCBPA)

In der vorliegenden Studie handelt es sich beim niedermolekularen jodhaltigen Kontrastmittel um ein so genanntes Zweikompartiment-Modell, in dem sich das Kontrastmittel nach Applikation sofort gleichmäßig auf zwei Kompartimente verteilt. Es handelt sich um ein offenes System, da verschiedene Eliminationsvorgänge möglich sind. Beim Polymer P743 handelt es sich um ein Einkompartiment-Modell, da das Kontrastmittel nur zu einem sehr geringen Teil in das Interstitium diffundiert und überwiegend schnell renal ausgeschieden wird.

	P743	Xenetix®
T_{1/2} β (min)	4 ± 0	19 ± 4
V_d (ml/kg)	40 ± 1	195 ± 26
Clearance (ml/min/kg)	7 ± 1	9 ± 1
Mittlere Verweildauer (min)	6 ± 0	25 ± 8
C5/C0 (%)	21 ± 1	11 ± 1
MW (g)	12908	835
Moleküldurchmesser	5 nm	1.5 nm

Tab. 3.3: Pharmakokinetisches Profil beider Kontrastmittel in einer Konzentration von 300 mg J/kg bei Ratten (Mittelwert ± SD)

T _{1/2} β(min):	Eliminationshalbwertszeit (Zeit, die benötigt wird, bis sich der Plasmaspiegel halbiert hat) - Elimination erfolgt fast ausschließlich renal.
V _d (ml/kg):	Verteilungsvolumen – fiktives Volumen, in dem sich die applizierte Dosis gleichmäßig verteilt haben müsste, um die beobachtete Plasmakonzentration zu ergeben
Clearance (ml/min/kg):	Eliminationsgeschwindigkeit- Parameter für die Ausscheidungskinetik
Mittlere Verweildauer (min):	Mittlere Verweildauer im Blut
MW(g):	Molekulargewicht in Dalton
Moleküldurchmesser:	Durchmesser des Moleküls

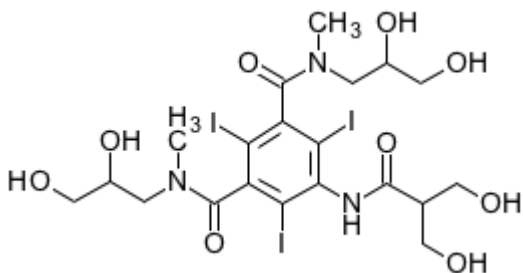


Abb. 3.2a: Chemische Struktur von Iobitridol (Xenetix®, Guerbet)

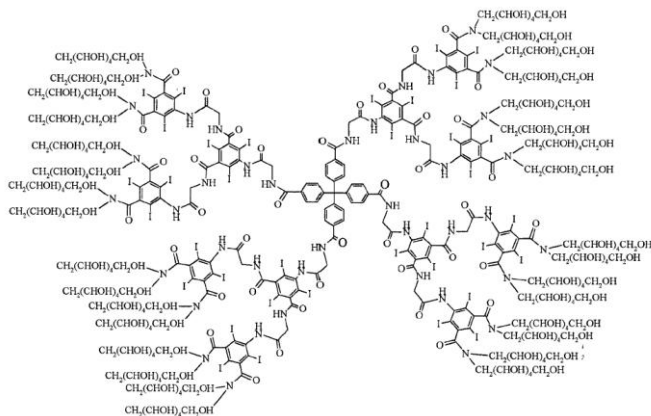


Abb. 3.2b: Chemische Struktur von P743 (Makromolekül)

3.5 Versuchsaufbau

Es wurden die Dichte-Zeit-Verläufe der beiden Röntgenkontrastmittel Xenetix[®] und P743 für die Leber, den Tumor und das umliegende Gewebe beurteilt für die folgenden vier Dosierungen: 150, 225, 300 und 600 mg Iod/kg KG.

Dosierung (mg Iod/kg KG)	Kontrastmittel	Tumor	Untersuchte Ratten	Anzahl der Tu- moren
150	P743	Novi-H	7	8
	Xenetix [®]	Novi-H	7	8
	P743	CC531	7	7
	Xenetix [®]	CC531	7	7
225	P743	Novi-H	10	11
	Xenetix [®]	Novi-H	10	11
	P743	CC531	7	7
	Xenetix [®]	CC531	7	7
300	P743	Novi-H	5	5
	Xenetix [®]	Novi-H	5	5
	P743	CC531	8	8
	Xenetix [®]	CC531	8	8
600	P743	Novi-H	8	8
	Xenetix [®]	Novi-H	8	11
	P743	CC531	10	13
	Xenetix [®]	CC531	10	13

Tab. 3.4: Dosisabhängige Verteilung und Anzahl der untersuchten Ratten und der Tumoren

3.6 Untersuchungsprotokoll

Die CT-Untersuchungen erfolgten an einem Philips-CT-Scanner (SR 7000). Die Röhrenspannung betrug 100 KV bei einer Stromstärke von 125 mAs.

Die Anästhesievorbereitung auf die Kontrastmitteluntersuchungen entsprach im Wesentlichen der Vorbereitung zur Tumorimplantation (siehe 1.4 Tumorimplantation). Nach Applikation des Ketamin-Rompun Gemisches wurde die laterale Schwanzvene zusätzlich mit einer 9 G Flexüle (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) katheterisiert. Dieses Einbringen einer flexiblen Kanüle erlaubte die spätere Aufrechterhaltung der Narkose und diente der Applikation des Kontrastmittelbolus.

Vor Applikation der Kontrastmittel wurde die Leber in Spiraltechnik mit einer Schichtdicke und einem Tischvorschub von je 1.5 mm und einem Rekonstruktionsindex von 1 mm untersucht. Alle Aufnahmen wurden in transversaler Schichtung erstellt.

Im Anschluss an eine intravenöse Applikation eines Kontrastmittelbolus von 3 ml/kg Körpergewicht (das Kontrastmittel wurde entsprechend zuvor verdünnt, um ein einheitliches Injektionsvolumen und damit eine einheitliche Dosierung zu gewährleisten) bei einem Startdelay von 4 Sekunden erfolgte die Datenakquisition der dynamischen Untersuchung. Die Bilddokumentation in sequentieller Ein-Schicht-Technik begann in Zwei-Sekunden-Intervallen für die ersten 60 Sekunden, gefolgt von 15-Sekunden-Intervallen bis zur fünften Minute und ab der fünften Minute in Minutenabständen bis zur 30. Minute post injectionem (p.i.).

Sequence Nummer	1	2	3
Startverzögerung	4	15	60
Interscan Zeit	0	13	58
Tischvorschub	0	0	0
Image/ Scan	1	1	1
Anzahl der Scans	30	16	25
Sequence Index	0	0	0
Gesamtzahl der Scans	30	16	25

Tab. 3.5a: CT-Protokoll (Dynamic Scan/Scan Sequence) - Die technischen Einstellungen, sowie die Verzögerungszeiten waren für die Messungen aller Untersuchungen identisch.

SL TH	SEC.	MA	KV	FOV	MTX	F	
1.5	2.0	125	100	350	512	5	BODY

Tab. 3.5b: Gerätetechnische Einstellung

Eine vor Bolusgabe durchgeführte Nativbildserie der Leber galt der Abgrenzung bestehender Verkalkungen von Kontrastmittel-Enhancement.

3.7 Auswertung

Die Auswertung der CT-Daten erfolgte mit Hilfe der MagicView Software (Siemens) und anschließender Nachbearbeitung am Macintosh-Computer. Die NIH-Software diente der Messung der Densitäten von Leber, Tumor, Tumorperipherie, Aorta und Vena cava superior.

3.8 Quantitative Datenanalyse

Die HU-Messungen begannen mit Applikation des Kontrastmittels in den oben genannten Zeitintervallen (siehe Tab. 3.7a) bis 1800 Sekunden p.i.. Um die gemessenen Werte beider Kontrastmittel miteinander vergleichen zu können, wurden die anatomischen Strukturen (Aorta, Leber, Tumor, Peripherie und V.cava) an der Stelle ihres größten Durchmessers betrachtet. Die Messwerte für die Aorta, Leber, den Tumor und die V.Cava wurden im CT für alle Zeitpunkte und für alle Untersuchungsgruppen bestimmt. Die Messungen erfolgten in einer zirkulären, sogenannten „region of interest“ (ROI), deren Größe je nach Organ zwischen 0.25-1.0 cm² lag.

Um die Messbedingungen möglichst zu standardisieren wurde versucht, in der Leber und den Gefäßen in einer gleich bleibenden ROI von 0,5 cm² Größe zu messen. Vor jeder Festlegung der ROI wurde der Teil des Tumors und auch der anderen Gewebe bestimmt, der über die gesamte Bildserie am deutlichsten zu erkennen war. Die anschließenden Messungen erfolgten stets am gleichen Ort.

Nach den experimentellen Versuchen erfolgte eine makroskopische Zerlegung der Leber, um nachträglich bestimmen zu können, ob das ROI auch im Tumor gemessen wurde.

Um die Dichte-Zeit-Verläufe in der Aorta, der Leber, dem Tumor, der Tumorperipherie und den Leber-Tumor Kontrast für jedes einzelne Untersuchungstier erstellen zu können (für die pharma-

kokinetische Anpassung), erfolgte mit dem Programm Delta Graph 2.0 eine monoexponentiale Anpassung mit Hilfe folgender Formel:

$$y = c + (a * \text{Exp}(-b * x))$$

a = Ausgangswert nach Einstellen des Verteilungsgleichgewichts (Maximalwert in HU)

b = Eliminationskonstante (density decrease constant)

c = Leer-/Nativwert in HU

y = Dichtewert (density values)

x = Zeit

Außerdem wurden die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beider Substanzen bestimmt. Darunter versteht man die Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt. Diese wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$t_{1/2} = \ln 2 / b$$

b = Eliminationskonstante (density decrease constant)

Als wichtige Messgröße wurde außerdem die AUC (area under curve) ermittelt. AUC bedeutet Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. Dieser Wert wurde bei beiden Kontrastmitteln für einen Messzeitraum bis maximal 300 Sekunden p.i. bestimmt. Bei der AUC handelt es sich um ein Integral. Dieses Integral ist ein Maß für den im Zeitintervall erreichten Dichteanstieg und wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{AUC} = a/b * (\exp(-300*b) - 1)$$

a und b = siehe oben

Um eine ausreichende Beurteilbarkeit der Leber zu ermöglichen, muss es in der Leber mindestens zu einem Enhancement von +50 HU kommen. Aus diesem Grund wurde die Zeitspanne $d\text{HU} > +50$ HU errechnet:

$$\text{Zeit } d\text{HU} > +50 = - (\ln(50 - c) / a) / b$$

a, b und c = siehe oben

3.8.1 Statistische Methoden

Zum Vergleich mehrerer Merkmale erfolgte der Mann-Whitney-Wilcoxon Test. Der Mann-Whitney-Wilcoxon Test ist ein parameterfreier statistischer Test. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob die zwei unabhängigen Verteilungen vom monomeren und dem polymeren Kontrastmittel dieselbe Messgröße wiedergeben. Dabei sollte das Signifikanzniveau ermittelt werden, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Für die vorliegenden experimentellen Versuche ergab sich eine Signifikanz $p < 0,01$.

Zum Vergleich verschiedener Leberkontrastierungen im zeitlichen Verlauf konnte die area-under-the-curve (AUC) Methode eingesetzt werden. Hierbei erfolgte die Berechnung der Flächen unter den Dichte-Zeit Kurven. Die Ergebnisse der AUC, $t_{1/2}$ und $dHU > +50$ wurden in Form von Mittelwerten, Standardabweichungen, sowie Median mit Maximal und Minimalwert zusammengefasst. Diese Ergebnisse (AUC, $t_{1/2}$ und $dHU > +50$) für die verschiedenen Kontrastmittel und Dosierungen wurden interindividuell mit dem Mann-Whitney-Test hinsichtlich der Signifikanz verglichen. Die Signifikanz ergab $p < 0,01$.

Zwischen den verschiedenen Dosisgruppen und Tumormodellen erfolgt der graphische Vergleich teilweise mit Hilfe der Boxplot-Darstellung. Dabei umfasst die Box die 25. bis 75. Perzentile mit einem durch eine horizontale Linie gekennzeichneten Median.

Alle mathematischen und statistischen Analysen wurden auf einem Personal Computer unter Verwendung eines handelsüblichen Statistik-Programmes (SPSS) durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

Die nachfolgenden Dosisangaben beziehen sich jeweils auf mg Iod/kg Körpergewicht.

4.1 Messergebnisse

4.1.1 Aorta

CC531 Kolonadenokarzinom - Halbwertszeiten (HWZ)

Dosierung	Iobitridol	P743
150 mg Iod/kg	46 ± 26 s	334 ± 162 s
225 mg Iod/kg	93 ± 40 s	254 ± 53 s
300 mg Iod/kg	87 ± 28 s	272 ± 46 s
600 mg Iod/kg	108 ± 43 s	439 ± 295 s

Novikoff-Hepatom - Halbwertszeiten

Dosierung	Iobitridol	P743
150 mg Iod/kg	22 ± 23 s	195 ± 43 s
225 mg Iod/kg	106 ± 43 s	282 ± 85 s
300 mg Iod/kg	130 ± 18 s	247 ± 68 s
600 mg Iod/kg	58 ± 67 s	287 ± 52 s

AUC in der Aorta - CC531 Kolonadenokarzinom

Dosierung	Iobitridol	P743
150 mg Iod/kg	4407	12398
225 mg Iod/kg	8006	22783
300 mg Iod/kg	15567	30103
600 mg Iod/kg	30352	54222

AUC Aorta - Novikoff-Hepatom

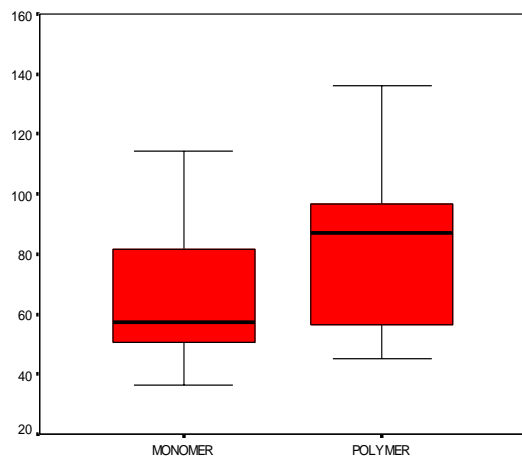
Dosierung	Iobitridol	P743
150 mg Iod/kg	2856	13220
225 mg Iod/kg	7969	22164
300 mg Iod/kg	17611	36950
600 mg Iod/kg	20389	53698

Bei der Betrachtung der Dichtehalbwertszeiten (HWZ) konnte beim Vergleich der beiden Kontrastmittel innerhalb eines Tumortyps weder beim CC531 Kolonadenkarzinom noch beim Novikoff-Hepatom eine Dosisabhängigkeit festgestellt werden.

Als Parameter für die Substanzmenge im Körper oder auch Bioverfügbarkeit wurde die AUC berechnet. Bei der Bestimmung der AUC war sowohl für das CC531 Kolonadenkarzinom als auch das Novikoff-Hepatom eine Dosisabhängigkeit nachweisbar.

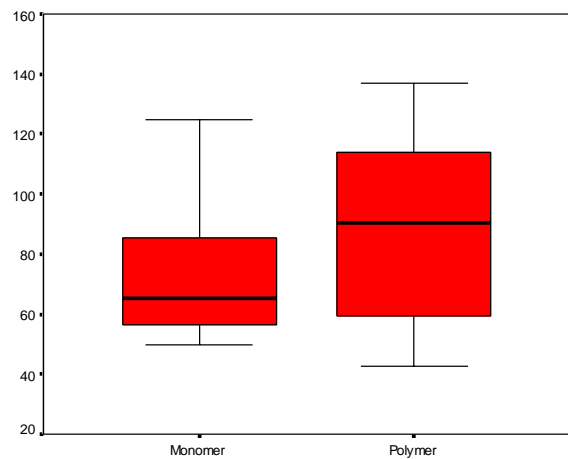
Röntgendichte in der Aorta (Zeitintervall 0-1800 Sekunden)

HU



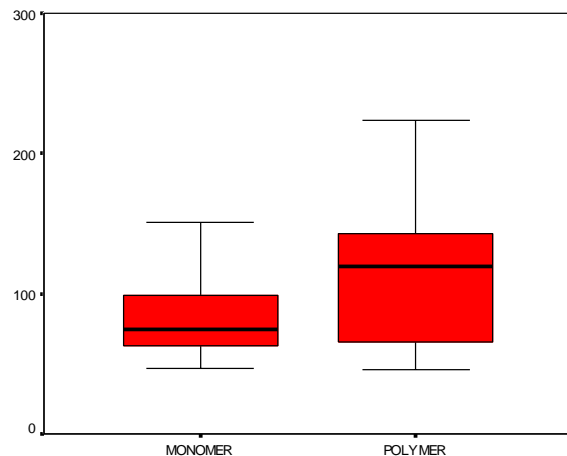
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 150 mg I/kg

HU



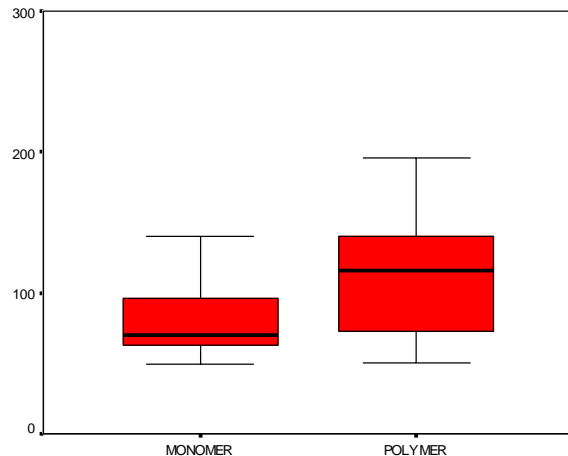
Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 150 mg I/kg

HU



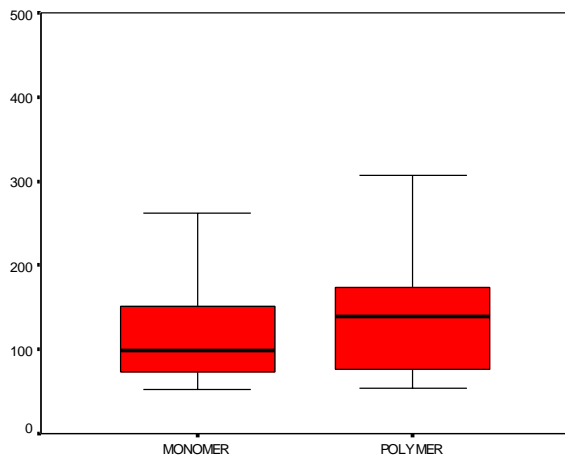
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 225 mg I/kg

HU



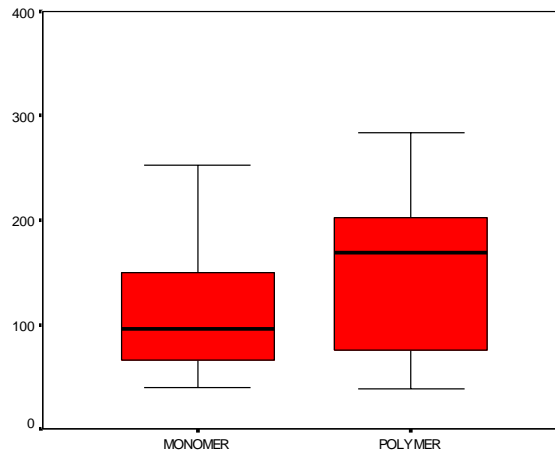
Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 225 mg I/kg

HU



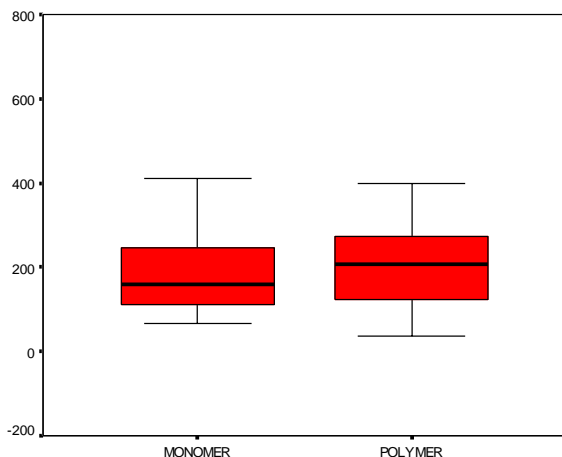
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 300 mg I/kg

HU



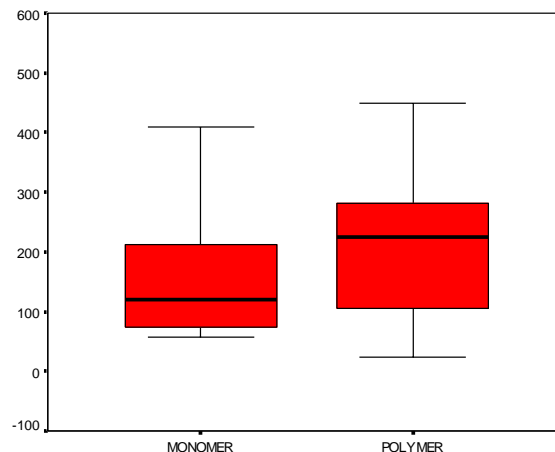
Novikoff-Hepatom SD Raten bei 300 mg I/kg

HU



Kolonadenkarzinom WAG Ratten 600 mg I/kg

HU



Novikoff-Hepatom bei 600 mg I/kg

Abb. 4.1: Röntgendichten in der Aorta im Kolonadenkarzinom und Novikoff-Hepatom gemessen in HU: Vergleich Monomer und Makromolekül (Polymer) bei den Dosierungen 150 mg Iod/kg, 225 mg Iod/kg, 300 mg Iod/kg und 600 mg Iod/kg

4.1.2 Leber

CC531 Kolonadenkarzinom – Halbwertzeiten

Dosierung	Iobitridol	P743
150 mg Iod/kg	154 ± 90 s	309 ± 175 s
225 mg Iod/kg	139 ± 63 s	307 ± 113 s
300 mg Iod/kg	144 ± 26 s	284 ± 76 s
600 mg Iod/kg	186 ± 57 s	422 ± 108 s

Novikoff-Hepatom - Halbwertsszeiten

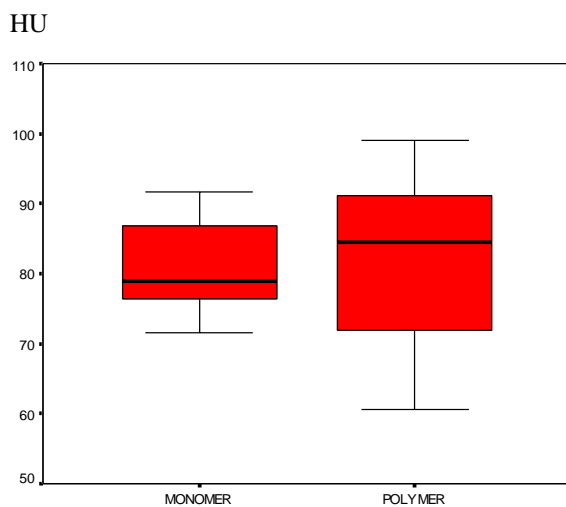
Dosierung	Iobitridol	P743
150 mg Iod/kg	47 ± 23 s	239 ± 100 s
225 mg Iod/kg	96 ± 100 s	229 ± 85 s
300 mg Iod/kg	125 ± 44 s	321 ± 121 s
600 mg Iod/kg	79 ± 51 s	315 ± 83 s

Die Berechnung der AUC in der Leber zeigt bei beiden Tumoren eine Dosisabhängigkeit. Die AUC in den CC531 Kolonadenokarzinomen beim Monomer ergab Werte von 3304 bei 150 mg Iod/kg, 4227 bei 225 mg Iod/kg, 7652 bei 300 mg Iod/kg und 14959 bei 600 mg Iod/kg. Beim Makromolekül ergaben sich in der Leber für die AUC folgende Werte: bei der 150 mg Iod/kg Dosis 6934, bei 225 mg Iod/kg 11854, bei 300 mg Iod/kg 13510 und einen Maximalwert von 23169 bei der 600 mg Iod/kg.

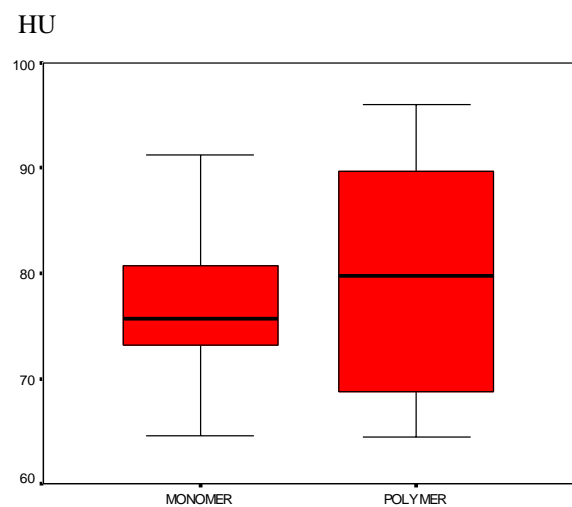
Ähnliche Beobachtungen einer Dosisabhängigkeit fanden sich bei dem Novikoff-Hepatom. Die AUC beim Monomer ergab Werte von 1140 bei 150 mg Iod/kg, 2858 bei 225 mg Iod/kg, 5057 bei 300 mg Iod/kg und 5824 bei 600 mg Iod/kg. Auch in diesem Fall lagen die berechneten Werte für das Makromolekül über denen des Monomers. Die AUC ergab bei 150 mg Iod/kg 5560, bei 225 mg Iod/kg 7217, bei 300 mg Iod/kg 10672 und bei 600 mg Iod/kg 22459.

Beim Vergleich der Dichtehalbwertszeiten in der Leber konnte weder beim CC531 Kolonadenokarzinom noch beim Novikoff-Hepatom eine Dosisabhängigkeit festgestellt werden.

Röntgendichte in der Leber (Zeitintervall 0-1800 Sekunden)

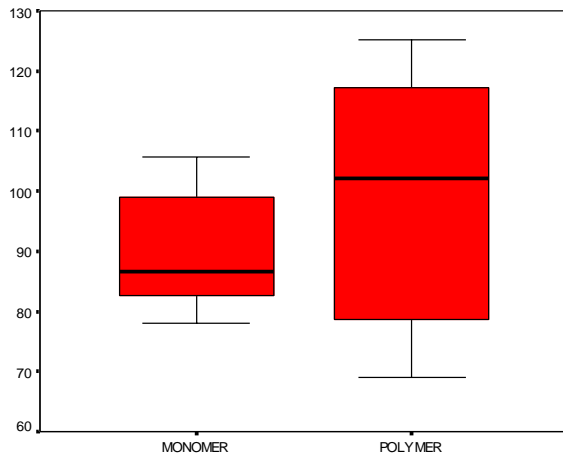


Kolonadenkarzinom WAG Ratten 150 mg I/kg



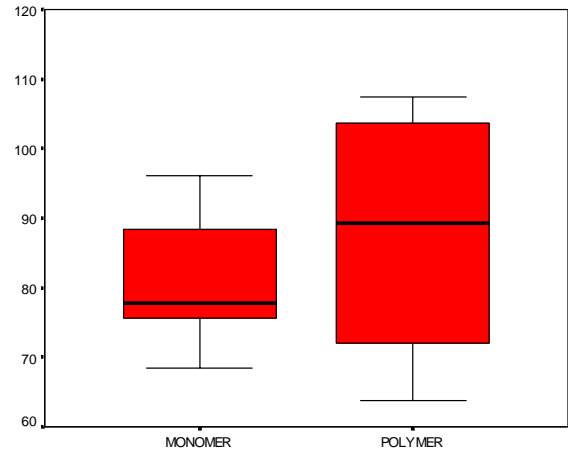
Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 150 mg I/kg

HU



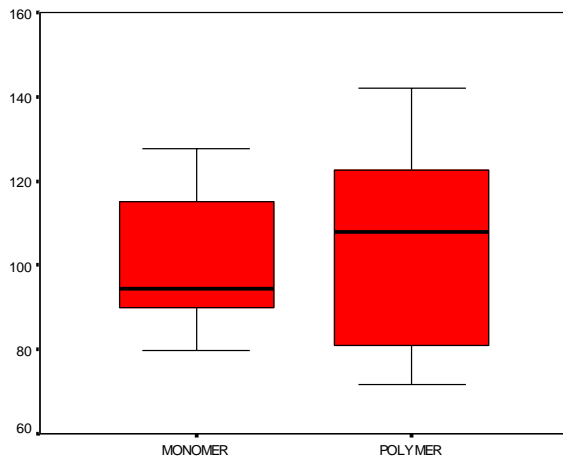
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 225 mg I/kg

HU



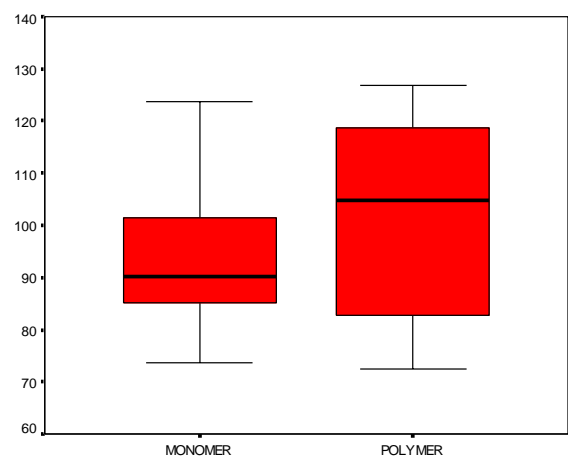
Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 225 mg I/kg

HU



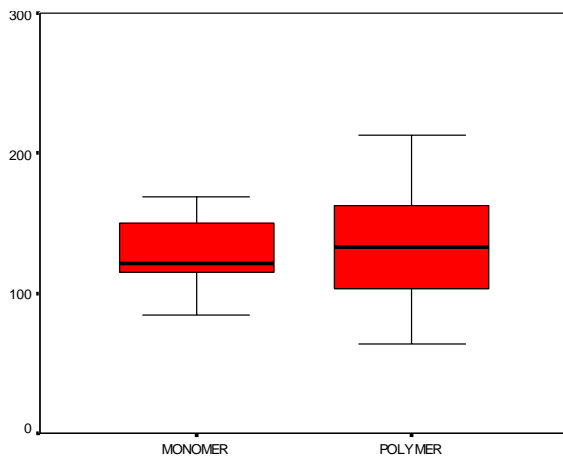
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 300 mg I/kg

HU



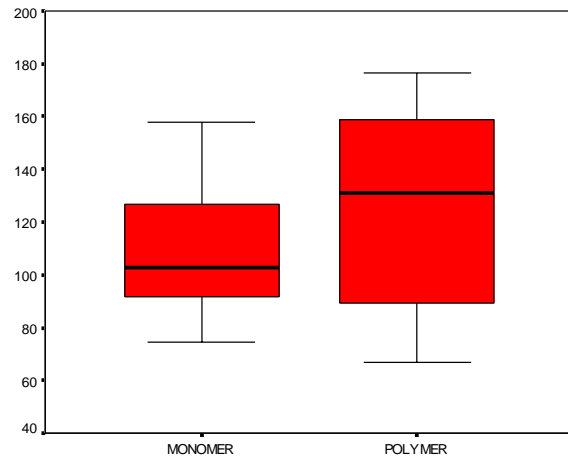
Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 300 mg I/kg

HU



Kolonadenkarzinom WAG Ratten 600 mg I/kg

HU



Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 600 mg I/kg

Abb. 4.2: Röntgendichten in der Leber im Kolonadenkarzinom und Novikoff-Hepatom gemessen in HU: Vergleich Monomer und Makromolekül (Polymer) bei den Dosierungen 150 mg Iod/kg, 225 mg Iod/kg, 300 mg Iod/kg und 600 mg Iod/kg.

4.1.3 Tumorzentrum

Bei einer Dosis von 150 mg Iod/kg wurde im CC531 Kolonadenokarzinom beim Monomer eine HWZ von 41 ± 38 s, bei 225 mg Iod/kg von 98 ± 38 s, bei 300 mg Iod/kg von 96 ± 37 s und bei 600 mg Iod/kg von 50 ± 35 s gemessen. Im Vergleich lagen die HWZ für das Makromolekül bei folgenden Werte: bei 150 mg Iod/kg 141 ± 46 s, bei 225 mg Iod/kg 237 ± 52 s, bei 300 mg Iod/kg 251 ± 73 s und bei 600 mg Iod/kg 389 ± 126 s.

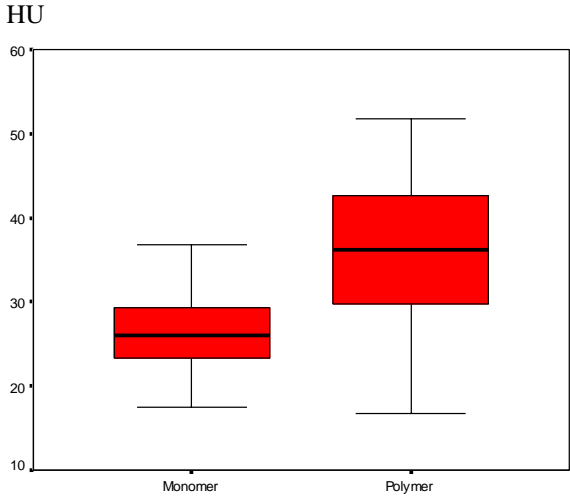
Das Novikoff-Hepatom zeigt im Tumorzentrum für das Monomer folgendes Bild: bei 150 mg Iod/kg 24 ± 28 s, bei 225 mg Iod/kg 30 ± 40 s, bei 300 mg Iod/kg 59 ± 42 s und bei 600 mg Iod/kg 76 ± 74 s. Demgegenüber ergab sich für das Makromolekül die Werte: 128 ± 40 s bei 150 mg Iod/kg, 159 ± 50 s bei 225 mg Iod/kg, 256 ± 87 s bei 300 mg Iod/kg und eine Zeit von 220 ± 80 s bei 600 mg Iod/kg.

Bei der Bestimmung der HWZ im Tumorzentrum ergaben sich für beide Tumoren höhere Werte bei der Untersuchung mit dem Makromolekül. Ein Maximales Enhancement wurde für das Makromolekül bei der Untersuchung des CC531 Kolonadenokarzinoms gemessen.

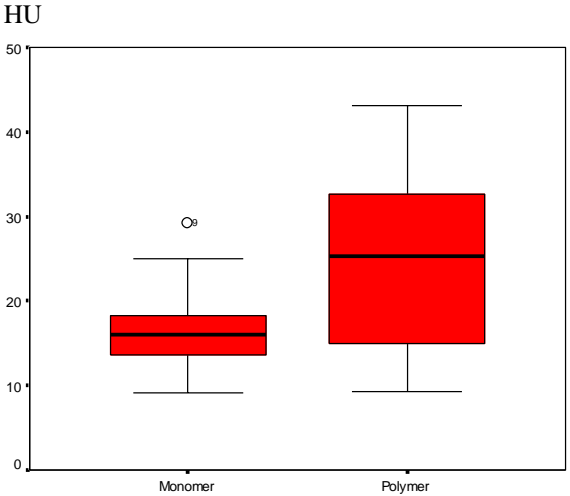
Für das CC531 Kolonadenokarzinom errechneten sich für die AUC folgende Werte: 1402 bei 150 mg Iod/kg, 5041 bei 225 mg Iod/kg, 6132 (Maximalwert) bei 300 mg Iod/kg und 4745 bei 600 mg Iod/kg. Die AUC-Werte für das Tumorzentrum beim Makromolekül ergaben 4116 bei einer Dosierung von 150 mg Iod/kg, 11492 bei 225 mg Iod/kg, 13231 bei 300 mg Iod/kg und 19570 (Maximalwert) bei 600 mg Iod/kg .

Für das Novikoff Hepatom ergaben sich für die AUC beim CC531 Kolonadenokarzinom 667 bei 150 mg Iod/kg, 1314 bei 225 mg Iod/kg, 3023 bei 300 mg Iod/kg und für die 600 mg Iod/kg Dosis 3737. Für das Makromolekül im Tumorzentrum waren es 4108 bei 150 mg Iod/kg, 6382 bei 225 mg Iod/kg, 9150 bei 300 mg Iod/kg und 16237 bei 600 mg Iod/kg. Das Novikoff-Hepatom ergab für beide Kontrastmittel eine Dosisabhängigkeit der AUC.

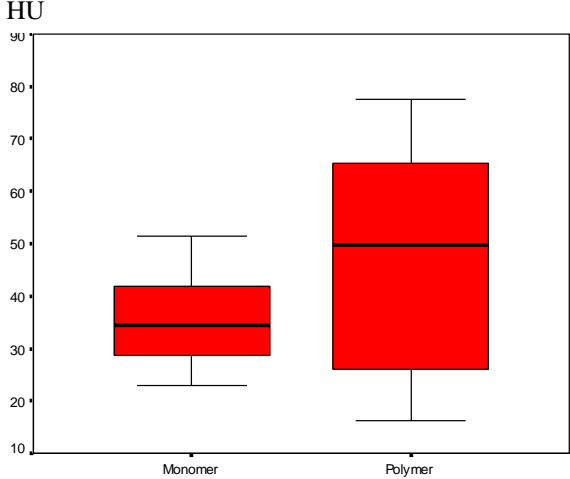
Röntgendichte im Tumorzentrum (Zeitintervall 0-1800 Sekunden)



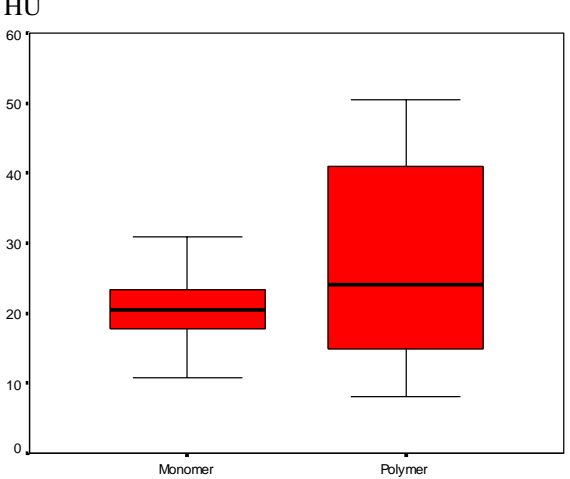
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 150 mg I/kg



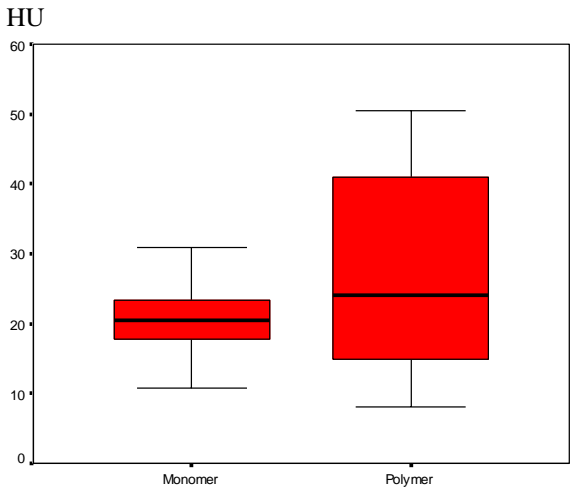
Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 150 mg I/kg



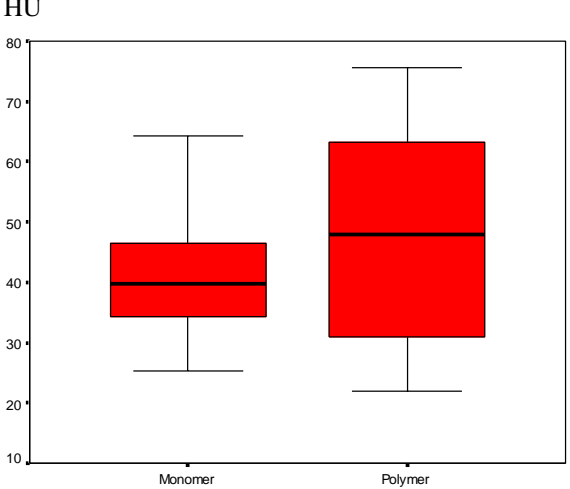
Kolonadenkarzinom WAG Ratten 225 mg I/kg



Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 225 mg I/kg



Kolonadenkarzinom WAG Ratten 300 mg I/kg



Novikoff-Hepatom SD Ratten bei 300 mg I/kg

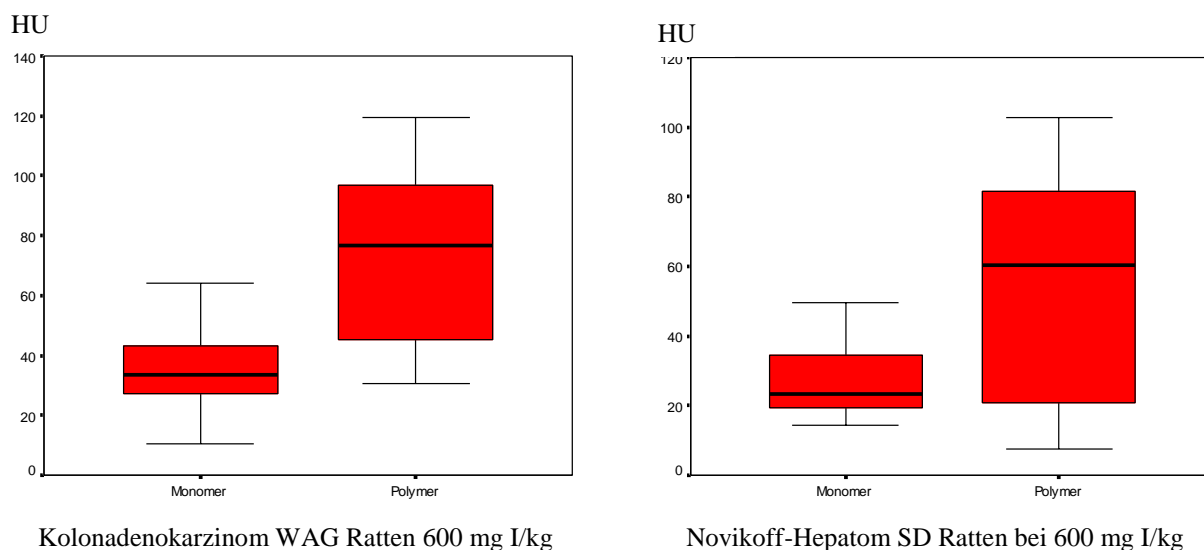


Abb. 4.3: Röntgendichten des Tumorzentrums im Kolonadenkarzinom und Novikoff-Hepatom gemessen in HU: Vergleich Monomer und Makromolekül (Polymer) bei den Dosierungen 150 mg Iod/kg, 225 mg Iod/kg, 300 mg Iod/kg und 600 mg Iod/kg.

4.1.4 $\Delta HU > +50$

Das Monomer zeigte ein Tumor-Enhancement von mindestens >50 HU bei 150 mg Iod/kg für eine Dauer von 8 ± 14 s, bei 225 mg Iod/kg von 35 ± 45 s, bei 300 mg Iod/kg von 76 ± 44 s und bei der Maximaldosis 600 mg Iod/kg von 48 ± 75 s gemessen.

Für das Makromolekül ergaben sich folgende Zeiten mit einer Dosisabhängigkeit: bei 150 mg Iod/kg 23 ± 35 s, bei 225 mg Iod/kg 180 ± 114 s, bei 300 mg Iod/kg 256 ± 116 s und bei 600 mg Iod/kg 569 ± 263 s. Für das Monomer lagen die Messwerte ($\Delta HU > 50$) sowohl bei der 150 mg Iod/kg als der 225 mg Iod/kg Dosierung zu keinem Zeitpunkt über 50 HU. Bei 300 mg Iod/kg wurden 39 ± 29 s und bei 600 mg Iod/kg 37 ± 56 s gemessen.

Für das Makromolekül ergab sich bei der Dosis von 225 mg Iod/kg eine Zeit von 23 ± 47 s, bei 300 mg Iod/kg 172 ± 73 s und bei 600 mg Iod/kg eine Zeit von 268 ± 174 s.

4.1.5 ΔHU Leber-Tumor Kontrast

Die Abbildungen 4.4-4.11 zeigen für die vier Dosierungen 150 mg Iod/kg, 225 mg Iod/kg, 300 mg Iod/kg und 600 mg Iod/kg repräsentative Daten des Kontrastes beider Kontrastmittel beim

CC531 Kolonadenkarzinoms in den WAG-Ratten im Vergleich zum Novikoff-Hepatom in den Spaque-Dawley Ratten über den Zeitraum bis 1800 Sekunden (Intervalle siehe Abbildung 3.7a). Jeder Graph stellt den Mittelwert aller gemessenen Daten einer Untersuchungsgruppe dar.

Im CC531 Kolonadenkarzinom kam es nach Verabreichung der 150 mg Iod/kg Dosierung beim Makromolekül zu einem schneller ansteigenden und stärkeren Kontrast, als beim Monomer. Seinen maximalen Kontrast von +52 HU erreichte das Makromolekül schon nach 8 Sekunden (siehe Abb. 4.4), das Monomer mit einem maximalen Δ HU von +40 HU erst nach 26 s.

Nach Applikation der niedrigsten Dosierung (150 mg Iod/kg) kam es im Novikoff-Hepatom beim Makromolekül nach 38 s zu einem im Vergleich zum CC531 Kolonadenkarzinoms geringeren Anstieg auf einen maximalen Kontrast von +42 HU. Das Monomer erreichte seinen stärksten Kontrast (+29 HU) schon nach 18 s (siehe Abb. 4.5). Beide Substanzen zeigten nach ca. 7 Minuten eine annähernd gleichstarken Kontrast, mit Werten zwischen +10 und +25 HU.

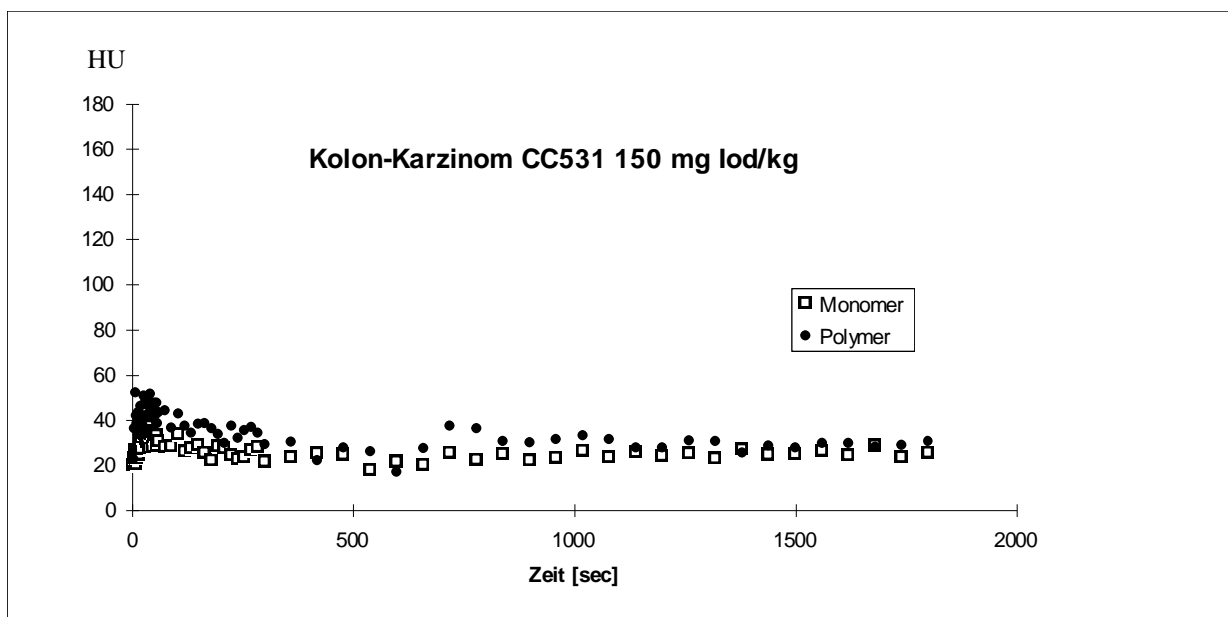


Abb. 4.4: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim CC531 Kolonadenkarzinom bei einer Dosierung von 150 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils sieben Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

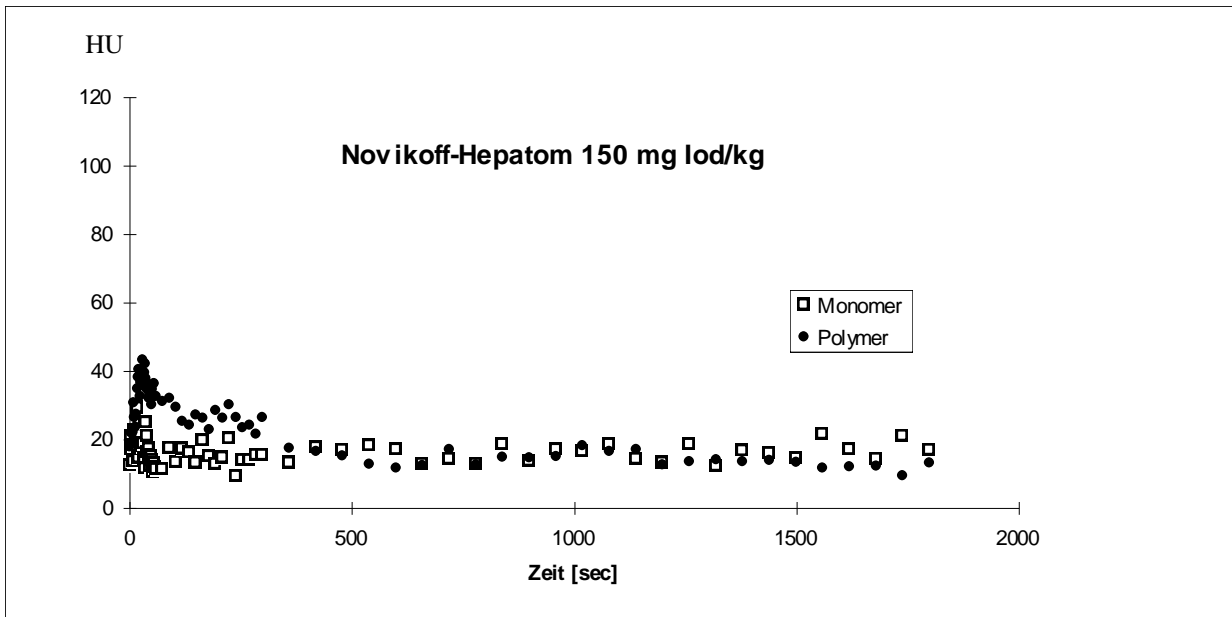


Abb. 4.5: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim Tumor Novikoff-Hepatom bei einer Dosierung von 150 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils sieben Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

Auch bei einer Dosis von 225 mg Iod/kg (siehe Abb. 4.6) zeigte das Kolonadenokarzinom bei der Untersuchung mit dem Makromolekül einen deutlich stärkeren Kontrast als beim Monomer. Das Monomer erreichte seinen Maximalwert von +52 HU nach 26 s, wohingegen der maximale Kontrast des Makromoleküls von +77 HU, nach 20 s gemessen werden konnte.

Im Novikoff-Hepatom wurde bei gleicher Dosierung der Grenzwert für ein ausreichendes Leber-Enhancement von mindestens +50 HU beim Monomer nicht überschritten (siehe Abb. 4.7). Der stärkste Kontrast lag in diesem Fall nur bei +31 HU. Im Vergleich erreichte das Makromolekül einen maximalen Kontrast von +51 HU.

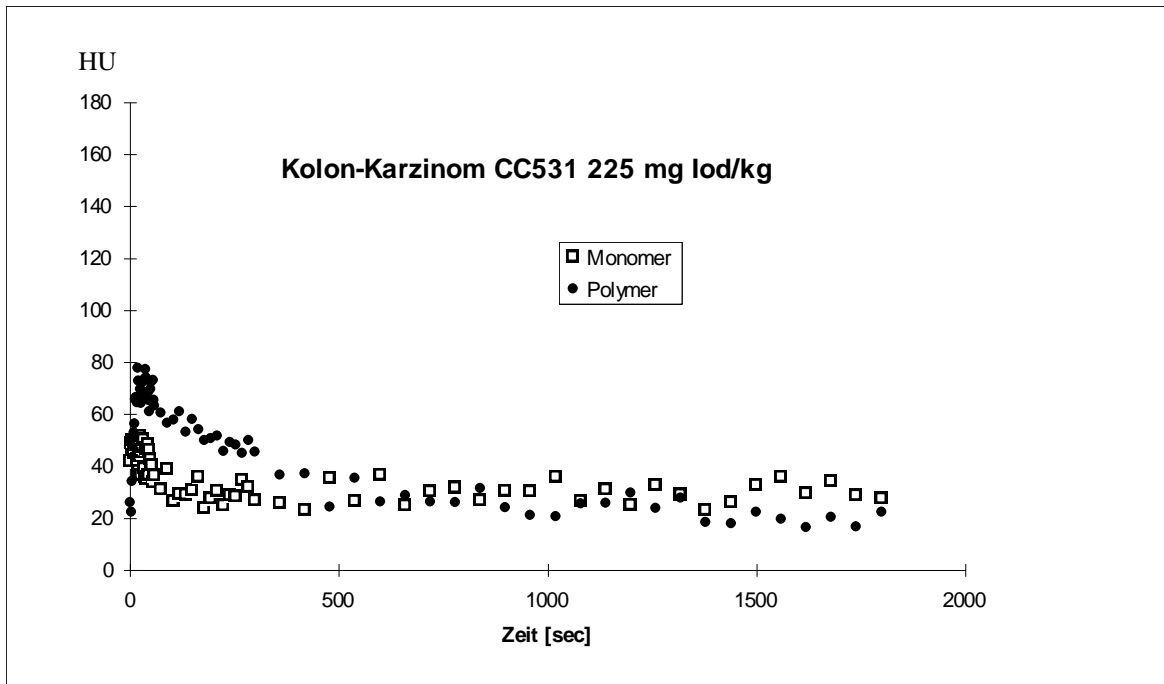


Abb. 4.6: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim CC531 Kolonadenokarzinom bei einer Dosierung von 225 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils sieben Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

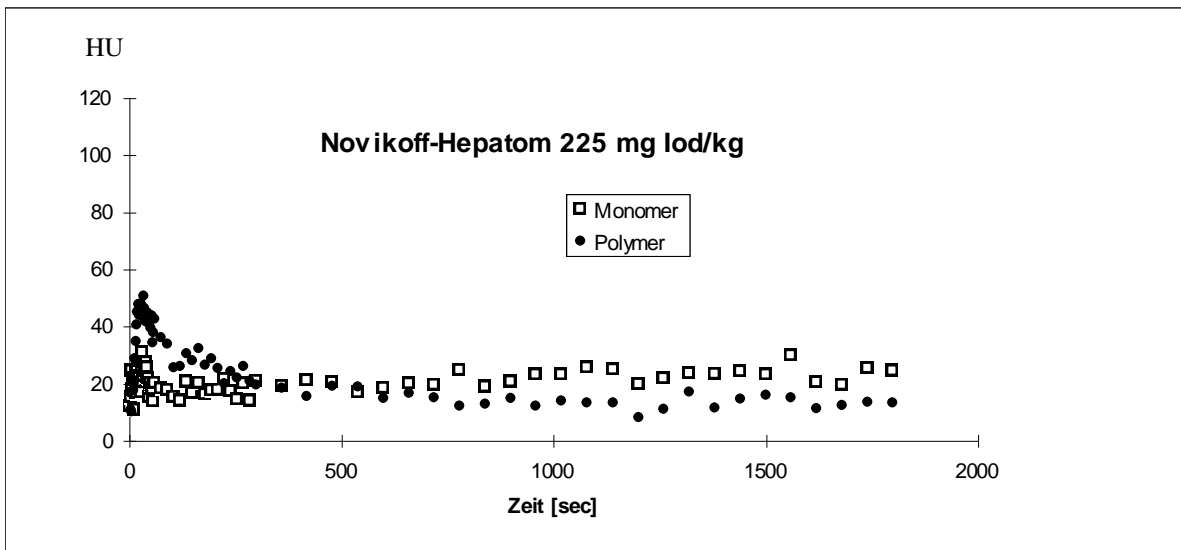


Abb. 4.7: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim Novikoff-Hepatom bei einer Dosierung von 225 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils zehn Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

Beim CC531 Kolonadenokarzinom konnte nach Verabreichung der 300 mg Iod/kg Dosis (siehe Abb. 4.8) ein stärkerer Kontrast mit dem Makromolekül gegenüber dem Monomer gemessen werden. Zum Zeitpunkt 16 s lag der maximale Kontrast für das Makromolekül bei +95 HU, nach 30-60 s lag das Δ HU noch bei +51 HU bis +83 HU. Demgegenüber wurde für das Monomer ein Kontrast nach 10-24 s von +45 HU bis +75 HU und nach 30-60 s von +55 HU und +66 HU gemessen.

Im Novikoff-Hepatom lagen bei gleicher Dosis der maximale Kontrast mit dem Makromolekül in der nach 16 s bei +60 HU bis +75 HU gegenüber +45 HU bis +64 HU beim Monomer (siehe Abb. 4.9). In der portalvenösen Phase blieben das Δ HU des Makromoleküls fast unverändert zwischen +60 HU und +70 HU, während beim Monomer ein geringerer Kontrast zwischen +41 HU und +58 HU zu erkennen war.

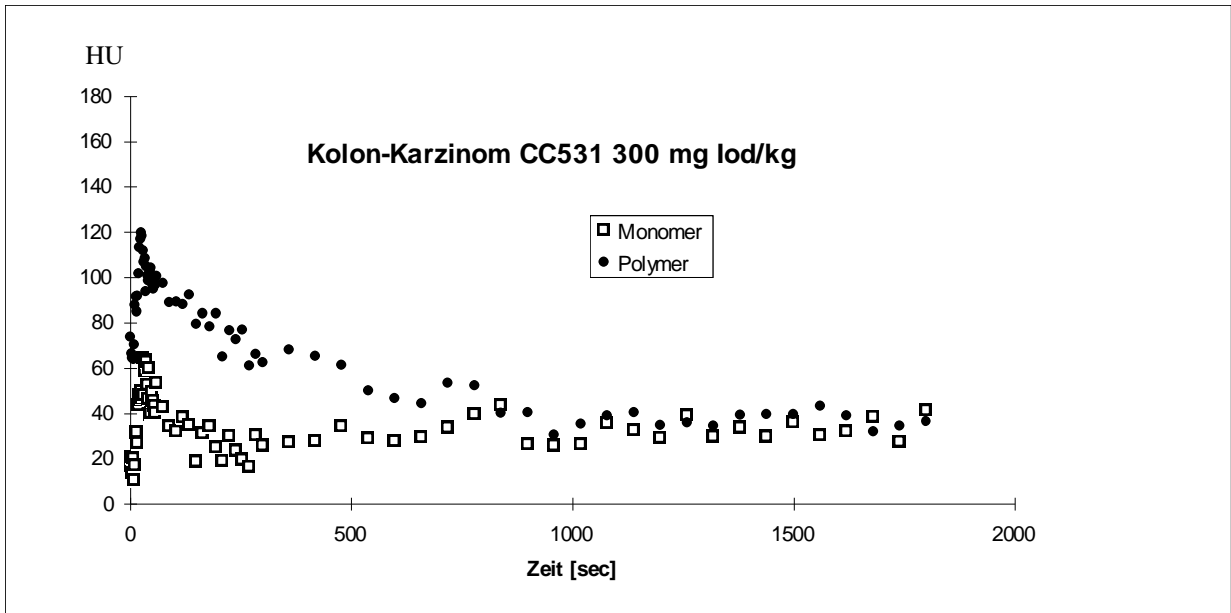


Abb. 4.8: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim CC531 Kolonadenokarzinom bei einer Dosierung von 300 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils acht Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

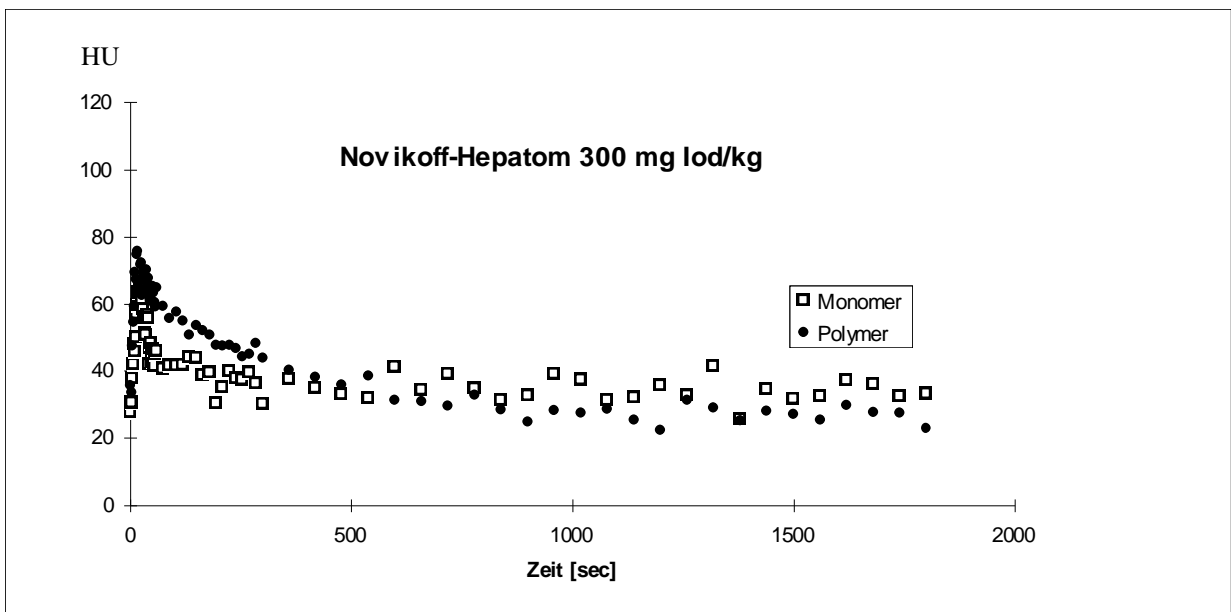


Abb. 4.9: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim Novikoff-Hepatom bei einer Dosierung von 300 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils fünf Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

Bei der Maximaldosis von 600 mg Iod/kg (siehe Abb. 4.10) zeigte sich beim CC531 Kolonadenokarzinom erneut eine Dichtzunahme 10-60 s post injectionem für das Makromolekül im Vergleich zum Monomer. Der maximale Kontrast lag bei +159 HU nach 22 s p.i., wohingegen das Monomer nur einen Maximalwert von +64 HU (30 s p.i.) erreichte.

Das Makromolekül erreichte im Novikoff-Hepatom bei 600 mg Iod/kg auch den stärksten Kontrast. Nach 20 s p.i. wurde ein Wert von +102 HU gemessen. Das Monomer hielt sich auf sehr niedrigem Niveau mit einem maximalen Δ HU bei +49 HU nach 16 s p.i. und anschließendem Abfall auf Werte bis + 18 HU am Ende nach 60 s p.i..

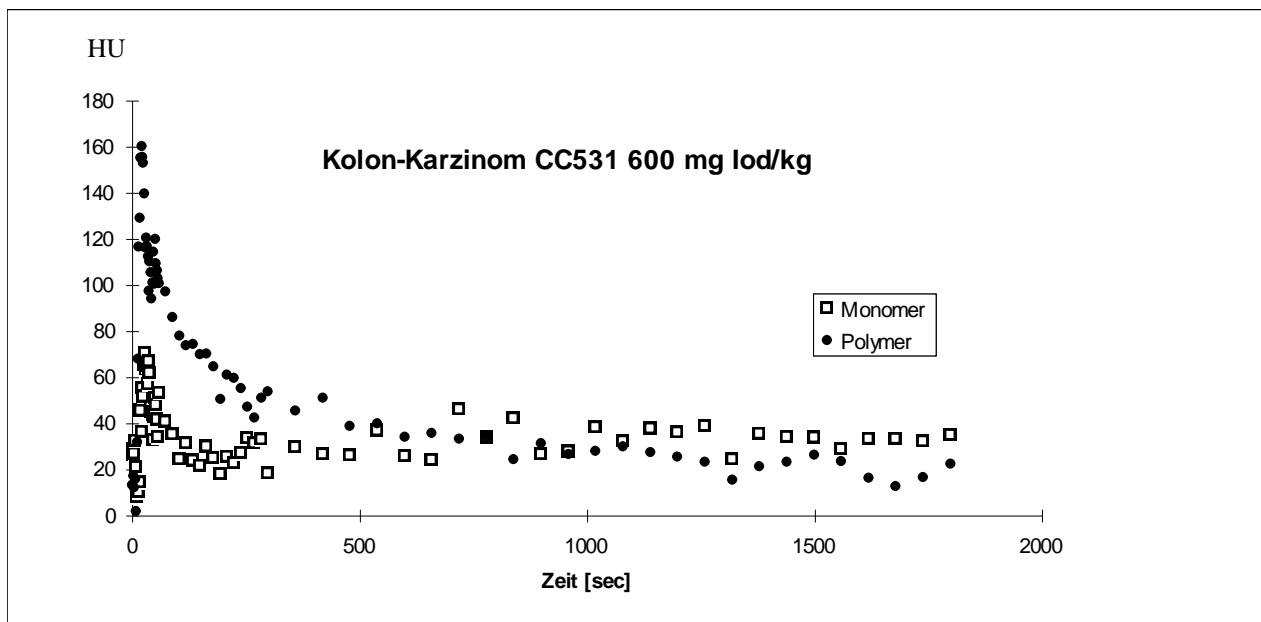


Abb. 4.10: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim CC531 Kolonadenokarzinom bei einer Dosierung von 600 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils zehn Untersuchungstieren pro Kontrastmittel.

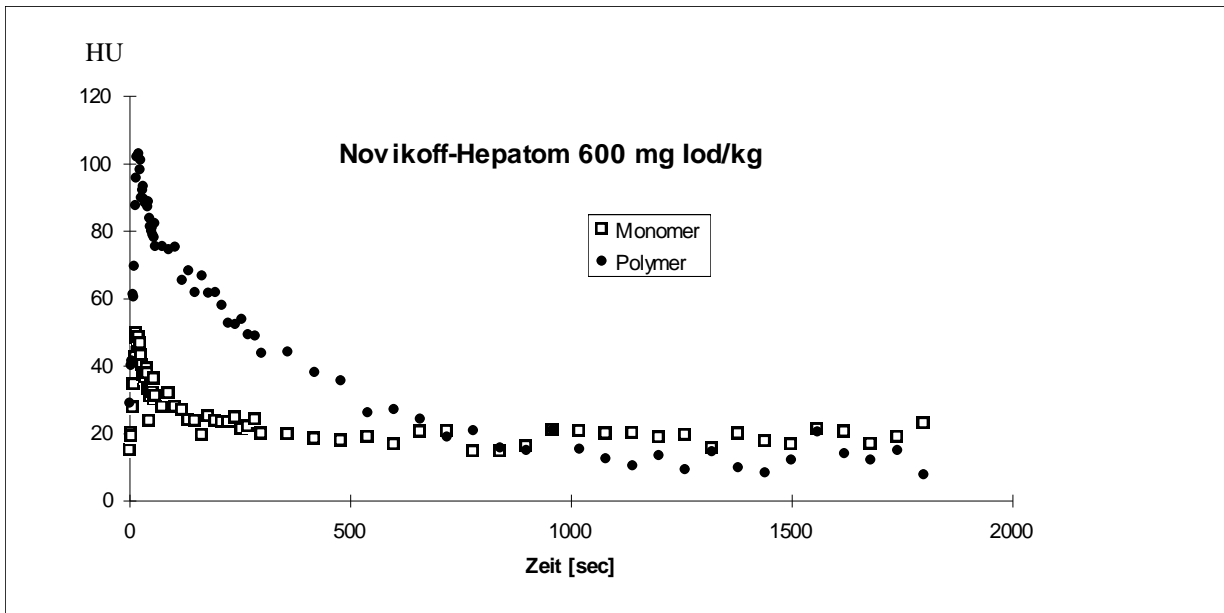


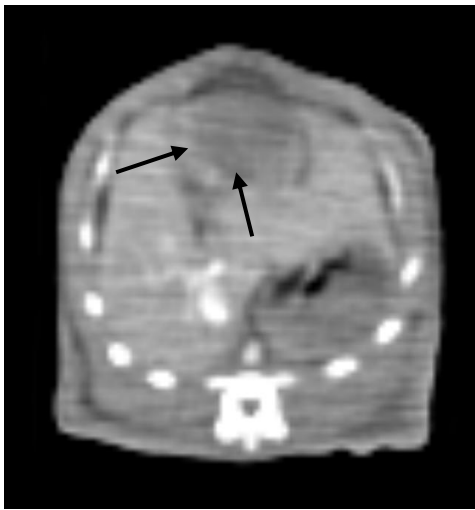
Abb. 4.11: Zeitlicher Verlauf des Leber-Tumor-Kontrastes beim Novikoff-Hepatom bei einer Dosierung von 600 mg Iod/kg. Dargestellt sind die Mittelwerte von acht Untersuchungstieren beim Makromolekül/Polymer P743 und neun Tiere beim Monomer.

Der höhere Kontrast blieb bei der Substanz P743 für annähernd zehn Minuten bestehen. Über diesen Zeitraum hinaus, wurde ein stärkerer Kontrast zwischen Leber und Tumor mit dem konventionellen Monomer Xenetix[®] erzielt, was jedoch für die klinische Leberdiagnostik ohne Bedeutung ist.

Für die Substanz P743 konnte in den Versuchen konnte in Bezug auf den Leber-Tumor-Kontrast eine Dosisabhängigkeit aufgezeigt werden. Sowohl beim CC531 Kolonadenokarzinom, als auch bei Novikoff-Hepatom nahm mit steigender Dosierung auch der Kontrast zwischen Leber und Tumor zu.

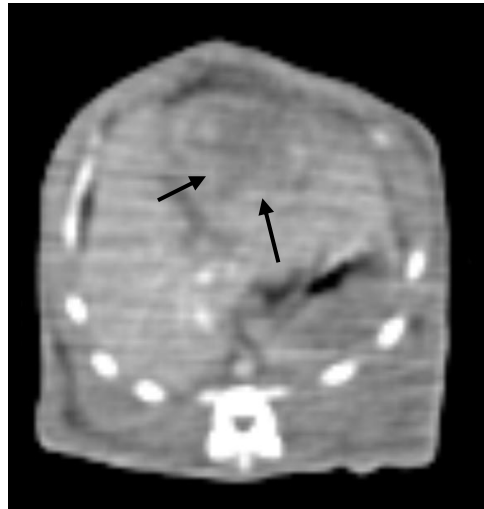
Im Gegensatz dazu konnte für das Monomer nur für die Dosierungen 150 mg Iod/kg, 225 mg Iod/kg und 300 mg Iod/kg eine Dosisabhängigkeit nachgewiesen werden. Bei der Maximaldosis von 600 mg Iod/kg reduzierte sich der Leber-Tumor-Kontrast gegenüber den anderen Dosierungen.

Polymer 300 mg Iod/kg

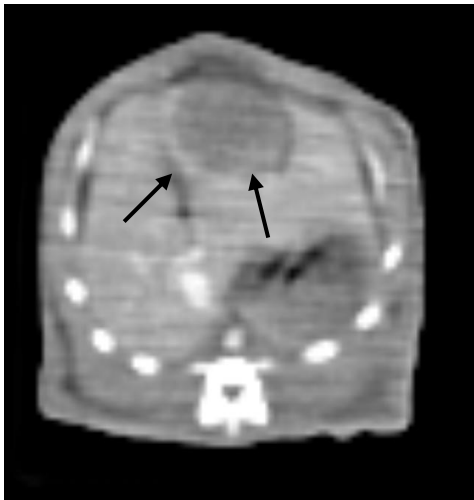


a. 10 sec. post injectionem

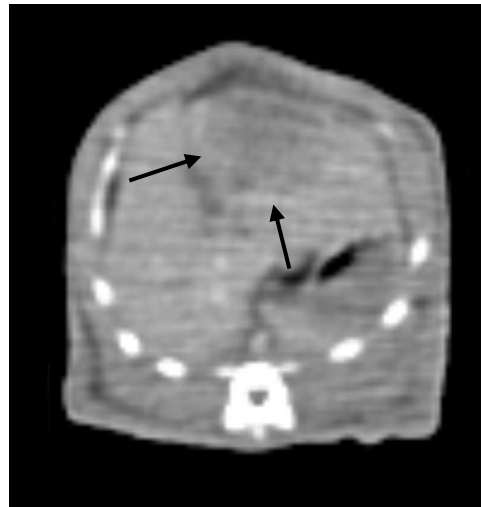
Monomer 300 mg Iod/kg



c. 10 sec. post injectionem

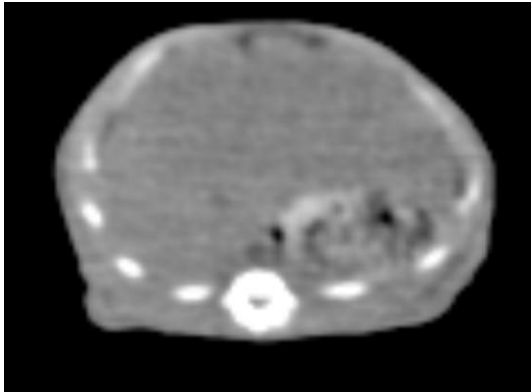


b. 20 sec post injectionem

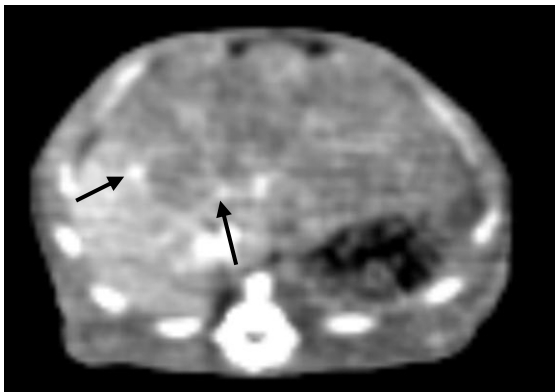


d. 20 sec. post injectionem

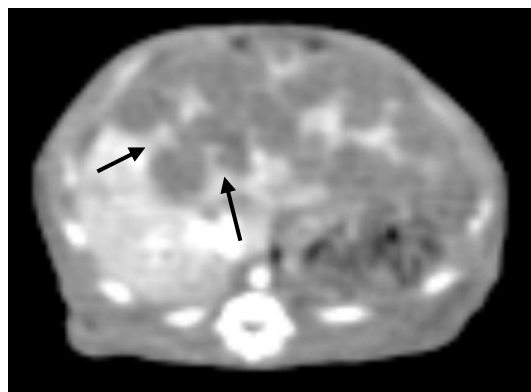
Abb. 4.12a-d: CT-Aufnahmen in dorso-ventraler (sagitaler) Schichtung durch den Abdominalbereich einer Ratte 10 sec. (a) und 20 sec. (b) nach Gabe des Polymers, sowie 10 sec. (c) und 20 sec. (d) nach Gabe des monomeres Xenetix[®]. Beide Kontrastmittel liegen in einer Konzentration von 300 mg J/kg vor. Die Pfeilspitzen zeigen das Novikoff-Hepatom.



a. Natives CT Bild



b. 10 sec. post injectionem Monomer



c. 10 sec. post injectionem Polymer

Abb. 13a-c: CT Aufnahmen in sagitaler Schichtorientierung durch den Abdominalbereich einer Ratte vor/nativ (a), 10 sec (b) nach Gabe des Monomeres und 10 sec. (c) nach Gabe des Makromoleküls P743. Beide Kontrastmittel liegen in einer Konzentration von 600 mg Iod/kg vor. Die Pfeilspitzen zeigen auf das CC531 Kolonadenokarzinom.

5 DISKUSSION

Die frühzeitige Darstellung von Primärtumoren und Metastasen gilt als wichtigster Aspekt jeder morphologischen Tumordiagnostik. Je eher die Läsionen erkannt werden, umso wirkungsvoller sind die Behandlungsmöglichkeiten, wodurch wiederum die Heilungschancen verbessert werden. Bildgebende Verfahren wie die CT oder MRT sind mittlerweile unverzichtbare Methoden einer modernen Tumordiagnostik. Kontrastmitteluntersuchungen verbessern gegenüber Nativuntersuchungen die diagnostische Treffsicherheit erheblich.

Die CT-Spiraltechnik ermöglicht heute bei einer kontinuierlichen Rotation der Röntgenröhre um den Patienten die vollständige und lückenlose Erfassung der Leber innerhalb weniger Sekunden währenden Atemstillstandes. Gegenüber der früheren Einzelschicht-CT-Technik werden hierdurch die Atmungsartefakte reduziert sowie eine optimale Ausnutzung des Kontrastmittelbolus erreicht. Dies führt zu einer verbesserten Darstellung der portalen und venösen Lebergefäße sowie einer erhöhten Sensitivität in der Metastasendiagnostik. Die Spiral-CT erlaubt multiplanare und dreidimensionale Rekonstruktionen. Die Detektion von Leberläsionen durch heutzutage in der Mehrzahl mit Hilfe unspezifischer Röntgenkontrastmittel durchgeführt. Außerdem stehen einem Mehrzeilen-CTs zur Verfügung, die zu einer deutlichen Reduzierung der Untersuchzeiten führten. Die Untersuchungsprotokolle werden stetig optimiert. Als Kontrastmittel kommen im klinischen Alltag hauptsächlich unspezifische niedermolekulare nicht-ionische jodhaltige Kontrastmittel zum Einsatz. Ein neuer Ansatz in der Forschung besteht wie in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt in der Entwicklung von Blut-Pool Kontrastmittel, die über längere Zeit im Blut zirkulieren.

Die Effizienz jedes bildgebenden Verfahrens zur Erkennung fokaler Läsionen ist vom Kontrast zum umgebenden Gewebe abhängig. Herdbefunde der Lunge zeigen beispielsweise hohe Dichteunterschiede gegenüber dem Normalparenchym, während sich in der Leber die Abgrenzbarkeit oft als schwierig erweist. Durch Variationen gerätetechnischer Parameter kann das Signal-zu-Rausch Verhältnis und damit die Diagnostik von Niedrigkontrastdifferenzen in der Leber nur leicht verbessert werden (MAYO-SMITH et al., 1999). In der CT muss jedoch eine Mindestdifferenz von +10 HU bestehen, damit ein Unterschied zum umgebenden Parenchym wahrgenommen werden kann (BARON, 1994). Viele pathologische Leberbefunde weisen nativ Dichteunterschiede zum angrenzenden gesunden Parenchym von unter +10 HU auf. Um den Dichteunterschied zu verstärken, kann Kontrastmittel appliziert werden. Durch unterschiedliche Kontrast-

mittelkinetik im Tumor und gesunden Parenchym wird eine signifikante Kontrastverbesserung erreicht.

Schwierig gestaltete sich derzeit die Differenzierung von malignen und benignen Läsionen sowie die Diagnosefindung bei zusätzlichen akuten und chronischen Erkrankungen der tumorös veränderten Organe (z.B. Leberzirrhose). Bei der Unterscheidung der Tumoren gibt es jedoch Ansätze hinsichtlich des abweichenden Perfusionsverhaltens von Kontrastmitteln aufgrund der unterschiedlichen Quantität und Qualität des Vaskularisationsgrades von Leberläsionen (DALDRUP et al., 1997).

Kontrastmittel dienen nicht nur der Kontrastverstärkung bei unterschiedlichen radiologischen Fragestellungen. Sie können auch durch ihr An- und Abflutungsverhalten Auskunft über Größe und Form von Hohlräumen geben, über das Strömungsverhalten oder die Durchlässigkeit von Gefäßwänden.

Die native CT kommt nur in wenigen Fällen, z.B. beim Blutungsnachweis und bei Verkalkungen, zum Einsatz. In der überwiegenden Mehrzahl aller CT-Untersuchungen wird Kontrastmittel i.v. appliziert, wobei für den intavasalen Gebrauch grundsätzlich zwischen den ionischen und nichtionischen, jodhaltigen Kontrastmitteln unterschieden wird. Letztere werden in Deutschland aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit überwiegend verwendet. Bei den monomeren Substanzen sind dies, z.B. Iomeprol (Imeron[®], Altana AG), Iopromid (Ultravist[®], Bayer Schering Pharma AG) oder Iopamidol (Solutrast[®], Altana AG), bei den dimeren Verbindungen Iodixanol (Visipaque[®], GE Healthcare). Bei einer Konzentration von 270 bzw. 300 mg Iod/ ml werden für eine ausreichende Gefäß- und anschließende Parenchymanreicherung etwa 1-1,5 ml/kg KG benötigt. Bei normalgewichtigen Patienten sind deshalb Kontrastmittelmengen von 100-120 ml pro Untersuchung üblich. Eine maschinelle Injektion mit einer Flussrate von 3-6 ml pro Sekunde gewährleistet ein relativ konstantes Anfluten des Kontrastmittels in der Bauchorta. Beim Metastasenstaging mittels der CT ist die i.v. KM-Applikation zwingend erforderlich.

Die Suche nach speziellen Kontrastmitteln für einzelne Organe, pathologische Prozesse und Substanzen, die lange im Gefäßsystem zirkulieren, ist in den vergangenen 15 Jahren deutlich verstärkt worden.

Ein Vorteil der bisherigen unspezifischen intravenösen jodhaltigen Kontrastmittel liegt in ihrer Verträglichkeit. Eine Studie von PETERSEIN et al. (2003), in der die Sicherheit und Effektivität von Iobitridol anhand von 61.754 Patienten untersucht wurden, zeigt folgendes: in die Auswertung wurden 49.130 (79,8 %) CT, 6.057 (9,8 %) intravenöse Urographien, 3.153 (5,1 %) intravenöse oder intraarterielle Subtraktionsangiographien, 1.961 (3,2 %) konventionelle Angiographien und 1.440 (2,3 %) Phlebographien eingeschlossen. Nachteilhaft zeigte sich bisher die Verweildauer des Kontrastmittels im Blut. Die bisherigen Röntgenkontrastmittel zirkulieren nur kurze Zeit im Gefäßsystem, bevor sie durch Extravasation oder renal eliminiert werden. Die Ausscheidung erfolgt renal über passive glomeruläre Filtration, ohne wesentliche tubuläre Exkretion oder Reabsorption. Durch die Hyperosmolalität der nicht-ionischen monomeren RKM kommt es zu einer Selbstverdünnung. Wasser tritt in das Kompartiment mit der höheren Osmolalität über. Das führt zu einer Erhöhung des Plasma- bzw. Blutvolumens und zu einer Erniedrigung des Hämatokrits (DAWSON, 1999). Renal wird 95 % des KMs durch glomeruläre Filtration ausgeschieden (OLSON et al. 1983). Unter normalen physiologischen Bedingungen werden etwa 2 % des RKM über extrarenale Wege ausgeschieden (MÜTZEL und SPECK, 1980).

Aus den vorliegenden Gründen ist man heute auf der Suche nach einer Substanz (Makromolekül), die nicht so schnell extravasiert und somit länger im Blutkreislauf zirkuliert (Blut-Pool Effekt).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Eigenschaften eines in der klinischen Routine verwendeten konventionellen Röntgenkontrastmittels im Vergleich zu einem in der Entwicklung befindlichen Blut-Pool-Kontrastmittels. Beide Substanzen wurden an zwei unterschiedlichen Rattenstämmen mit unterschiedlichen Lebertumoren getestet. Die Untersuchungen erfolgten an einem Spiral-CT. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Anreicherungsverhalten im Tumor, sowie die Verweildauer im Gefäßsystem gelegt. Es sollte gezeigt werden, dass sich die Darstellbarkeit von Leberläsionen in den einzelnen Perfusionsphasen durch ein langsamer extravasierendes Kontrastmittel, das länger im Gefäßsystem zirkuliert, deutlich verbessern lässt.

5.1 Betrachtung der Implantationstechnik

Die Ratte gilt als optimales Versuchstier für experimentelle Untersuchungen. Unter dem Aspekt des Tierschutzes und der Versuchsplanung bietet diese Tierart viele Vorteile wie z.B. eine einfache Tierhaltung, eine geringe Letalität nach operativen Eingriffen und eine geringe Komplikationsraten bei tiefer Narkose.

Für die experimentelle Erzeugung von Lebertumoren bieten sich verschiedene Verfahren an. Zum einen gibt es die Möglichkeit der Injektion von tumorzellhaltiger Flüssigkeit in die Vena portae, was ein gewisses operationstechnisches Geschick erfordert und vorwiegend zu multiplen Lebermetastasen führt (CHEN et al., 1989). Ein anderes Verfahren wäre das Einbringen von Tumorzellen in die Vena mesenterica superior, was sich aber aufgrund der hohen perioperativen Mortalitätsrate von 27% nicht eignet (CHEN et al., 1989). Die Tumorumplantation eines kompletten Gewebstückes stellt eine weitere Option dar, wobei dies häufig zu einer mangelhaften Perfusion und schließlich zur Nekrose des Tumormaterials führt (HAMM und TAUPITZ, 1993).

Die in dieser Arbeit angewandte Methode, bei der das Tumormaterial in die Leber direkt eingebracht wird, ist vergleichsweise einfach. Bei bekannter Anzahl der Tumorzellen, kann hierbei ein solides intrahepatisches Malignom erzeugt werden. Während der Injektion tumorhaltiger Flüssigkeit ist auf eine subkapsuläre Platzierung zu achten, da bei zu tiefer intraparenchymatöser Applikation die Tumorzellen rasch über die Blut- und Lymphgefäße abtransportiert werden. Durch die Injektion darf die Leberoberfläche mit Ausnahme der Einstichstelle nicht verletzt werden, um ein Austreten der Tumorzellen in die Bauchhöhle und somit die Bildung eines malignen Aszites zu vermeiden (HAMM und TAUPITZ, 1993). Bei dem verwendeten Tumorumplantationsmodell ist eine ausreichende Ernährung der einzelnen Tumorzellen gewährleistet.

Eine optimale Tumorgöße entspricht bei beiden Tumorarten etwa einem Tumordurchmesser von 1-2 cm. Dieser zeigte sich bei den Spague-Dawley Ratten nach ca. einer Woche, bei den WAG-Ratten erst nach 14 Tagen post-operativ.

5.2 Gültigkeit der Tumormodelle

Gerade bei der tierexperimentellen Erprobung von Kontrastmitteln ist ein Lebertumormodell sinnvoll, bei dem die tumortragenden Tiere, ohne größere gesundheitliche Schäden durch die Tumorprogredienz in Kauf zu nehmen, über mehrere Tage hinweg untersucht werden können. Außerdem ist es von großem Wert, ein zuverlässiges und reproduzierbares Lebertumormodell für die Erprobung neuer Kontrastmittel zu verwenden.

Das Wachstumsverhalten der zwei verwendeten Tumorarten hat den Allgemeinzustand der Tiere erst zu einem relative späten Zeitpunkt verschlechtert, so dass meist ein Zeitraum von mehreren Tagen für die Untersuchungen zur Verfügung stand, bevor die Tiere lege artis getötet wurden.

Bei der einzelnen Betrachtung der untersuchten Tumormodelle dieser Arbeit lassen sich Parallelen zu den humanen Neoplasien erkennen.

Novikoff-Hepatom: ein wesentlicher Vorteil dieses Tumors, nicht zuletzt unter dem Aspekt des Tierschutzes (Reduktion der Tiere, die überhaupt in den Versuch gelangen), ist seine hohe Angherate (91%) bei nur geringer Metastasierungstendenz. Durch intrahepatische-subkapsuläre Applikation lässt sich das solide wachsende Novikoff-Hepatom mit einheitlicher Pathogenese erzeugen. Für das experimentell zu untersuchende Tumormodell erweist sich die intrahepatische Injektion von 1-2 Millionen Tumorzellen als ideal.

Das verwendete intrahepatische Novikoff-Hepatom entspricht histologisch dem in der Literatur beschriebenen Tumormodell. Im Idealfall zeigt es eine ähnliche morphologische Beschaffenheit wie die Mehrzahl hypovaskularisierter maligner Lebertumoren (z.B. Metastasen) beim Menschen. Dieses Tumormodell hat sich bereits in der MR-Bildgebung und Spektroskopie, sowie in der Sonographie bewährt (MOUAOUY et al., 1990, RÖMER et al., 1990). Es erfüllt aufgrund seiner Zuverlässig- und Reproduzierbarkeit die Voraussetzungen für die Erprobung von Kontrastmitteln mit langer Bluthalbwertszeit (HAMM und TAUPITZ, 1993).

Lehrbücher der Humanpathologie (RIEDE und SCHÄFER, 1995, BÖCHER et al., 1997) zeigen die große Vielfalt maligner Neubildungen der Leber. Eine bindegewebige Kapsel, die Nekrosen sowie das Fehlen von Kupfferschen Sternzellen sind allen jedoch gemeinsam.

CC531 Kolonadenokarzinom: Dieser Tumor ist, ebenso wie das Novikoff-Hepatom, vergleichbar mit den humanen Lebermetastasen. Hinsichtlich Prävention und Reduktion von Lebermetastasen, die von primären Kolonkarzinomen ausgehen, eignet er sich gut für experimentelle Studien (VAN DE VRIE et al., 1997 und VAN DE WAL et al., 1997).

Das hier verwendete CC531 Kolonadenokarzinom entspricht histologisch den von GRIFFINI et al. (1997) beschriebenen Lebermetastasen hinsichtlich Differenzierbarkeit, Kapsel, Bindegewebe und Gefäßversorgung, Nekroseanteil, sowie Entzündungsinfiltraten.

Mit 15% steht das Kolonkarzinom an zweiter Stelle in der Statistik der Krebstodesfälle mit jährlich über 30.000 Neuerkrankten in Deutschland. Von den Adenokarzinomen sind 70 % im pro-

ximalen Kolon lokalisiert (BÖCHER et al., 1997). Sie sind Tumoren des höheren Lebensalters mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt.

Das Kolonkarzinom ist hochmaligne und metastasiert häufig in die regionären Lymphknoten und Leber (hämatogene Metastasierung).

Für eine effektive Tumordiagnostik ist die Einbringung hoher lokaler Konzentrationen des Kontrastmittels an den Zielort wichtig, entweder innerhalb des Tumorgewebes oder des gesunden Parenchyms. Hierbei ist die Substanzanflutung insbesondere vom Bindegewebsgehalt, dem Kapillarierungsgrad, der Distanz der Tumorzellen zu den Gefäßen und der Permeabilität der Tumorkapillaren abhängig (GROSS und SCHMIDT, 1985).

Tumoren unterscheiden sich von normalem Gewebe in einigen wichtigen Aspekten, vor allem in ihrer Gefäßversorgung. Häufig findet sich eine abnorme Vaskularisierung der Tumoren in Form von undichten, geschädigten Gefäßwänden (siehe Abb. 5.1 a), blind endenden Ausbuchtungen (siehe Abb. 5.1 b), Stenosen (siehe Abb. 5.1 c) und AV-Shunts (siehe Abb. 5.1 d). Das Tumorstromung steht in engem Zusammenhang mit dem Gefäßwachstum. Kommt es hierbei zu Differenzen, kann dies zu Problemen im Tumorstromung führen, z.B. zu Hypoxie (siehe Abb. 5.1 e) bedingten Nekrosen.

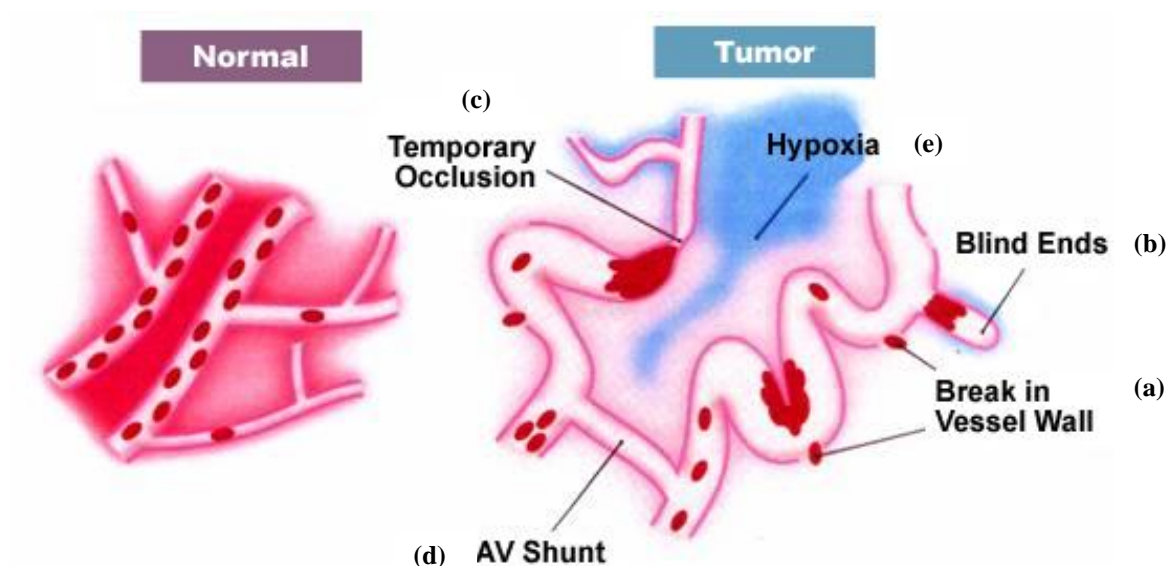


Abb. 5.1: Vergleichende Darstellung von gesundem und krankhaftem Gewebe nach BROWN und GIACCIA, 1998.

BROWN und GIACCIA (1998) sind der Meinung, dass bei Hypoxie die Resistenzentwicklung gegen die Radiotherapie und einige Chemotherapeutika durch die niedrige Proliferationsrate der Tumorzellen und eine niedrige Konzentration in den Zellen verursacht wird.

Die Arbeitsgruppe DALDRUP et al. (1997) kommt zu dem Erkenntnis, dass maligne und benigne Tumoren in der überwiegenden Mehrzahl der Karzinome eine hohe angiogenetische Aktivität und eine große Kapillardichte aufweisen. Während benigne Tumoren ein intaktes Kapillarendothel, eine intakte Basalmembran und interendotheliale „tight-junctions“ besitzen, haben maligne Tumoren ein diskontinuierliches Endothel und eine diskontinuierliche Basalmembran mit interendothelialen Fenstern. Benigne Tumoren sind daher für Makromoleküle nicht permeabel, ähnlich dem physiologischen Gewebe, was wiederum für die bildgebende Diagnostik genutzt werden kann.

DACHS et al. (1997) beobachteten eine chronische Hypoxie in massiven Tumoren, die einerseits auf die schnelle Proliferation der Tumorzellen und andererseits auf das desorganisierte, geschädigte Gefäßsystem zurückzuführen scheint. Dies stellt ein Hauptproblem in der Tumorbehandlung dar. Sauerstoffunterversorgte Zellen sind resistent gegen Radio- und Chemotherapie.

Die Tumordiagnostik setzt ein umfangreiches Wissen über die Pathophysiologie der zu therapierenden Tumorarten voraus, um neben der Detektion eine verlässliche Charakterisierung zu ermöglichen. Es reicht nicht, sich bei der Diagnosefindung auf die Kontrastmittel allein zu konzentrieren.

5.3 Meßmethode

In der radiologischen Forschung stehen verschiedenste experimentelle Tiermodelle zur Simulation einer Vielzahl klinisch wichtiger Lebererkrankungen in der Evaluation neuer Techniken und Kontrastmittel zur Verfügung (CHEN et al., 1989 und REIMER et al., 1992).

Es kamen in der vorliegenden Arbeit zwei unterschiedliche Rattenmodelle (Spaque-Dawley und WAG-Raten) zur Anwendung. In allen Versuchsgruppen wurden die Untersuchungen an narkotisierten Ratten durchgeführt, ohne Unterbrechung des Atemzyklus. Die Atemfrequenz in einer Ratte ist schnell, meist um die 90 Atemzüge pro Minute, was sich bis auf 150/min steigern kann (ARCHER, 1965).

Bei den kurzen Untersuchungszeiten im CT war es in dieser Studie nicht notwendig, die Atmung zu unterdrücken. Eine Untersuchung von SUNDIN et al. (1992) konnte zeigen, dass die Atembewegungen bei Ratten nur unerheblichen Einfluss auf die Bildqualität haben.

5.4 Eigene Ergebnisse

In dieser Studie wurde die Bestimmung der Dichte-Zeitverläufe nach i.v. Injektion eines niedermolekularen nicht-ionischen Monomers (Iobitridol) im Vergleich zu einem nicht-ionischen makromolekularen Polymer (P743) bestimmt. Die Werte wurden für die Aorta, die Leber und den Tumor bei vier unterschiedlichen Dosierungen (150 mg Iod/kg, 225 mg Iod/kg, 330 mg Iod/kg und 600 mg Iod/kg) gemessen. Es wurde untersucht, ob das Makromolekül länger im Gefäßsystem zirkuliert, den Leber-Tumor-Kontrast verstärkt oder verlängert und sich eventuell für den Einsatz als Blut-Pool Kontrastmittel für die Computertomographie eignet.

Die Substanz P743 besteht aus einem jodierten, aromatischen, lipophilen Molekül. Das besondere an diesem Molekül ist das hohe Molekulargewicht von 12908 Dalton. Dies entspricht mehr als dem 12fachen von Xenetix[®]. Das Molekül hat einen Durchmesser von 5 nm im Vergleich zu 1,5 nm von Xenetix[®]. Das pharmakologische Profil ähnelt dem, der in der Entwicklung befindlichen Blut-Pool Kontrastmitteln mit schneller Clearance. Die Arbeitsgruppe um IDÈE (2001) konnte in vitro eine geringe Diffusion des Makromoleküls durch das Endothelium nachgewiesen. Die Ausscheidung von P743 erfolgt durch glomeruläre Filtration. Erstmals wurde mit P743 ein polymeres Kontrastmittel für die Computer Tomographie experimentell geprüft.

Die Auswertung der Kontrastmitteluntersuchung ergab, dass das Makromolekül P743 im Vergleich zum Monomer zu einem verstärkten Kontrast führt, sowohl im Novikoff-Hepatom als auch im CC531 Kolonadenokarzinom (siehe Ergebnisteil). Besonders beim CC531 Kolonadenokarzinom konnte für das Makromolekül P743 ein stärkerer Kontrast gegenüber dem Monomer gemessen werden. Für das Makromolekül konnte beim intraindividuellen Vergleich neben einer dosisabhängigen Kontrastierung auch ein dosisabhängiger Dichte-Zeit-Verlauf/HWZ nachgewiesen werden. Das Monomer zeigte den stärksten Kontrast bei der Dosierung 300 mg Iod/kg, ohne dosisabhängige Dichte-Zeit-Verläufe im Tumor. Der abnehmende Kontrast bei der 600 mg Iod/kg Dosierung ist vermutlich auf die verstärkte Extravasation des Kontrastmittels in den Tumor zurück zu führen.

Im Vergleich zum CC531 Kolonadenokarzinom lag der Leber-Tumor-Kontrast für das Novikoff-Hepatom auf niedrigerem Niveau. Es zeigten sich jedoch gewisse Parallelen im Hinblick auf das Perfusionsverhalten im Tumor und die Dichte-Zeit-Verläufe. Auch beim Novikoff-Hepatom konnte für das Polymer eine Dosisabhängigkeit in Bezug auf den maximalen Leber-Tumor-Kontrast aufgezeigt werden. Im Gegensatz zum CC531 Kolonadenokarzinom zeigten die Dichte-Zeit-Verläufe/HWZ beim Makromolekül P743 nur bis 300 mg Iod/kg eine Dosisabhängigkeit. Das Monomer wies zwar mit steigender Konzentration auch zunehmende Dichte-Zeit-Verläufe auf, jedoch wurde die Mindestkontrastierung in der Leber von $>+50$ HU bei 225 mg Iod/kg nicht erreicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass nach i.v. Applikation beider Kontrastmittel, das CC531 Kolonadenokarzinom höhere Dichteunterscheide aufweist als das Novikoff-Hepatom. Dies ist dadurch zu begründen, dass dieser Tumor nicht so expansiv wächst. Das Novikoff-Hepatom zeigt ein aggressives Wachstum und mehr Endothelläsionen, was wiederum zu einer höheren Gefäßpermeabilität führt und damit zu einer stärkeren Anflutung im Tumor.

Die kürzeren Halbwertszeiten bei Novikoff-Hepatom im Vergleich zum CC531 Kolonadenokarzinom sind ebenfalls durch das wesentlich aggressivere Wachstum des Tumors und der ausgeprägteren Neovascularisation zu erklären.

Der gute Leber-Tumor-Kontrast blieb für das Makromolekül P743 für annähernd zehn Minuten bestehen (in beiden Tumoren). Über diesen Zeitraum hinaus zeigt das Monomer einen stärkeren Leber-Tumor-Kontrast. Dieser späte Kontrastanstieg in der Leber wurde früher für die sog. „delayed“ CT-Untersuchung verwendet und ist durch die hepatozelluläre Elimination der monomeren Kontrastmittel bedingt.

Die Studie ergab einen deutlich stärkeren Kontrast und eine längere Verweildauer des Polymers im Blut. Daraus kann man schließen, dass die Extravasation des Kontrastmittels P743 in den Extrazellulärraum des Tumors nur gering ist. Daher können die hypovaskularisierten Tumoren mit dem Polymer besser dargestellt werden im Vergleich zum Monomer.

Die derzeit in der klinischen Routine befindlichen, meist nicht-ionischen, nieder-molekularer Kontrastmittel für die CT, wie das Iobitridol, haben den Nachteil, dass sie schnell vom intravasikulären in den interstitiellen Raum diffundieren (DENCAUSSE et al., 1996). Dieses pharmakokinetische Profil ist bestens bekannt und wird als Zwei-Kompartiment Modell beschrieben

(ELOY et al., 1991). Diese Substanzen bezeichnet man als nichtspezifische oder extrazelluläre Kontrastmittel. Ihre Clearance entspricht der glomerulären Filtrationsrate und ihre V_D im Menschen liegt bei ungefähr 250 ml/kg, was sich zusammensetzt aus dem des Plasma- (50 ml/kg) und dem des interstitiellen Volumens (200 ml/kg).

Per Definition verbleiben Blut-Pool Kontrastmittel aufgrund der verminderten Diffusion der Moleküle durch das Gefäßendothel für längere Zeit im intravaskulären Kompartiment.

Die Extravasation führt dazu, dass der Kontrast zwischen den Gefäßen und dem umliegenden Gewebe, z.B. bei falsch gewähltem Timing und Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, nicht ausreichend ist (BAE et al., 1998). Ferner ist das vaskuläre Enhancement trotz Standardtechnik und perfektem Scanning-Delay nicht immer einheitlich: zu Beginn und am Ende jeder Untersuchung ist die Anreicherung eher gering und im dazwischen liegenden Untersuchungsabschnitt am höchsten (FLEISCHMANN et al., 2000).

Während der computertomographischen Untersuchungen konnten signifikante Unterschiede im Enhancement der Leber, dem Tumor und dem Gefäßsystem als auch der Verweildauer in diesen Organsystem beim Vergleich beider Kontrastmittel aufgezeigt werden. Da beide Substanzen in der jeweiligen Untersuchungsgruppe in gleicher Jod-Dosierung appliziert wurden, kann angenommen werden, dass diese Unterschiede auf die osmolaritätsbedingte Diffusion und das interstitielle Verteilungsverhalten zurückzuführen sind.

Der genaue Mechanismus, durch den das Makromolekül zu einer verbesserten Kontrastverstärkung führt, kann mit dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden. Es sind jedoch verschiedene Erklärungsansätze möglich. Ein denkbarer Ansatz wäre, dass die verbesserte Verweildauer im Gefäß durch die verminderte osmolaritätsbedingte Bewegung extrazellulärer Flüssigkeit in das „Blut-Pool Kompartiment“ verursacht wird, ebenso wie durch eine verlangsamte Extravasation des Kontrastmittels aus dem Gefäßsystem. Durch diesen Mechanismus ließe sich erklären, warum das höher-osmolare Makromolekül zu einem länger anhaltenden vaskulären Enhancement im Vergleich zum nieder-osmolaren Monomer führt.

Die Zunahme des hepatischen Dichteanstiegs kann auf ähnliche Weise erklärt werden, vor allem, wenn man davon ausgeht, dass die Flüssigkeitsverschiebungen in das Blutgefäßsystem der ausschlaggebende Faktor ist. Auf diesem Weg führt ein gesteigertes vaskuläres Enhancement (ver-

minderte Verdünnung des intravasalen Kontrastmittels) in Kombination mit fast gleich bleibendem extrazellulärem Dichteanstieg, zu einer verbesserten parenchymalen Kontrastanreicherung. Das Enhancement in der Leber erlaubte sowohl eine quantitative als auch qualitative Differenzierung beim Vergleich beider Kontrastmittel. Ein direkter Vergleich eines nicht-ionischen Monomers mit einem Makromolekül in vorangegangenen Studien war nicht möglich, da es in der Literatur zu der Substanzklasse der Polymere keine Veröffentlichungen gibt.

In der Leber-CT ist nach der Applikation jodhaltiger Kontrastmittel nicht nur die hepatische Perfusionsverhalten und Enhancement von Bedeutung, sondern in erster Linie will man einen hohen Kontrast zwischen Parenchym und Läsion erzielen, um die Darstellbarkeit der Läsionen zu verbessern (DODD und BARON, 1994 und BARON, 1994). Die Leber sollte bei der Detektion von Läsionen in der portalvenösen Phase untersucht werden, während sich das Kontrastmittel verteilt (wenn die Verdünnung im Parenchym hoch und im Tumor gering ist), weil angenommen wird, dass viele Tumore, besonders Metastasen, hypovaskularisiert sind und hauptsächlich durch die arterielle Zirkulation der Leber versorgt werden. Die Möglichkeit, dass die Läsionen selbst Kontrastmittel aufnehmen, kann mehr oder weniger vernachlässigt werden.

Die Art und Zusammensetzung des Kontrastmittels gewinnt an Bedeutung, da sich das Tumor-Enhancement durch die Diffusion des Kontrastmittels ins Interstitium des Tumors begründet, was dazu führen kann, dass der Tumor maskiert wird, also nicht mehr vom umliegenden Gewebe abgrenzbar ist.

Weitere Studien sind notwendig, um zu bestimmen, ob die Darstellbarkeit der Läsionen durch den Einsatz polymerer (makromolekularer) Substanzen, die wenig verdünnt sind und länger im Blutgefäßsystem zirkulieren, verbessert wird.

5.5 Vergleich potentieller Blood-Pool Kontrastmittel in der CT

In den vergangenen Jahren wurden viele Substanzen für den Einsatz als Blut-Pool Kontrastmittel und für die organspezifische Anreicherung in der CT getestet. In der Nuklearmedizin und der MR-Bildgebung konnte der mögliche Einsatz oberflächenmarkierter Kontrastmittel-tragender Liposomen als Blut-Pool Kontrastmittel experimentell schon gezeigt werden (TILCOCK, 1994).

In der Arbeitsgruppe SACHSE et al. (1997) wurde gezeigt, dass sich nicht-oberflächenbehandelte und oberflächenmodifizierte Iopromid-tragende Liposomen sich als Blut-Pool Kontrastmit-

tel in der CT eignen. Dabei war eine intravasale Jodkonzentration von $\geq 2\text{mg/ml}$ (+50 bis +60 HU) für den Zeitraum von 15 Minuten für die Blut-Pool Darstellung ausreichend.

SCHMIEDL et al. (1999) konnte in Ihrer Pavian-Studie mit Hilfe jodierter Liposomen eine verlängerte Kontrastmittelanreicherung im Gefäßsystem aufzeigen. Im Perfusionsverhalten folgte dem initialen Peak ein Plateau mit Messwerte im Bereich zwischen +70 HU und +90 HU, das über die gesamte Dauer des Untersuchungszeitraumes (40 Minuten) anhielt.

Ob Liposomen als Blut-Pool Kontrastmittel Vorteile gegenüber den heute gebräuchlichen extrazellulären Substanzen in der Detektion von Leberläsionen aufweisen, ist fraglich. Die optimale Dosis für die Detektion der Blut-Pool KM ist ebenfalls noch unbekannt. Um die Läsionen vom umliegenden Gewebe gut abgrenzen zu können, ist eine maximale Anreicherung des Leberparenchyms wünschenswert, jedoch liegen die Limitierungen hierbei in der maximalen möglichen Joddosis, die appliziert werden kann. Außerdem stellen die heterogene Verteilung des Kontrastmittels und eine häufig abnormale Blutversorgung bei Patienten mit diffuser Lebererkrankung ein weiteres Hindernis dar. Auch wurden bisher weder die Verträglichkeit noch die Ausscheidung am Menschen getestet.

Zur Verwendung in der klinischen Routine und der damit verbundenen guten Kontrastgebung müssen Liposomen jedoch in hohen Dosen verabreicht werden. Dies erfordert eine sehr gute Verträglichkeit, die bisher noch nicht erreicht werden konnte. Probleme in der Oberflächebeschaffenheit der Partikel können nur in klinischen Studien oder Phase I u. II Studien festgestellt werden. Dies erklärt, warum keine der derzeitigen Versuche die Partikel-KM zu verbessern, erfolgreich waren (SPECK, 1999).

YANG et al. (1994) konnten mit einem mikroverkapselten (Poly[d,l-Lactid]Kapsel) Kontrastmittel bei einer Dosierung von 100 mg/kg Werte $> +100$ HU im Leberparenchym messen, was vergleichbar ist, mit einer 600 mg Iod/kg Dosierung eines herkömmlichen ionischen oder nicht-ionischen Kontrastmittels. Die jodierten Partikel blieben über einen längeren Zeitraum zu einer vermehrten Anreicherung im Lebergewebe und das bei einer niedrigeren Dosierung.

Bei dem Ansatz mit der RES-spezifischen Substanz EOE-13 fand man heraus, Läsionen mit nicht kontrastangereicherten Venen oder Hämangiomen verwechselt werden können. Außerdem

wurde EOE-13 niemals zugelassen, da keine Möglichkeit besteht, die Substanz zu autoklavieren und diese erhebliche Nebenwirkungen aufwies.

Aufgrund seines Anreicherungsverhaltens, sowohl im RES als auch im Gefäßsystem erhoffte man sich bei Perflubron eine verbesserte Spezifität gegenüber EOE-13. Beim Vergleich dieser beiden Substanzen konnte die Gruppe um PETRONAS (1984) in einer Studie mit implantierten Tumoren sowohl einen besseren Leber-Läsion-Kontrast, also auch eine ausreichende venöse Anreicherung im Gefäßsystem mit Perflubron aufzeigen. Anfängliche Studien am Menschen (BRUNETON et al., 1989 und ADAM et al., 1992) bestätigten eine gesteigerte Tumordarstellbarkeit und eine gute vaskuläre Anreicherung bei der Untersuchung unmittelbar nach Applikation der Kontrastmittel.

Ein anderer Ansatz im Bereich wurde mit organ-(leber-)spezifischen Metall-Chelaten unternommen, wie z.B. dem Gd-EOB-DTPA. Es gibt zwei Hauptmerkmale, die die Anreicherung im Leberparenchym bestimmen: (1) die Wirksamkeit der Röntgenstrahlenabsorption durch das Kontrastmittel und (2) die Konzentration der Substanz in der Leber, was wiederum abhängig ist von der intrazellulären Aufnahme in die Hepatozyten. Gd-EOB-DTPA erfüllt das erste Kriterium: SCHMITZ et al. (1997) konnten nachweisen, dass die Substanz bei 120 KV 40% mehr Röntgenstrahlung absorbiert als Jod. Die graphische Darstellung der Kontrastmittelanreicherung zeigt eine biphasischen Kurve mit einem kleineren initialen Peak in der arteriellen und der portalvenösen Phase und einen zweiten hohen Peak, der die intrazelluläre Aufnahme des Kontrastmittels repräsentiert. Als Ausdruck einer Sättigung folgte dem zweiten Peak eine Plateauphase, die nach 45 Minuten erreicht war und bis zum Ende der Untersuchung (90 Minuten) anhielt, ohne wesentliche Änderung der Leberanreicherung. Die verabreichte Dosis dieser Studie lag deutlich über den Effektivdosen, die in der MRT appliziert werden. Außerdem wurde die Verträglichkeit dieser Dosierungen am Menschen bisher noch nicht in ausreichendem Maße getestet. Auch mit Dy-EOB-DTPA konnte eine länger anhaltende Kontrastierung der Leber im Vergleich zu hochdosierten jodhaltigen Kontrastmittel nachgewiesen werden. Krause et al. (2002) erreichten in ihrer Studie eine Sensitivität von 93%, konnten aber für die arterielle und portalvenöse Phase keinen signifikanten Unterschied zwischen Dy-EOB-DTPA und dem konventionellen Kontrastmittel nachweisen. Eine andere Studie von KRAUSE et al. (1996) ergab, dass sich in Zukunft lanthanide/metallische EOB-DTPA-Komplexe (besonders Gd und Yb) für den Einsatz als leberspezifische Kontrastmittel eignen könnten.

Unabhängig der in der Literatur bestehenden Meinung, dass Blut-Pool Kontrastmittel eine deutliche Verbesserung für die Diagnostik darstellen werden und dass der diagnostische Nutzen der hepatischen Anreicherung unmittelbar nach Verabreichung des Kontrastmittels am größten scheint, ist das optimale Zeitfenster zur Detektion (Maximierung) der Läsionen noch nicht endgültig definiert worden. BRUNETON et al. (1989) verstehen unter "sofortigem" Scanbeginn den Zeitraum 10-90 Minuten nach Kontrastmittelinfusion. ADAM et al. (1992) haben die Substanz zwar im Bolus verabreicht, aber die ersten Aufnahmen wurden frühestens 2 Stunden nach KM-Applikation gemacht.

Die in der klinischen Routine zum Einsatz kommenden konventionellen Kontrastmittel haben fast ausschließlich kleinere Moleküle. In der Vergangenheit waren Jod und Jodmethansulfonsäure mit einem Molekulargewicht von 127 (Dalton) die kleinsten unter den wasserlöslichen Kontrastmitteln und ionische Dimere die größten mit einem Gewicht von 1600 Da. Das Molekulargewicht jodhaltiger Kontrastmittel wird im hauptsächlichen vom hohen Gewicht des Jods bestimmt. Da das Jodatome schwer aber nicht groß ist, wird die Molekülgröße jodhaltiger Kontrastmittel oft überschätzt, da das Molekulargewicht meist als Vergleichsparameter mit anderen Molekülen benutzt wird. Obwohl Vorteile von Kontrastmitteln, die auf Makromolekülen basieren denkbar sind, haben solche Zusammensetzungen die Phase der klinischen Routine nicht erreicht.

Die Größe der Moleküle ist eine entscheidende Determinante in Bezug auf das pharmakologische Verhalten. Je kleiner die Moleküle, umso schneller diffundieren sie in das umliegende Gewebe. Sind sie kleiner als Glycerol, gibt es kaum eine effektive Barriere im menschlichen Körper. Das kleinste erhältliche jodhaltige Kontrastmittel ist Jodmethylsulfonsäure (Bayer Schering Pharma AG).

Die Molekülgröße ist weiterhin ein entscheidender Faktor im Hinblick auf die Permeabilität der Kapillaren der meisten Gewebe und der damit verbundenen Ausdehnung der Extravasation. Es ist bisher noch nicht geklärt wie groß ein Molekül zur selektiven Darstellung eines Gefäßkontrastes über einen bestimmten Zeitraum sein muss, um als Blut-Pool Kontrastmittel eingesetzt werden zu können.

5.6 Ausblick der Leberdiagnostik

Die weite Verbreitung und Verfügbarkeit moderner Bildgebungsverfahren und der rasante Fortschritt führen immer häufiger zum Nachweis fokaler Raumforderungen der Leber. Meist werden diese Läsionen als Zufallsbefund im Rahmen einer Basisversorgung durch die breite Anwendung der Sonographie bei Routineuntersuchungen oder während der Abklärung anderer Grunderkrankungen entdeckt. Seltener entdeckt man sie während einer hepatologischen Untersuchung bei bestehender Lebererkrankung. Eine zielgerichtete Abklärung ist deshalb heutzutage immer bedeutsamer, da sie ein unnötiges Risiko durch eine Überdiagnostik und daraus resultierende höhere Kosten für den Patienten und das Gesundheitssystem verhindert.

Die farbkodierte Dopplersonographie zur Darstellung vaskulärer Strukturen in den Raumforderungen erweitert heute das diagnostische Spektrum der Leber. Moderne Methoden wie die echosignalverstärkte Powerdopplersonographie in Verbindung mit Ultraschallkontrastmitteln erlauben eine sensitivere Detektion. Aufgrund hoher Kosten und lange Untersuchungszeiten gehört dieses Verfahren jedoch noch nicht zur Routinediagnostik. Eine deutliche Verbesserung der Bildqualität durch Verminderung der Bewegungsartefakte konnte man mit Hilfe des Tissue-Harmonic-Imaging (ohne Kontrastmittel) und durch das Contrast-Harmonic-Imaging (mit Kontrastmittel) erreichen (BECKER et al., 2000). Auch diese beiden Techniken bleiben aufgrund hoher Kosten und unklarer Vergütungssysteme spezialisierten Zentren vorbehalten. Seit 1995 gibt es im Bereich Ultraschall Kontrastmittel speziell für die Leberdiagnostik, z.B. das Levovist der Bayer Schering Pharma AG, das eine leberspezifische Spätphase fünf Minuten nach Injektion aufweist und somit die Detektion isointenser Metastasen, die im konventionellen Ultraschall nicht erkennbar waren, erleichtert (ALBRECHT et al., 2001). Es lässt auch eine Unterscheidung maligner von benignen Läsionen zu (PLEW et al., 2000).

In der Diagnostik benigner und maligner Leberläsionen konkurrieren heutzutage die Spiral-CT, bei der mittlerweile Schichtdicken kleiner 1 mm rekonstruiert werden können, und die MRT. Untersuchungen der Leber mittels MRT haben dieses Verfahren aufgrund der Weiterentwicklung der Spulen, der Optimierung der Aufnahmeparameter und nicht zuletzt der Entwicklung organspezifischer Kontrastmittel zur pathologischen Diagnostik in vielen Fragestellungen zur Methode der Wahl werden lassen.

Zur histologischen Sicherung der Dignität einer Leberläsion stehen entweder durch Ultraschall, CT oder MRT gesteuerte Leberpunktion und der Laparoskopie mehrere Verfahren zur Verfü-

gung. Insbesondere die minimal-invasive Laparoskopie, bei der zwei dünne Trokare unter Sicht eingeführt werden, hat dazu beigetragen, dass neben der visuellen Inspektion der Leberoberfläche und des Peritoneums Gewebeproben mit einer Biopsiezange entnommen werden können (HELMREICH-BECKER, 2001 und HELMREICH-BECKER et al., 1998).

Man ist sich heute allgemein einig, dass Kontrastmittel intravenös als Bolus appliziert werden sollte. Dabei sollten die Scan-Delays (Zeiten) so gewählt werden, dass Schwächungsunterschiede zwischen Läsion und Leber deutlich hervor treten. Dank des Spiral-CT ist es uns heute möglich die komplette Leber in nur einer Phase des Atemanhaltens darzustellen. Man kann so die arterielle- und portal-venöse Phase gleichzeitig mit nur einem Kontrastmittel-Bolus erfassen. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome stellen sich typischer Weise hypovaskulär dar. Sie werden am sichersten in der portal-venösen Phase erfasst (BARON, 1994 und ZEMAN et al., 1998). Es hat sich bisher nicht gezeigt, dass die Größe der Läsion ein unabhängiger Parameter im Hinblick auf die Prognose ist (SUGARBAKER, 1990).

5.7 Ausblick – Kontrastmittel

Das in dieser Studie untersuchte Iodpolymer besteht, wie beschrieben in seiner Grundstruktur aus einem jodierten, aromatischen, lipophilen Molekül mit hohem Molekulargewicht. Diese makromolekulare Struktur führt zu einer längeren Blutverweildauer und einer reduzierten Extravasation in das umliegende Tumorgewebe. Die Studiengruppe von WIART (2001) kam zu ähnlichen Ergebnissen und zeigte eine längere Verweildauer von P743 im Blut gegenüber Xenetix® in ihrer Studie an Kanninchen auf. In vitro wurde eine nur geringe Diffusion des Makromoleküls durch das Endothelium nachgewiesen (IDÈE et al., 2001). Dadurch entsteht ein lang anhaltender Kontrast zwischen Leber und Tumor, der im Gegensatz zu den monomeren Röntgenkontrastmitteln über die Anflutungsphase hinaus eine Differenzierung erlaubt. Gleichzeitig wird das polymere Kontrastmittel im Sinne eines „rapid clearance blood-pool“ Kontrastmittels rasch über die Niere (glomeruläre Filtration) ausgeschieden und es konnte eine gute Nierenverträglichkeit in tierexperimentellen Versuchen aufgezeigt werden (IDÈE et al., 2001). Dieses Präparat könnte als Basis für die weitere Entwicklung von Röntgenkontrastmitteln in Richtung Blut-Pool Kontrastmittel dienen.

Die zur Zeit gebräuchlichen jodierten RKM unterliegen einer relativ unspezifischen Verteilung. Dies bedeutet, dass sie sich vorwiegend extrazellulär verteilen. Abgesehen von den Blutgefäßen und dem renalen Ausscheidungssystem, erweist sich die Beurteilung anderer Organe als schwie-

rig. Bei der Darstellung von Gefäßen wird der innere blutdurchflossene Durchmesser des Gefäßes abgegrenzt, nicht jedoch die Gefäßwand selbst. Für zukünftige RKM ist die detailliertere Darstellung sowohl der Gefäßwand, als auch der parenchymatösen Organe anzustreben. Die Schwächen heutiger diagnostischer Verfahren liegen in der funktionellen und morphologischen Aussagekraft.

Das „ideale“ Kontrastmittel für die CT sollte folgende Voraussetzungen erfüllen: zum einen sollte es eine organspezifische Verteilung ermöglichen, zum anderen längere Zeit im Gefäßsystem zirkulieren (Blut-Pool-KM). Eine andauernde vaskuläre Anreicherung führt zu einer besseren Detektion und erlaubt eine genauere Lokalisation der intrahepatischen Läsionen, was wiederum, in Hinblick auf chirurgische Eingriffe, eine verbesserte Darstellung anatomischer Strukturen innerhalb der Segmente ermöglicht. Neben der genaueren Abgrenzbarkeit von Weichteilgewebe und Blutgefäßen resultiert aus der besserten Kontrastierung in der Leber eine verbesserte Detektion kleiner Läsionen. Gleiches gilt für organspezifische Kontrastmittel mit hepatischer Anreicherung.

Die Entwicklung RES-spezifischer Röntgenkontrastmittel ist bisher nicht an deren Wirksamkeit, sondern an der mangelnden Verträglichkeit gescheitert. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Günstiger gestaltet sich die Situation in der MRT, da bei diesem Verfahren geringere Dosierungen benötigt werden, die zu weniger Verträglichkeitsproblemen führen.

Von der dreidimensionalen CT-Angiographie erwartet man sowohl eine verbesserte Darstellung durch die Entwicklung von Blut-Pool Kontrastmitteln, als auch eine breitere klinische Anwendung.

Aus kleinen Partikeln bestehende Kontrastmittel sollten nach intravenöser Verabreichung im Gefäßsystem verweilen, bis sie von den Zellen des RES phagozytiert oder renal ausgeschieden werden. Die Partikel müssen groß genug sein, um nicht durch die Kapillarwände zu diffundieren und klein genug, um in den Kapillaren keine Embolisationen zu verursachen. Eine weitere wichtige Voraussetzung ist die in vivo Stabilität ohne Aggregatbildung oder Ausfall toxischer Produkte (GAZELLE et al., 1994).

Einer der entscheidenden Parameter ist die Verträglichkeit. Durch Blut-Pool oder organspezifische KM könnte diese verbessert werden. Auf diesem Gebiet wird viel mit Liposomen und ande-

ren kleineren Partikeln experimentiert. Klinisch wirksame Substanzen sind erst seit kurzer Zeit in der klinischen Erprobung. Das Wirkprinzip besteht darin, dass jodierte KM entweder mit Formulierungen verbunden oder umkapselt und damit in spezifische Organe transportiert werden können, wie z.B. das RES der Leber. Statt im Blut zu zirkulieren oder im extrazellulären Raum zu verbleiben, verschwinden sie aus der Zirkulation und können für einige Zeit in bestimmten Zielzellen angereichert werden. Bei Durchführung einer CT erhofft man sich durch diese Eigenschaften eine bessere Beurteilbarkeit der Leberläsionen (z.B. Metastasen). Blut-Pool oder organspezifische KM liefern wesentlich präzisere und genauere Informationen (BETTMANN, 1996).

Nach Berücksichtigung der wissenschaftlichen Gesichtspunkte, rückt heutzutage die Analyse der Kosteneffektivität zunehmend in den Vordergrund. Hierbei muss bestimmt werden, ob sich der Einsatz dieser neuen Kontrastmittel in der klinischen Routine unter dem Gesichtspunkt einer Kosten-Nutzen-Analyse rechtfertigen lässt.

In absehbarer Zukunft dürfte der Weiterentwicklung und Verbesserung organspezifischer Kontrastmittel gehören. Gesunde und pathologische Gewebe unterscheiden sich viel stärker in der Kontrastmittelanflutungsgeschwindigkeit, als in den Gleichgewichtskonzentrationen. Insofern kommt einer schnellen, wiederholten Bildgebung und der Beobachtung der Kontrastanstiegsgeschwindigkeit durch optimale Injektionstechnik und entsprechendem Auswaschvorgang eine besondere Bedeutung zu. Erfolge verspricht man sich bei biologischen Prozessen, die zur Anreicherung größerer Substanzmengen führen, wie bei der Phagozytose oder biologischen Transportprozessen mit hoher Kapazität. Besonders zugängliche Organe sind die Leber, Milz, Lymphknoten und speziellen Hirntumoren. Zur Darstellung bestimmter Erkrankungen durch Markermoleküle ist es noch ein weiter Weg. Im Bereich der Röntgendiagnostik könnte die Nachweisempfindlichkeit für Kontrastmittel mittels neuartiger Röntgentechniken gesteigert werden und neue Möglichkeiten erschließen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der Computertomographie kommen heutzutage als i.v. Kontrastmittel überwiegend extrazelluläre niedermolekulare jodhaltige Kontrastmittel zum Einsatz, die schnell renal ausgeschieden werden. Die für den klinischen Einsatz kommerziell erhältlichen Röntgenkontrastmittel führen häufig nur zu einer kurzfristigen Kontraststeigerung. Ein neuer Ansatz zur Verbesserung könnte in der Verwendung von Blut-Pool-Kontrastmittel mit längerer Verweildauer im Blutgefäßsystem gesehen werden.

Die Grundlage der in dieser Arbeit dargestellten experimentellen Untersuchungen war die Hypothese, dass die Applikation von P743 zu einem erhöhten und verlängerten Leber-Tumor Kontrast führt im Vergleich zur Injektion eines konventionellen Röntgenkontrastmittels (Iobitridol).

Die Untersuchungen erfolgten an zwei sich im Wachstum als auch Malignitätsgrad unterscheidenden Tumormodellen, zum einen das Novikoff-Hepatom und zum anderen das CC531 Kolonadenokarzinom.

Bei dem Makromolekül P743 handelt es sich um ein neuartiges jodhaltiges Blut-Pool Kontrastmittel mit hohem Molekulargewicht (12908) und großem Durchmesser (5nm). Verglichen wurde dieses mit einem extrazellulären niedermolekularen (Molekulargewicht: 835, Durchmesser: 1,5nm) monomeres jodhaltigen Röntgenkontrastmittel (Iobitridol, Guerbet/France). Die Untersuchungen beider Kontrastmittel erfolgten in jeweils vier verschiedenen Dosierungen (150/225/300/600 mg Iod/kg), an einem Philips-CT-Scanner (SR 7000). Beide Kontrastmittel wurden in jeweils gleichen Jod-Dosierungen appliziert. Bei einer Röhrenspannung von 100 KV und einer Stromstärke von 125 mAs erfolgten die Scans in folgenden Abstände: 30 Scans alle 4 Sekunden, anschließend 16 Scans in 15 Sekundenintervallen und die letzten 25 Scans in einem 60 Sekundenintervallen.

Das Makromolekül führte nach i.v. Applikation zu einem länger anhaltenden und stärkeren Leber-Tumor Kontrast. Beim CC531 Kolonadenokarzinom konnten für das Makromolekül P743 in der Aorta Halbwertszeiten bis zu 439 s (600 mg Iod/kg) gemessen werden, im Vergleich zu 108s (600 mg Iod/kg) beim Monomer. Auch beim Novikoff-Modell zeigt das Makromolekül mit 287 s (600 mg Iod/kg) gegen über 58 s (600 mg Iod/kg) beim Monomer eine längere Verweildauer im Gefäßsystem. Der Leber-Tumor Kontrast des Kolonadenokarzinoms war beim Makromolekül

höher (+159 HU) im Vergleich zum Monomer (+70 HU). Auch beim Novikoff-Hepatom zeigte sich für das Koloadenokarzinom ein stärkerer Leber-Tumor Kontrast (+102 HU) beim Makromolekül gegenüber dem Monomer (+49 HU). Das Makromolekül zeigte eine dosisabhängige Kontrastierung bei beiden Tumorarten. Beim Monomer fiel der Kontrast im Koloadenokarzinom Modell bei 600 mg Iod/kg wieder ab. Beim Novikoff-Hepatom war keine dosisabhängige Kontrastierung festzustellen. Für das Makromolekül P743 konnten beim CC531 Koloadenokarzinom für den Leber-Tumor Kontrast Halbwertszeiten bis zu 389 s (600 mg Iod/kg) gemessen werden, im Vergleich zu max. 98 s (225 mg Iod/kg) beim Monomer. Die maximalen Halbwertszeiten (Leber-Tumor Kontrast) für das Novikoff-Hepatom lagen beim Makromolekül bei 256 s (300 mg Iod/kg) gegenüber 76 s (600 mg Iod/kg) beim Monomer.

Als Ergebnis ist festzuhalten das die Gabe des Makromoleküls zu einer verstärkten und verlängerten Kontrastierung in beiden Tumoren führt gegenüber der geringeren Kontrastierung durch das Monomer. Nach intravenösen Applikation beider Kontrastmittel zeigt das CC531 Koloadenokarzinom einen höheren Leber-Tumor Kontrast als das Novikoff-Hepatom. Dies ist dadurch zu begründen, dass das Novikoff-Hepatom aggressiver wächst und eine höhere Gefäßpermeabilität führt zu einer stärkeren Anflutung im Tumor als bei dem CC531 Koloadenokarzinom.

Der genaue Mechanismus, durch den das Makromolekül zu einer verstärkten und verlängerten Leber-Tumor Kontrastierung führt, kann mit dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden. Wahrscheinlich wird die erhöhte Verweildauer im Gefäß durch die verminderte osmolaritätsbedingte Bewegung extrazellulärer Flüssigkeit in das „Blut-Pool“ Kompartiment verursacht, ebenso wie durch eine verlangsamte Extravasion des Makromoleküls (Polymers) aus dem Gefäßsystem.

Aus den genannten Gründen scheint das Makromolekül besser für die computertomographische Darstellung von Lebertumoren geeignet zu sein und kann somit als neuer Ansatz für die Tumordiagnostik gesehen werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ADAM G, GÜNTHER RW, SCHIFFER C, GÖRTZ H, PRESCHER A, SCHERER K

Computed tomography enhancement of the liver, liver abscesses, spleen and major vessels with perfluorooctylbromide emulsion.

Invest Radiol 1992; 27:698-705

ALBRECHT T, HOFFMANN CW, WOLF K-J

Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel.

Radiologe 2001; 41:8-15

ALLEN TM, MEHRA T, HANSEN C, CHIN YC

Stealth Liposomes: An improved sustained release system for 1- β -D-Arabinofuranosylcytosine.

Can Res 1992; 42:2431-2439

ARCHER R

Haematological techniques for use in animals.

Blackwell Scientific, Oxford 1965

BAE KT, HEIKEN JP, BRINK J

Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT, part II: Effect on reduced cardiac output in a porcine model.

Radiology 1998; 207:657-662

BAKER ME, PAULSON EK

Hepatic metastatic disease. IN MEYERS MA, ed. Neoplasms of the Digestive Tract: Imaging, Staging, and Management.

Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 361-395

BARON RL

Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver.

AJR 1994; 163:323-331

BECKER D, STROBEL D, HAHN EG

Tissue harmonic imaging und contrast harmonic imaging.

Internist 2000; 41:17-23

BERGMANN A, MAGNUSSON A, SUNDIN A

Relationship between contrast enhancement and diagnostic accuracy with the liver-specific CT contrast medium FP 736-04 in an experimental model of liver metastases.

Acad Radiol. 1997; 4(11):736-41

BETTMANN MA

Xenetix - a milestone in diagnostic imaging: concluding comments.

Acta Radiol. 1996; Suppl. 400:92

BLÄKER H, HOFMANN WJ, THEUER D, OTTO HF

Pathohistologische Befunde bei Lebermetastasen.

Radiologe 2001; 41:1-7

BLOMLEY M, ALBRECHT T, COSGROVE D, JAYARAM V, BUTLER-BARNES J, ECKERSLEY R

Stimulated acoustic emission in liver parenchyma with Levovist®.

Lancet 1998; 21:351(9102):568

BÖCHER , DENK, HEITZ

Pathologie.

Urban & Schwarzenberg, München, 1997

BOGDANOV AA Jr, WEISSLEDER R, BRADLEY TJ

Long circulating blood-pool imaging contrast agent: computertomography evaluation in rabbits.

Invest. Radiology 1991; 26:57-59

BROWN JM, GIACCIA AJ

The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy.

Cancer Res. 1998; 58(7):1408-1416

BRUNETON JN, FALEWEE MN, FRANCOIS E, et al.

Liver, spleen and vessels: preliminary clinical results of CT with perfluorooctylbromide.

Radiology 1989; 170:179-183

CARDINAL HN, HOLDSWORTH DW, DRANGOVA M, HOBBS BB, FENSTER A

Experimental and theoretical X-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents.

Med Phys 1993; 20:15-31

CHANDRA RS, STOCKER JT

The liver, gallbladder, and biliary tract; in Pediatric Pathology, Vol II

Eds. STOCKER JT, DEHNER LP 1992; 753-774

CHEN MC, TSANG YM, STARK DD, ENGELSTAD BL, FERRUCCI JT

Hepatic metastases: rat models for imaging research.

Magn Reson Imaging 1989; 7(1):1-8

CRAIG JR, PETERS RL, EDMONDSON HL

Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology. Sec Ser, Fasc 26.

Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1989

DACHS GU, DOUGHERTY GJ, STRATFORD IL, CHAPLIN DJ

Targeting gene therapy to cancer: a review.

Oncol Res. 9(6-7); 313-325

DALDRUP HE, ROBERTS TP, MÜHLER A, et al.

Makromolekulare Kontrastmittel für die MR-Mammographie.

Der Radiologe 1997; 37(9):733-740

DAWSON P

Functional and physiological imaging. IN: Textbook of Contrast Media

Eds.: DAWSON P, COSGROVE DO, GRAINGER RG 1999A: 75-93

DAWSON P

Pharmacokinetics of water-soluble iodinated X-ray contrast agents. IN: Textbook of Contrast Media

Eds.: DAWSON P, COSGROVE DO, GRAINGER RG 1999B: 61-74

DENCAUSSE A, VIOLAS X, FELDMANN H, HAVARD P, CHAMBON C

Pharmacokinetic profile of iobitridol.

Acta Radiol 1996 ; Suppl 400:25-34

DODD GD, BARON RL

Investigation of contrast enhancement in CT of the liver: the need for improved methods (commentary).

AJR 1994; 160:643-646

ELOY R, COROT C, BELLEVILLE J

Contrast media for angiography: Physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility.

Clin Mat 1991; 7:89-197

FINK S, CHAUDHURI K

Physiological consideration in imaging liver metastases from colorectal carcinoma.

Am J Physiol Imag 1991; 6:150-160

FLEISCHMANN D, RUBIN GD, BANKIER AA, HITTMAIR K

Improved uniformity of aortic enhancement with customized contrast medium injection protocols at CT angiography.

Radiology 2000; 214:363-371

GAZELLE GS, WOLF GL, BACON ER, MCINTIRE GL, COOPER ER, TONER JL

Nanocrystalline computed tomography contrast agents for blood-pool and liver-spleen imaging.

Invest Radiol 1994, 29:286-288

GRIFFINI P, SMORENBURG SM, VERBEEK FJ, VAN NOORDEN CJ

Three-dimensional reconstruction of colon carcinoma metastasis in liver.

J. Microsc. 1997; 187(1):12-21

GROSS, SCHMIDT

Klinische Onkologie.

Georg Thieme, Stuttgart 1985

HAMM B, RÖMER T, FRIEDRICH M, FELIX R, WOLF KJ

Magnetische Resonanztomographie fokaler Leberläsionen im Vergleich zur Computertomographie und Sonographie.

Fortschr.Röntgenstr. 1986; 144(3):278-286

HAMM B, STAKS T, MUEHLER A

Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary contrast agent: Safety, pharmacokinetics and MR imaging.

Radiology 1995; 195:785-792

HAMM B, TAUPITZ M

Ein für die experimentelle MRT geeignetes Lebermodell der Ratte.

Fortschr. Röntgenstr. 1993; 158(4):332-336

HAMM B, WOLF KJ, FELIX

Conventional and Rapid MR Imaging of the Liver with GD-DTPA.

Radiology 1987; 164:313-320

HARNED RK, CHEZMAR JL, NELSON RC

Recurrent tumor after resection of hepatic liver metastases from colorectal carcinoma: Location and time of discovery as determined by CT.

AJR 1994; 163:93-97

HAUGEBERG G, STROHMEYER T, LIERSE W

The vascularisation of the liver metastasis.

J Cancer Res Clin Oncol 1988; 114: 415-419

HELMBERGER T, GREGOR M, HOLZKNECHT N, GAUGER J, RAU H, REISER M.

Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen.

Radiologe 1999; 39:678-684

HELMBERGER T, HOLZKNECHT N, GREGOR M, GAUGER J, HELMBERGER R,
REISER M.

Fokale Lebererkrankungen.

Radiologe 1998; 38:263-269

HELMREICH-BECKER I

Minilaparoscopy in liver diagnosis - an advantage?

Z Gastroenterol. 2001; Jan;39(1 Suppl):7-9

HELMREICH-BECKER I, MEYER ZUM BUSCHFELDE KH, LOHSE AW

Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique.

Endoscopy. 1998; Nov;30(9):756-62

HOSTEN N, STEGER W, BECHSTEIN WO, et al.

Vaskularisationsmuster in fokalen Leberläsionen: Vergleich der nativen und signalverstärkten amplitudenmodulierten Farbduplexsonographie.

Fortschr Röntgenstr 1997; 166(6):507-513

IDÉE JM, PORT M, ROBERT P, RAYNAL I, et al.

Preclinical profile of the monodisperse iodinated macromolecular blood pool agent P743.

Invest Radiol. 2001 Jan;36(1):41-9

ISENBERG J, FISCHBACH R, KRUGER I, KELLER HW

Treatment of liver metastases from colorectal cancer.

Anticancer Res 1996; 16:1291-1295

KALENDER WA, SEISSLER W, KLOTZ E, VOCK P

Spiral volumetric CT with single-breathhold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation.

Radiology 1989; 173(P): 414 und 1990; 176: 181 - 183

KAN Z, IVANCEV K, LUNGQUIST A

In vivo microscopy of the hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases.

Radiology 1993; 187:621-626

KATAYAMA H, YAMAGUCHI K, KOEUKA T, TAKASHIMA T, SEEZ P,
MATSSUURA K

Adverse reactions to non-ionic contrast media. A report from the Japanese
Committee on the Safety of Contrast Media.

Radiology 1990, 175(3):621-8

KRAUSE W, SCHUHMANN-GIAMPIERI G, BAUER M, PRESS WR, MUSCHNICK P

A new prototype of liver-specific contrast-agent for computertomography.

Investigative Radiology 1996; Vol. 31; 8:502-511

LANIADO M, KOPP AF

Liver-specific contrast-media: a magic bullet or a weapon for dedicated targets?

Radiology 1997; 205:319-322

LAUTROU J

Xenetix – A milestone in diagnostic imaging.

Acta Radiologica 1996; 37; Supplement 400: 1-2

LEWIS E, AUF DER HEIDE JF, BERNARDINO ME, BARNES PA, THOMAS JL

CT detection of hepatic metastases with ethiodized oil emulsion 13.

J Comput Assist Tomogr 1982; 6:1108-1114

LIN G, LUNDERQUIST A, HAGERSTRAN I

Postmortem examination of the blood supply and vascular pattern of small liver metastases in man.

Surgery 1984; 96:517-526

MAGNUSSON A, BERGMAN A, CARNEHEIM C, VON SCHEELE L, WESSEN A

Contrast enhancement of the liver in healthy mal volunteers following intravenous administration of FP 736-04.

Acad Radiol 1998; 5(suppl 1):9-12

MATTREY RF

Perfluorooctylbromide: a new contrast agent for CT, sonography and MR imaging.

AJR 1989; 152:247-252

MATTREY RF

Potential role of perfluorooctylbromide in the detection and characterization of liver lesions with CT.

Radiology 1989; 170:18-23

- MAYO-SMITH WW, GUPTA H, RIDLEN MS, BRODY JM, CLEMENTS NC, CRONAN JJ
Detecting hepatic lesions: the added utility of CT live window settings.
Radiology 1999; 210:601-604
- McCUSKEY RS
The hepatic microvascular system. IN: ARIAS IM, BOYER JL, FAUSTO JL et al., eds.
The Liver: Biology and Pathobiology, 4th ed.
New York: Lippincott-Raven 1994; 1089-1106
- MILLER DL, VERMESS M, DOPPMAN JL, et al.
CT of the liver and spleen with EOE-13: review of 225 examinations.
AJR 1984; 143:235-243
- MOUAOUY A, BECKER HD, SCHLIEF R, KUHLO C, PORTAS C
Rat liver model for testing intraoperative echo contrast sonography.
Surg. Endosc. 1990; 4:114-117
- MÜTZEL W, SPECK U
Pharmacokinetics and biotransformation of iohexol in the rat and the dog.
Acta Radiol Suppl 1980; 362:87-92.
- NIENDORF HP, HAUENSTEIN J; CORNELIUS I, ALHASSAN A, CLAUSS W
Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience.
Magn Reson Med 1991; 22(2):222-228; Discussion 229-232. Review.
- NIZZE H, HEBECKER R, STROHPAHL G, PUTZKE H-P, BARTEN M, KÄCHEN-
MEISTER A
Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren in Autopsie, Biopsie und Zytologie:
Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme.
Verh Dtsch Ges Path 1995; 79:137-143
- OKANO K, YAMAMOTO J, KOSUGE T, et al.
Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma.
Clinico-pathologic study of 152 first resection cases.
Cancer 2000; 89:267-275
- OLIVER JH 3rd, BARON RL, FEDERLE MP, ROCKETTE HE Jr.
Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or
both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT
imaging.
AJR Am J Roentgenol.; 1996 Jul;167(1):71-7
- PAULSON EK

- Evaluation of the Liver for Metastatic Disease.
Semin Liver Dis 2001; 21:225-236
- PETERSEIN J, FRANKE B, FOUILLET X, HAMM B
Evaluation of liposomal contrast agents for liver CT in healthy rabbits.
Invest Radiol. 1999; 34(6):401-9
- PETERSEIN J, PETERS CR, WOLF M, HAMM B
Results of the safety and efficacy of iobitridol in more than 61,000 patients.
Eur Radiol 2003; 13:2006–2011.
- PETRONAS N, MILLER DL, GIRTON M
Experimental comparison of EOE-13 and perfluorooctylbromide for the CT detection of hepatic metastases.
Invest Radiol 1984; 19:570-573
- PICKREN JW, TSUKADA Y, LANE WW
Liver metastasis: analysis of autopsy data.
In: WEISS L, GILBERT HA (eds) Liver metastasis. Hall Medical Publisher, Boston, 1982; 2-18
- PLEW J, SANKI J, YOUNG N, GRUENEWALD S, DWYER R, BRANCATISANO R
Early experience in the use of Levovist[®] ultrasound contrast in the evaluation of liver masses.
Australian Radiology 2000; 44:28–31
- REIMER P, WEISSLEDER R, NICKELEIT V, BRADY TJ
Animal models for magnetic resonance imaging research of the liver.
Invest Radiol. 1992; May;27(5):390-3
- RIEDER und SCHÄFER
Lehrbuch: Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 1995
- RÖMER T, GEWIESE B, STILLER D, PLÖTZ M, LAWACZECK R, WOLF KJ
Magnetresonanzspektroskopie der tumortragenden Leber: Magnetitpartikel als Hilfe bei der Volumenselektion.
Fortschr. Röntgenstr. 1990; 153:79-84
- ROUGIER P, MILAN C, LAZORTHE F, et al.
Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. Fondation Francaise de Cancerologie Digestive.

- Br J Surg 1995; 82:1397-1400
- SACHSE A, LEIKE JU, SCHNEIDER T, et al.
Biodistribution and computer tomography blood-pool imaging properties of polyethylene glycol-coated iopromide-carrying liposomes.
Invest. Radiology 1997; 32:44-50
- SAKO M, WATANABE H, OKUDA K, et al.
Studies of water-soluble iodinated starch as a new, potential contrast material.
Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1987; 47(11):1472-1477
- SCHEELE J, STANGL R, ALTENDORF-HOFMANN A
Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history.
Br J Surg 1990; 77:1241-1246
- SCHLAG PM, BENHIDJEB T, KILPERT B
Prinzipien der kurativen Metastasenresektion.
Chirurg 70: 1999; 70(2):123-132
- SCHMIEDL UP, KRAUSE W, LEIKE J, SACHSE A
CT blood pool enhancement in primates with iopromid-carrying liposomes containing soy phosphatidyl glycerol.
Acad Radiol 1999; 6:164-169
- SCHMITZ SA, WAGNER S, SCHUHMANN-GIAMPIERI G, KRAUSE W, WOLF KJ
A prototype liver-specific contrast medium for CT: Preclinical evaluation of gadoxetic acid Disodium, or Gd-EOB-DTPA.
Radiology 1997; 202(2):407-412
- SCHMITZ SA, HABERLE JH, BALZER T, SHAMSI K, BOESE-LANDGRAF J, WOLF KJ
Detection of focal liver lesions: CT of the hepatobiliary system with gadoxic acid disodium, or Gd-EOB-DTPA.
Radiology 1997; 202(2):399-405
- SCHUHMANN-GIAMPIERI G, SCHMITT-WILLICH H, PRESS WR, NEGISHI C, WEINMANN HJ, SPECK U
Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system.
Radiology 1992; 183:59-64
- SCHWICKERT H, THELEN M
Diagnostik und Verlaufskontrollen von Tumoren und Metastasen der Leber mittels

- Bildgebender Verfahren.
Akt Radiol 1993; 3:144-151
- SEEMANN MD, BONEL H, WINTERSPERGER B, HERRMANN K, SITTEK H, REISER M
Vergleich eines High-End-Ultraschallgerätes mit einem Spiral-CT-Scanner beim Screening von Lebermetastasen.
Ultraschall Med 1998; 19:164-167
- SELTZER SE
Liposomes in diagnostic imaging.
In: GREGORIADIS G, ed. Liposomes as drug carriers. Chichester, NY: John Wiley & Sons 1988; 509-525
- SPECK U
Struktur und Eigenschaften von Röntgenkontrastmitteln. In: Kontrastmittel
HRSG. SPECK U, 4. überarbeitete Auflage, Springer-Verlag, 1990; 13-24
- SPECK U
The iodinated X-ray contrast agents: future prospects (I) IN: Textbook of Contrast Media.
Eds.: DAWSON P, COSGROVE DO, GRAINGER RG, 1999; 229-238
- STEINBACH GC, BAKER KG, LIM GL, MATTREY RF, ARELLANO RS
The use of Imagent® as a blood-pool contrast agent to visualize and quantitate liver tumor burden.
Art. Cells, Blood Subs., and Immob. Biotech. 1994; 22(4):1501-1509
- STELLER EP, OTTOW RT, MATHEWS W, SUGARBAKER PH, ROSENBERG SA
Recombination interleukin-2 and adoptively transferred lymphokine-activated killer cells in the treatment of experimental peritoneal carcinomatosis.
Surg Forum 1985; 36:390-392
- STRUNK H, STUCKMANN G, FRÖHLICH E, et al.
Native und signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie zur Charakterisierung von Leberherden.
Fortschr Röntgenstr 1998; 168(4):344-351
- SUGERBAKER PH
Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver.
Radiology 1990; 174:621-626
- SUGIHARA K, HOJO K, MORIYA Y, YAMASAKI S, KOSUGE T, TAKAYAMA T
Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.

- Br J Surg 1993; 80:1032-1035
- SUNDIN A, GRAF W, GLIMELIUS B, AHLSTRÖM H, MAGNUSSON A
Contrast-enhanced CT Scanning in vivo for the quantification of hepatic metastases from a human colonic cancer in the nude rat.
Eur. J. Surg. Oncol. 1992 ; 18(6):615-23
- SUTTON AGC, FINN P, CAMPBELL PG, et al.
Early and late reactions following the use of iopamidol 340, iomeprol 350 and iodixanol 320 in cardiac catheterization.
J Invas cardiol 2003; 14:133-138
- TANAKA S, OSHIKAWA O, SASAKI T, IOKA T, TSUKUMA H
Evaluation of tissue harmonic imaging for the diagnosis of focal liver lesions.
Ultrasound Med Biol 2000; 26(2):183-187
- THOMAS C, NIJENHUIS AM, DONTJE B, DAEMEN T, SCHERPHOF GL
Tumoricidal response of liver macrophages isolated from rats bearing liver metastases of colon adenocarcinoma.
J Leukoc Biol. 1995; 57(4):617-23
- THOMAS C, NIJENHUIS AM, TIMENS W, KUPPEN PJ, DAEMEN T, SCHERPHOF GL
Liver metastasis model of colon cancer in the rat: immunohistochemical characterisation
Invasion Metastasis 1993; 13(2):102-112
- THOMAS JL, BERNARDINO ME, VERMESS M, et al.
EOE-13 in the detection of hepatosplenic lymphoma.
Radiology 1982; 145:629-634
- TILCOCK C
Liposomal blood pool agents for nuclear medicine and magnetic resonance imaging.
J Liposome Res 1994; 4:909-936
- TORCHILIN VP
Polymer-coated long-circulating microparticulate pharmaceuticals.
J. Microencapsul. 1998; 15(1):1-19
- VAN DE VRIE W, MARQUET RL, EGGERMONT AMM
Cyclosporin A enhances locoregional metastasis of the CC531 rat colon tumor.
J. Canc. Research. Oncol. 1997; 123(1):21-24
- VAN DE WAL B, HOFLAND LJ, MARQUET RL, et al.
Paracrine interactions between mesothelial and colon-carcinoma cells in a rat model.

- Int. J. Cancer 1997; 73:885-890
- VOGL TJ, KÜMMEL S, HAMMERSTINGL R, et al.
Liver tumors: Comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA.
Radiology 1996; 200(1):59-67
- WIART M, COROT C, BERTHEZENE Y, VIOLOAS X, CANET E.
CT pulmonary angiography with a macromolecular contrast medium: a comparative study versus iobitridol in rabbits.
Invest Radiol. 2001 Sep;36(9):547-53
- WINKELTAU G, KRAAS E
Leber, maligne Tumoren; in Chirurgie; hrsg. V. SCHUMPELICK V, BLEESE NM, MOMMSEN U; 3.Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1994; 667-669
- WOLF G, ARENSON R, CROSS A
A prospective trial of ionic versus non-ionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects.
AJR Am J Roentgenol. 1989; 152(5):939-944
- WORLD PATENT a 94.21600, 1994
- YANG DJ, KUANG LR, LI C, KAN Z, FALLACE S
Computer tomographic liver enhancement with poly(d,l-lactide) microencapsulated contrast media.
Invest Radiol 1994; 29:267-270
- ZEMAN RK, BARON RL, JEFFREY RB, KLEIN J, SIEGEL MJ, SILVERMAN PM
Helical body CT: evolution of scanning protocols.
AJR 1998; 170:1427-1438
- ZOCHOLL G, KUHN FP, AUGUSTIN N, THELEN M.
Diagnostische Aussagekraft von Sonographie und Computertomographie bei Lebermetastasen.
Fortschr Röntgenstr 1988; 148:8-14

8 TABELLARISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

CC531		Monomer				Aorta				Liver-Tumor								
		Liver						Aorta				Liver-Tumor						
		t 1/2		AUC				t 1/2		AUC				dHU>50				
Dose		[sec]						[sec]				[sec]		[sec]				
[mg l/ml]		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD			
150	154	90	3304	1593			46	26	4407	2439	0	0	41	38	1402	1750	8	14
225	139	63	4227	1619			93	40	8006	2721	0	0	98	38	5041	2896	35	45
300	144	26	7652	1746			87	28	15567	3801	0	0	96	37	6132	2092	76	44
600	186	57	14959	4625			108	43	30352	8840	0	0	50	35	4745	4655	48	75
CC531		Polymer				Aorta				Liver-Tumor								
		Liver						Aorta				Liver-Tumor						
		t 1/2		AUC				t 1/2		AUC				AUC		dHU>50		
		[sec]						[sec]				[sec]				[sec]		
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
150	309	175	6934	1150			334	162	12398	3109	0	0	141	46	4116	858	23	35
225	307	113	11854	4094			254	53	22783	3425	0	0	237	52	11492	3805	180	114
300	284	76	13510	3193			272	46	30103	6231	0	0	251	73	13231	4522	256	116
600	422	108	23169	4489			439	295	54222	7613	0	0	389	126	19570	8906	569	263
Novikoff		Monomer				Aorta				Liver-Tumor								
		Liver						Aorta				Liver-Tumor						
		t 1/2		AUC				t 1/2		AUC				AUC		dHU>50		
		[sec]						[sec]				[sec]				[sec]		
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
150	47	27	1140	734			22	21	2856	1952	0	0	24	28	667	670	0	0
225	96	100	2858	2235			106	43	7969	3701	0	0	30	40	1314	1821	0	0
300	125	44	5075	2699			130	18	17611	2813	0	0	59	42	3023	1635	39	29
600	79	51	5824	2310			58	67	20389	14787	0	0	76	74	3737	3141	37	56
Novikoff		Polymer				Aorta				Liver-Tumor								
		Liver						Aorta				Liver-Tumor						
		t 1/2		AUC				t 1/2		AUC				AUC		dHU>50		
		[sec]						[sec]				[sec]				[sec]		
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
150	239	100	5560	2235			195	43	13220	3701	0	0	128	40	4108	1821	0	0
225	229	85	7217	2387			282	85	22164	4226	0	0	159	50	6382	1624	23	47
300	321	121	10672	3415			247	68	36950	6582	0	0	256	87	9150	2504	172	73
600	315	83	22459	6250			287	52	53698	10977	0	0	220	80	16237	5852	268	174

9 DANKSAGUNG

Ein spezieller Dank für die Überlassung des Themas gilt dem Direktor des Institutes für Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin - Herrn Prof. Dr. med. B. Hamm, der diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater PD Dr. med. Dipl. Phys. Matthias Taupitz und seiner Frau Dr. med. vet. Susanne Wagner, die das Projekt nicht nur von Anbeginn mit großem Engagement und Interesse begleitet haben, sondern auch durch zahlreiche Diskussionen und Ratschläge wichtige Beiträge zum Gelingen des Projektes einen wesentlichen Beitrag geleistet haben. Der außerordentliche Erfahrungsschatz dieses Teams in der Kontrastmittelforschung kam mir sowohl bei den Versuchsdurchführungen als auch der Ausarbeitung meiner Arbeit in hohem Maße zugute.

Ohne die Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. vet. Jörg Schnorr wäre das Projekt nicht möglich gewesen. Er ist ein herausragender Experte auf dem Gebiet der tierexperimentellen Studien und stand mir bei allen Versuchen mit Rat und Tat zur Seite. Hierfür meinen herzlichen Dank.

Frau Dipl. Stat. Tania Schink vom Institut für Medizinische Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, danke ich herzlich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten der Versuchsabschnitte.

Frau Dr. med. Petra Palkowitsch und Herrn Dr. med. Peter Seidensticker danke ich für die finale Durchsicht meiner Arbeit auf fachliche Richtigkeit.

Letztendlich danke ich meiner Ehefrau, Meike Kölling, der ich diese Arbeit widme, von ganzem Herzen. Sie hat mir den Rücken freigehalten und Ihre Geduld und stetigen „Ermahnungen“ haben dazu geführt, dass ich die Arbeit beendet habe.

10 LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11 ERKLÄRUNG

„Ich, Axel Kölling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‘Computertomographie von fokalen Leberläsionen: Experimentelle Evaluation eines neuen jodhaltigen Blut-Pool Kontrastmittels’ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 17.07.2007

Axel Kölling