

**Untersuchung der Grenzen des Kompartimentmodells
bei der kontrastmittelgestützten dynamischen
Magnetresonanztomographie mittels
Diffusionssimulation**

im Fachbereich Physik
der Freien Universität Berlin
eingereichte Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

von

Guido Correia Carreira

aus Berlin

angefertigt am
Institut für Radiologie
Campus Mitte der Charité Berlin

April 2009



Erstgutachter: Prof. Dr. Hans-Martin Vieth
Zweitgutachter: Prof. Dr. Holger Dau

Datum der Disputation: 08.07.2009

Diese Arbeit entstand am Institut für Radiologie der Universitätsklinik Charité Berlin unter Betreuung von PD Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann und PD Dr. med. Dirk Beyersdorff und wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG-BE 2527/1-1) gefördert.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is used not only for visualization of tissue morphology but also for extraction of information on functional tissue parameters, which may serve for example to determine perfusion [1–4]. Such functional parameters are obtained by fitting compartment models to the shape of signal-time curves measured by dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) in tissue. The rationale for this approach is that the shape of the signal-time curve is determined by functional tissue parameters. It should therefore be possible to extract the tissue parameters from the signal-time curve. To extract the information about the tissue parameters compartment models are fit to the signal-time curve. The parameters of the compartment model that are used as fit parameters are assumed to reflect certain tissue parameters.

Compartment models are commonly used to estimate tissue parameters in general and perfusion parameters in particular. Correlations have been found between the compartment model parameters and properties of interest such as tumor malignancy, or drug efficiency. However, an independent, for example histological, verification is often not done (in most cases because it is not practical). What the parameters obtained by means of a compartment model really mean therefore often remains unknown. This work investigated a very commonly used compartment model for the determination of perfusion parameters: the permeability-limited Tofts model, to be referred to as the Tofts model for short in the following.

A previous study revealed discrepancies between MRI measurement (and the usage of the tofts model) and histometry of functional parameters in the Dunning R3327-G prostate tumor model in 17 Copenhagen rats. There were discrepancies in relative blood volume v_b and relative extracellular extravascular volume v_e [5, 6]. While v_b was measured directly from MRI signal, v_e was determined by fitting the tofts model to MRI signal-time curves. The values of v_b were the same for MRI and histometry in normal prostate tissue but they were overestimated by MRI in tumor by 60% (relative to histometrically determined values, which were taken as the gold standard). Furthermore, the tofts model underestimated v_e in normal tissue by a factor of 0.35 and overestimated v_e by a factor of 2 in tumor. The aim of the present work was to investigate these discrepancies in detail in order to gain more insights into the possibilities and limitations of compartment models in assessing tissue parameters. Two hypotheses were tested. The first hypothesis was that the overestimation of v_b is due to water exchange between blood and tissue. The second hypothesis was that the overestimation and underestimation of v_e are attributable to other structural tissue

parameters, which the simplistic Tofts model does not consider.

The 60% overestimation of v_b using MRI was tackled by taking effects of water exchange into account. Water exchange has so far been neglected in the MRI determination of v_b . Effects due to water exchange account for about 30% to 50%. The remaining overestimation may be attributable to increased capillary fenestration in tumor, measurement inaccuracies or a systematic problem or limitations of the compartment model used. Especially the lack of data on the mean residence time of water in prostate capillaries prevents a more accurate assessment of the overestimation of blood volume due to water exchange. However, this first approach confirms the hypothesis that (at least a good part of) the measured overestimation of v_b in tumor can be explained by water exchange.

To explain the differences between histometry and MRI (using the Tofts model) in the measurement of v_e , the diffusion of contrast agent through tissue was simulated. The simulation was restricted to two spatial dimensions and incorporated the following parameters: tissue porosity, tissue tortuosity, capillary permeability, intercapillary distance and capillary radius. The simulation of contrast agent diffusion yielded concentration-time curves, to which the Tofts model was fitted. The fitting parameters were v_e and capillary permeability P . By optimizing the fit the Tofts model provided values of v_e and P . These values were compared with the corresponding values set in the diffusion simulation.

For a small capillary radius (4 μm , typical of capillaries in tumor tissue) the capillary permeabilities determined using the Tofts model were systematically underestimated by a factor of 0.5. This was the case for rather unrealistic values of tissue tortuosity ($\lambda = 1$). For the more realistic tortuosity value of $\lambda = 1$ the Tofts model underestimated P even by factor of about 0.1 and for $\lambda = 2.3$ by a factor of about 0.02. The factors by which the Tofts model underestimated capillary permeability were independent of capillary permeability and intercapillary distance.

For a larger capillary radius (12 μm , typical of capillaries in normal tissue) the capillary permeabilities determined using the Tofts model were overestimated by a factor of about 1.3 for $\lambda = 1$ and underestimated by a factor of about 0.3 and 0.06 for $\lambda = 1.6$ and $\lambda = 2.3$, respectively. In relation to capillary distances, the overestimation of permeability tended to increase with decreasing capillary distances ($\leq 50 \mu\text{m}$) while it was independent of capillary distances.

The simulations showed that the Tofts model either underestimated or overestimated v_e , depending on capillary permeability, capillary distance, and tissue tortuosity. For simulations of tumor-like tissue (i.e. capillary radius of 4 μm and intercapillary distances between 30 and 70 μm) and a capillary permeability of 0.03 $\mu\text{m}/\text{s}$, the Tofts model overestimated the permeability by a factor of about 2 (for $\lambda = 1$ and $\lambda = 2.3$) to 6 (for $\lambda = 1.6$). This result is in accordance with the overestimations of the Tofts model found for prostate tumor in animal experiments [5]. For higher capillary permeabilities (0.3 $\mu\text{m}/\text{s}$ and 3.3 $\mu\text{m}/\text{s}$), the Tofts model reproduced the v_e -values used in the simulation without overestimation or underestimation.

For simulations of normal tissue (i.e. capillary radius of 12 μm and intercapillary distances between 200 and 300 μm), it depends on capillary permeability if there is an overestimation or an underestimation of v_e . For a capillary permeability of 0.3 $\mu\text{m}/\text{s}$ the

Tofts model overestimates permeability by a factor of up to 1.3. While for a permeability of $3.3 \mu\text{m/s}$ there was underestimation by a factor of 0.88. This is a much lower underestimation than that found in animal experiments (i.e. an underestimation by a factor of 0.35 [5]). However, for capillary permeability of $0.03 \mu\text{m/s}$, there were larger underestimations, which varied with intercapillary distance. For capillary distances from 100 to 300 μm , the Tofts model underestimated v_e by a factor of 0.38 to 0.03.

Summarizing the results of our v_e determination using the Tofts model, it was found that capillary distance, capillary permeability, and tissue tortuosity can lead to discrepancies which qualitatively reproduce the experimentally found discrepancies. These findings confirm our hypothesis that the overestimation and underestimation of v_e can be explained by other structural tissue parameters other than those used in the Tofts model.

This results show that the parameters P and v_e as predicted by the Tofts model are strongly influenced by other tissue parameters. Permeability is influenced by tortuosity and v_e by capillary distances and permeability. These influences have not been adequately taken into account in earlier investigations. As was shown here, the Tofts model may yield tissue parameters which poorly reflect reality. This is an important result since models such as the Tofts model are commonly used for diagnostic and therapeutic purposes. Future research has to focus on how structural tissue parameters affect compartment models like the Tofts model. It may well turn out that compartment models are principally inadequate for extracting information on some isolated tissue parameters due to the complex interaction if these parameters in biological tissue.

An interesting approach to investigate this problem may be derived by expanding the approach used in this work, i.e. the application of 2D or 3D diffusion simulations to extract reliable information on tissue parameters from signal-time curves generated using magnetic resonance imaging. To do so, thorough preliminary histologic investigations of capillary distances, capillary radii, capillary permeability, and tissue tortuosity are needed to obtain reliable input data on these parameters. This must be done for a large variety of tissues including healthy tissues as well as tumors and tissue affected by other pathologies such as inflammation. Based on such data, diffusion simulations could be used to fit the measured signal-time curves leading to a much more accurate assessment of tissue parameters and improving MRI-based diagnostic determination of functional parameters.

Verwendete Abkürzungen und Symbole

Verwendete Abkürzungen

2D	zwei dimensional
3D	drei dimensional
AIF	Arterielle Input-Funktion
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
EZR	Extrazellulärer Raum
FTCS	Forward in Time Centered in Space
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethyl-Triamine-Pentaacetic Acid
Gl.	Gleichung
IR-FLASH	Inversion Recovery Fast Low Angle Shot
Kap-Abst	Kapillar-Abstand
KM	Kontrastmittel
MQA	Mittlere quadratische Abweichung
MRT	Magnetresonanztomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
REV	Repräsentatives Elementarvolumen
TMA	Tetramethylammonium
VSOP	Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles
wa	Wasseraustausch

Verwendete Symbole

Symbol	Beschreibung	SI-Einheit
α	Porosität (entspricht v_e)	-
γ	gyromagnetisches Verhältnis	$\text{T}^{-1}\text{s}^{-1}$
λ	Tortuosität	-
μ	magnetisches Kernmoment	Js
ω_L	Larmorfrequenz	MHz
ρ	Massendichte von Gewebe	g/ml
τ_b	Aufenthaltsdauer in Blutkompartiment	ms
τ_b^{norm}	Aufenthaltsdauer im Blutkompartiment in gesundem Gewebe	ms
τ_b^{tumor}	Aufenthaltsdauer im Blutkompartiment in Tumor	ms
τ_g	Aufenthaltsdauer im Gewebekompartiment	ms
τ_g^{norm}	Aufenthaltsdauer im Gewebekompartiment in gesundem Gewebe	ms
τ_g^{tumor}	Aufenthaltsdauer im Gewebekompartiment in Tumor	ms
B_0	Magnetische Flussdichte eines homogenen Magnetfeldes	T
D	Diffusionskoeffizient	$\mu\text{m}^2/\text{s}$
D_{eff}	Effektiver Diffusionskoeffizient	$\mu\text{m}^2/\text{s}$
C	Indikatorkonzentration allgemein	a.u.
$\langle C \rangle$	Über gesamtes Gewebe gemittelte Indikatorkonzentration	a.u.
C_a	KM-Konzentration in arteriellem Vollblut	$\text{mmol}/\mu\text{m}^3$
C_e	KM-Konzentration im EZR	$\text{mmol}/\mu\text{m}^3$
$\langle C \rangle_e$	Über EZR gemittelte Indikatorkonzentration	a.u.
C_p	KM-Konzentration in arteriellem Plasma	$\text{mmol}/\mu\text{m}^3$
C_g	KM-Konzentration im Gesamtgewebe	$\text{mmol}/\mu\text{m}^3$
C_v	KM-Konzentration in venösem Vollblut	$\text{mmol}/\mu\text{m}^3$
\mathbf{e}_A	Einheitsvektor auf der Grenzfläche A	-
E	Extraktionskoeffizient	-
F	Massenbezogener Blutfluss	ml/min g
Hct	Hämatokrit	-
\mathbf{I}	Identitätsoperator	-
j	Teilchenstromdichte	$\text{mmol}/(\text{s } \mu\text{m}^2)$
\mathbf{K}	Tensor zweiter Stufe zur Beschreibung von Gewebehomogenitäten	-
k_{bg}	Austauschkonstante für Übertritt von Blut- in das Gewebekompartiment	1/s

k_{gb}	Austauschkonstante für Übertritt von Gewebe- in das Blutkompartiment	1/s
K^{trans}	Transferkonstante	1/s
L_{eff}	gesamte zurückgelegte Strecke während eines RW	μm
L_{euklid}	Abstand von Anfangs- und Endpunkt eines RW	μm
M	Molekülmasse	Da
M_b	Magnetisierung im Blutkompartiment	a.u.
M_g	Magnetisierung im Gewebekompartiment	a.u.
M_{0b}	Magnetisierung im Blutkompartiment	a.u.
M_{0g}	Magnetisierung im Gewebekompartiment	a.u.
N_b	Stoffmenge von KM im Blut	mmol
N_e	Stoffmenge von KM im EZR	mmol
P	Permeabilität	$\mu\text{m}/\text{s}$
P_{bg}	Permeabilität für Übertritt von Blut- in das Gewebekompartiment	$\mu\text{m}/\text{s}$
P_{gb}	Permeabilität für Übertritt von Gewebe- in das Blutkompartiment	$\mu\text{m}/\text{s}$
P_{norm}	Permeabilität der Kapillaren in normalem Gewebe	$\mu\text{m}/\text{s}$
P(Sim)	in Simulation verwendete Permeabilität	$\mu\text{m}/\text{s}$
P(Tofts)	von Toftsmodell vorhergesagte Permeabilität	$\mu\text{m}/\text{s}$
P_{tumor}	Permeabilität der Tumorkapillaren	$\mu\text{m}/\text{s}$
PS	Permeabilitätsflächenprodukt	ml/(min g)
$Q(\mathbf{x}, t)$	Quellstärke	mmol/(s μm^3)
r	Kapillarradius	μm
r_{norm}	Kapillarradius in normalem Gewebe	μm
r_{tumor}	Kapillarradius in Tumor	μm
S	Massenbezogene Gefäßoberfläche	$\mu\text{m}^2/\text{g}$
S	Kernspin	
t	Zeit	s
T_1	Spin-Gitter-Relaxation	ms
T_{1b}	Spin-Gitter-Relaxation in Blut	ms
T_{1g}	Spin-Gitter-Relaxation in Gewebe	ms
TE	Echozeit	ms
TI	Inversionszeit	ms
TR	Repetitionszeit	ms
v_b	relatives Blutvolumen	-
v_e	relatives Extravaskuläres, extrazelluläres Volumen (entspricht α)	-
V	absolutes Volumen des REV	μm^3
V_b	absolutes Blutvolumen	μm^3
V_e	absolutes Volumen des EZR	μm^3
V_g	absolutes extravaskuläres Gewebenvolumen	μm^3

V_{total}	absolutes Gesamtgewebevolumen	μm^3
V_z	absolutes Zellvolumen	μm^3
\mathbf{w}	Geschwindigkeitsvektor	m/s
x	Ortskoordinate (eindimensionaler Fall)	μm
\mathbf{x}	Ortsvektor (zwei- oder dreidimensionaler Fall)	μm

Inhaltsverzeichnis

Abstract	I
Verwendete Abkürzungen und Symbole	IV
Einleitung	1
1 Grundlagen	5
1.1 Diffusion	5
1.1.1 Diffusionsgleichung	5
1.1.2 Diffusion in porösen Medien	9
1.1.3 Gewebeplastizität und die Parameter α und λ	17
1.2 Prostata	22
1.2.1 Anatomie	22
1.2.2 Physiologie	22
1.2.3 Pathologie	23
1.2.4 Diagnose und Therapieansätze	24
1.3 Kompartimentmodelle	26
1.3.1 Toftsmodelle der Perfusion	26
1.4 Zusammenfassung von Kapitel 1	32
2 Tierexperimentelle Vorarbeiten	33
2.1 Versuchstiere und Versuchsablauf	34
2.2 Grundbegriffe der MRT	35
2.2.1 Verwendete MRT-Sequenz	38
2.2.2 Verwendete Kontrastmittel	43
2.3 Bestimmung von v_e	48
2.4 Bestimmung von v_b	49
2.5 Resultate der Tierexperimente	50
2.6 Die zwei Hypothesen dieser Arbeit	52
2.7 Zusammenfassung von Kapitel 2	53
3 Material und Methoden	55
3.1 Die Wasseraustauschhypothese und die Messung von v_b	55

3.1.1	Der Einfluss des Wasseraustausches	55
3.1.2	Berücksichtigung des Wasseraustausches	59
3.2	Diffusionssimulation	62
3.2.1	Validierung	69
3.3	Zwei-Kompartiment-Simulation	78
3.3.1	Toftsmodell	78
3.3.2	Wasseraustausch-Modell	80
3.4	Zusammenfassung von Kapitel 3	82
4	Ergebnisse und Diskussion	84
4.1	Wasseraustausch und v_b	84
4.1.1	Diskussion	87
4.2	Toftsmodell und Gefäßpermeabilität	92
4.2.1	Diskussion	104
4.3	Toftsmodell, Gefäßpermeabilität und Interstitium	107
4.3.1	Kapillarpermeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$	112
4.3.2	Kapillarpermeabilität von $0.3 \mu\text{m/s}$	114
4.3.3	Kapillarpermeabilität von $3.3 \mu\text{m/s}$	120
4.3.4	Diskussion	125
5	Zusammenfassung und Ausblick	129
A	Das Zwei-Kompartiment-Modell nach Tofts	132
A.1	Flusslimitierter Fall	132
A.2	PS-limitierter Fall	134
A.3	Mixed Flow Fall	134
A.4	Allgemeines Toftsmodell	135
A.5	Herleitung von E nach Tofts	136

Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein häufig verwendetes bildgebendes Verfahren. Sie hat innerhalb der bildgebenden Diagnostik eine große und weiter zunehmende Bedeutung, vor allem aufgrund ihres hervorragenden Weichteilkontrastes, der Möglichkeit zur multiplanaren bzw. 3-D Bildgebung und der Vermeidung des Einsatzes ionisierender Strahlung. Viele Erkrankungen lassen sich bei der MRT als Abweichungen vom normalen Bild direkt nachweisen und exakt lokalisieren und häufig ist auch eine spezifische Diagnose möglich. Langfristig wird dabei, neben der einfachen Lokalisierung eines suspekten Areals, eine verlässliche Diagnose und Graduierung* eventueller Tumore angestrebt. Vor allem von einer zuverlässigen Tumorgraduierung mittels MRT ist man dabei noch ein gutes Stück entfernt. Zwar lassen sich unterschiedliche Gewebe gut diskriminieren und auch Gewebeauffälligkeiten entdecken, aber ob es sich bei den Auffälligkeiten um Krebs oder beispielsweise eine entzündliche Veränderung handelt, das ist nicht immer klar feststellbar [7, 8].

Hier setzen die Untersuchungen dieser Arbeit an. Sie beschäftigt sich mit der kontrastmittelgestützten MRT der Prostata im Rahmen der medizinischen Tumordiagnostik. Kontrastmittel (KM) werden aus verschiedenen Gründen eingesetzt: Um Tumore zu entdecken, wird qualitativ beurteilt, wann und wie schnell sich Kontrastmittel in bestimmten Gebieten anreichert (die Kliniker sprechen dann vom *KM enhancement*). Ferner sollen aus einer quantitativen Analyse der Durchflutungsdynamik Rückschlüsse auf die Gewebestruktur gezogen und so die Malignität von Tumoren eingeschätzt werden. Dieser letzte Punkt ist es, mit dem sich diese Arbeit hauptsächlich beschäftigt. Sie wird sich kritisch mit einem sehr gängigen Verfahren zur Ableitung von Gewebeparametern aus Durchflutungsdynamiken auseinandersetzen.

Die Durchflutungsdynamik eines Kontrastmittels wird sowohl durch die räumliche Verteilung als auch der zeitliche Verlauf der Anreicherung im Gewebe beschrieben. Damit ein Kontrastmittel aus den Blutgefäßen in das Gewebe gelangen kann, muss es hinreichend niedermolekular sein. Da sich Tumore von gesundem Gewebe strukturell unterscheiden, zeigen sich unterschiedliche Durchflutungsdynamiken. Prinzipiell lassen sich Prostatatumore anhand der Durchflutungsdynamik lokalisieren [9, 10] und in einem begrenzten Maß auch in ihrer Malignität einschätzen [8]. Bei der Einschätzung der Malignität wird im einfachsten Fall die räumliche Ausdehnung eines suspekten Gebietes betrachtet. Zu einer genaueren

*Unter Graduierung versteht man hier die Bewertung der Malignität, also Bösartigkeit, von Tumoren entsprechend einer zugrunde gelegten Gradeinteilung (z.B. die Gradeinteilung nach Gleason, vgl. Abschnitt 1.2.3).

Einschätzung ist die Bestimmung struktureller Gewebeparameter notwendig. Dazu wird unter Einsatz eines Kontrastmittels der Signal-Zeit-Verlauf im suspekten Gebiet gemessen. An diese Signal-Zeit-Verläufe werden Modellkurven angepasst. Die Anpassungsparameter der eingesetzten Modelle sind anatomischen und physiologischen Parametern zugeordnet. Eine optimierte Kurvenanpassung liefert Werte für die Anpassungsparameter, die dann als Werte der entsprechend zugeordneten physiologischen Parameter aufgefasst werden. Solche physiologischen Parameter sind z.B. das relative Blutvolumen, das relative Volumen der Zellzwischenräume, der Blutfluss oder die Permeabilität (Durchlässigkeit) der Blutgefäße. Die dabei verwendeten Modelle sind sogenannte Kompartimentmodelle.

Kompartimentmodelle werden in Medizin bzw. Pharmazie verwendet, um Wirkstoffausbreitung und -abbau im Organismus zu modellieren. Man teilt dabei das Gewebe (in der Pharmazie oft auch den ganzen Körper) in fiktive Räume (Kompartments) ein, die den anatomischen Regionen zugeordnet werden. So wird ein Organ z.B. mit einem Zweikompartimentmodell beschrieben, in dem ein Blutkompartiment und ein Gewebekompartiment eingeführt wird. Das Blutkompartiment soll dann die (Wirk)Stoffkonzentration in sämtlichen Blutgefäßen und das Gewebekompartiment die entsprechende Konzentration im Gewebe ausserhalb der Blutgefäße beschreiben. Es wird dabei angenommen, dass in den Kompartments die jeweils betrachtete Substanz instantan homogen verteilt ist. Je nach Modellvorstellung variiert man die Anzahl und die Verbindungen zwischen den Kompartments. Austauschprozesse zwischen miteinander verbundenen Kompartments werden durch Austauschkonstanten beschrieben. Entsprechend der Anzahl und der Anordnung der Kompartments, sowie dem Wert der Austauschkonstanten, ergibt sich die Kinetik, also der zeitliche Verlauf der Konzentration in den einzelnen Kompartments. Kompartimentmodelle zeichnen sich durch ihre Einfachheit aus, die allerdings auch eine Schwäche ist, da diese Einfachheit die Komplexität der organischen Situation nur begrenzt wiedergibt. Im Rahmen dieser Arbeit wird gezeigt werden, dass z.B. das Ansteigen des Parameters für Gefäßpermeabilität in einem Kompartimentmodell auf eine ganz andere anatomische oder physiologische Größe zurückzuführen ist. Eine Größe, die in dem Kompartimentmodell gar nicht enthalten ist. Hier deutet sich bezüglich der Verwendung von Kompartimentmodellen ein weiteres Problem an. Zum einen soll die Anzahl der verwendeten Kompartments möglichst klein gehalten werden um nicht zu viele Anpassungsparameter zu bekommen, die zwar zu einer guten Anpassung führen, ohne aber etwas über die tatsächlichen physiologischen und anatomischen Verhältnisse auszusagen. Zum anderen führt eine (zu) kleine Anzahl an Kompartments zu einer ungenaueren Beschreibung, vor allem wenn es mehr einflussreiche physiologische und anatomische Faktoren gibt als Kompartments.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Frage, wie zuverlässig Kompartimentmodelle Gewebeparameter bestimmen können und wo ihre Grenzen liegen. Dazu wird eine in der Kontrastmittelgestützten MRT weit verbreitete Klasse von Kompartimentmodellenden untersucht: das permeabilitätslimitierte Toftsmodell. Es wird in der Praxis verwendet, um Perfusionsparameter (d.h. Durchflussparameter) wie Kapillarpermeabilität und relatives Zellzwischenraumvolumen zu bestimmen. Unter dem relativen Zellzwischenraumvolumen versteht man das anteilige Volumen der Zellzwischenräume am Gesamtvolumen des Gewebes. Bei der Untersuchung des permeabilitätslimitierten Toftsmodells wird insbesondere

der Frage nachgegangen, ob und wenn ja in welchem Maße, die von diesem Modell gelieferten Parameter (nämlich Kapillarpermeabilität und relatives Zellzwischenraumvolumen) von anderen Gewebeparametern, die das Toftsmodell nicht berücksichtigt, beeinflusst werden (z.B. Kapillarabstände, Kapillarradien oder Gewebetortuosität).

Diese Arbeit bildet einen theoretischen Schwerpunkt im Rahmen des DFG Projekts *Funktionelle Bildgebung der Vaskularisation und Perfusion des Prostatakarzinoms mit der dynamischen MRT: Korrelation mit morphometrischen Parametern*, welches am Institut für Radiologie der Charité Berlin durchgeführt wurde. Grundlage, Ausgangspunkt und Motivation der vorliegenden Arbeit sind vorangegangene tierexperimentelle Arbeiten am Institut für Radiologie der Charité [5], die deutliche Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen von Gewebeuntersuchungen und den entsprechend über MRT und Kompartimentmodellen bestimmten Gewebeparametern zeigten.

Die erste Diskrepanz zeigte sich bei der Messung von relativen Blutvolumina in gesundem Gewebe bzw. Tumorgewebe von Ratenprostateae. Das relative Blutvolumen ist das anteilige Volumen des Bluts am Gesamtvolumen des Gewebes. Es zeigte sich, dass im gesunden Gewebe die per MRT bestimmten relativen Blutvolumina mit den histologisch gemessenen übereinstimmten, während sie im Tumor um 60% überschätzt wurden. In dieser Arbeit wird überprüft, ob diese Überschätzung des relativen Blutvolumens bei der MRT-Messung durch Wasseraustauscheffekte erklärt werden kann. Der Einfluss des Austausches von Wassermolekülen zwischen Blutgefäßen und umgebenden Gewebe auf die MRT-Messung wurde in den ursprünglichen Messungen vernachlässigt. Das Verfahren zur Blutvolumenbestimmung wird in dieser Arbeit modifiziert, um Wasseraustauscheffekte zu berücksichtigen. Dazu wird ein Zwei-Kompartiment-Modell verwendet und der entsprechende Einfluss des Wasseraustausches auf die Blutvolumenbestimmung bei der verwendeten MRT-Messung simuliert. Dabei sind die entscheidenden Parameter die Aufenthaltsdauern von Wasser in Blutgefäßen bzw. in Gewebe. Unter Variation dieser Aufenthaltsdauern innerhalb eines Wertebereichs, der durch Literaturwerte eingegrenzt ist, wird der Einfluss des Wasseraustausches auf die Blutvolumenbestimmung untersucht. Die Ergebnisse werden anschließend mit der experimentell festgestellten Überschätzung des relativen Blutvolumens von 60% verglichen.

Die zweite Diskrepanz wurde bei der Messung des relativen Zellzwischenraumvolumens (auch relatives interstitielles Volumen genannt) offenkundig. Das relative interstitielle Volumen wurde vom Toftsmodell im Tumor etwa um einen Faktor 2 gegenüber den Ergebnissen der Histologie überschätzt und im gesunden Gewebe etwa um einen Faktor 0.35 unterschätzt. In dieser Arbeit wird überprüft, ob diese Über- und Unterschätzung des relativen interstitiellen Volumens auf den Einfluss von Kapillarabständen, -radien und/oder Gewebetortuositäten zurückgeführt werden können. Dies sind Gewebeparameter, die sich in Tumor und gesundem Gewebe deutlich unterscheiden und die irrtümlicherweise vom Toftsmodell als Änderungen des relativen interstitiellen Volumens interpretiert werden könnten.

Um mögliche Abweichungen des Toftsmodells von tatsächlichen Gewebeparametern zu untersuchen, wird eine Computersimulation entwickelt, welche die Diffusionsgleichung für den Fall der Diffusion in porösen Medien in zwei Raumdimensionen numerisch löst. Hier muss die Diffusion in porösen Medien betrachtet werden, da das verwendete Kontrastmittel

nicht in Zellen eindringt, sondern nur durch die Zellzwischenräume diffundiert. Simuliert wird also die diffusive Ausbreitung eines niedermolekularen Kontrastmittels aus den Blutkapillaren in das umgebende Körpergewebe (welches in der Simulation als poröses Medium aufgefasst wird). Dabei werden die Einflüsse von variierenden Kapillarpermeabilitäten, mittleren Kapillarabständen, Kapillarradien, Gewebetortuositäten und relativen interstitiellen Volumina untersucht. Es sind vor allem Kapillarpermeabilitäten, Kapillarabstände und Kapillarradien, welche sich im Prostatakarzinom spezifisch vom gesunden Gewebe unterscheiden [5, 11].

Zunächst wird mittels Diffusionssimulation untersucht, wie gut das Toftsmodell die tatsächlichen Kapillarpermeabilitäten vorhersagt. Obwohl die Permeabilität keine Messgröße bei den oben erwähnten Experimenten war, ist sie doch ein wichtiger Parameter, der oft aus Toftsmodellen extrahiert und zur Beurteilung der Gewebephysiologie herangezogen wird (z.B. [12–14]). Die Permeabilität ist somit eine wichtige Größe, die bei einer Untersuchung der Möglichkeiten und Grenzen von Toftsmodellen nicht unberücksichtigt bleiben darf. In dieser Arbeit werden dabei die Kapillarabstände und -radien in der Diffusionssimulation so gewählt, wie sie für gesundes Gewebe und Tumor typisch sind. Die Permeabilität der Kapillarwände wird variiert und das Toftsmodell an die simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe angepasst. Der Anpassungsparameter im Toftsmodell ist dabei zunächst nur die Permeabilität (das relative interstitielle Volumen wird im Toftsmodell auf den korrekten Wert gesetzt). Anschließend wird die vom Toftsmodell ermittelte Permeabilität mit derjenigen verglichen, die tatsächlich in der Diffusionssimulation vorlag.

Darauf aufbauend werden anhand weiterer Gewebemodelle mögliche Diskrepanzen zwischen den tatsächlichen und den mittels Toftsmodell bestimmten Werten (für die Kapillarpermeabilität und das relative interstitielle Volumen) untersucht. Dabei steht die Frage im Vordergrund, wie sich Kapillarabstände, -radien und Gewebetortuositäten auf die Bestimmung der Kapillarpermeabilität und des relativen interstitiellen Volumens per Toftsmodell auswirken. Die Ergebnisse werden mit den gemessenen Diskrepanzen bei der Bestimmung des interstitiellen Volumens verglichen.

Am Ende dieser Arbeit wird ein Ausblick gegeben, der eine Verbindung zwischen den gefundenen Ergebnissen und aktuellen Untersuchungen an Patienten herstellt sowie Anknüpfungspunkte für weitere Forschungsarbeiten aufzeigt.

Kapitel 1

Grundlagen

1.1 Diffusion

Unter Diffusion versteht man einen Transportprozess von Materie, der durch räumliche Inhomogenitäten der Materieverteilung (Konzentrationsgradienten) getrieben wird. Dabei handelt es sich um einen Nettotransport von Teilchen aus einem Raumgebiet höherer Konzentration in ein Raumgebiet niedrigerer Konzentration.

Ursache dieses Nettotransports ist die zufällige thermische Bewegung der Teilchen auf mikroskopischer Ebene. Da in Gebieten hoher Konzentration mehr Teilchen pro Raumgebiet vorhanden sind als in Gebieten niedrigerer Konzentration werden im zeitlichen Mittel mehr Teilchen aus dem Gebiet höherer Konzentration in Richtung des Gebietes niedrigerer Konzentration wandern als umgekehrt.

In diesem Abschnitt werden zunächst kurz die Grundlagen der Standarddiffusion nach Fick zusammengestellt, die anschließend für den Fall von Diffusion in porösen Medien erweitert werden. Der entsprechende Formalismus zur Diffusion in porösen Medien ist vor allem in der Geologie und technischen Chemie entwickelt worden. Seit mindestens 30 Jahren wird er auch für die Beschreibung der diffusiven Ausbreitung von Stoffen in den Zellzwischenräumen biologischer Gewebe verwendet [15, 16].

1.1.1 Diffusionsgleichung

Im Rahmen dieser Arbeit wird nur die makroskopische Beschreibung der Diffusion benutzt, um die Ausbreitung von Kontrastmittel (KM) im Gewebe zu untersuchen. D.h. es werden nicht die Wege der einzelnen Moleküle des KM berücksichtigt, vielmehr wird das KM als kontinuierlich angesehen und die Ausbreitung des Kontinuums mittels der Diffusionsgleichung beschrieben. Die makroskopische Beschreibung der Diffusion ist hier deshalb gerechtfertigt, weil die betrachteten Diffusionsstrecken im Gewebe in der Größenordnung $100 \mu\text{m}$ liegen. Bei diesen Skalen ist es nicht nötig, die Trajektorien der einzelnen Moleküle, die durch Stöße zwischen Kontrastmittel- und Wassermolekülen zustande kommen, zu verfolgen. Die mittlere freie Weglänge von solchen Stößen in Flüssigkeiten liegt in der Größenordnung der Moleküldurchmesser, also im Bereich von einigen Nanometern.

Somit kann man auf der hier interessierenden Skala von $100 \mu\text{m}$ das KM als Kontinuum betrachten und seine Diffusion makroskopisch behandeln.

Im Folgenden werden verschiedene Formen der Diffusionsgleichung für verschiedene Fälle betrachtet. Zunächst werden kurz die homogene, isotrope und die inhomogene (an-)isotrope Diffusion behandelt. Anschließend wird ausführlicher auf die für diese Arbeit besonders wichtige Diffusion in porösen Medien eingegangen.

Homogene, isotrope Diffusion

Die Diffusionsgleichung wird typischerweise in zwei Schritten hergeleitet.

Im ersten Schritt wird angesetzt, dass die Teilchenstromdichte $\mathbf{j}(\mathbf{x}, \mathbf{t})$ proportional zum Gradient der Teilchenkonzentration $C(\mathbf{x}, t)$ ist. Teilchenstromdichte und Teilchenkonzentration sind hier beide Funktionen von der Zeit t und vom Ortsvektor \mathbf{x} . Von hier an soll der Übersichtlichkeit halber nur C statt $C(\mathbf{x}, t)$ und \mathbf{j} statt $\mathbf{j}(\mathbf{x}, \mathbf{t})$ benutzt werden.

$$\mathbf{j} = -D\nabla C \quad (1.1)$$

Dieser Zusammenhang wird auch erstes Ficksches Gesetz genannt. Das Minuszeichen gibt an, dass der Teilchenstrom entgegen der Richtung des Konzentrationsgradienten verläuft. Die Proportionalitätskonstante D wird als Diffusionskoeffizient bezeichnet und ist eine materialspezifische Größe des Mediums, in welchem die Teilchen diffundieren. Der Diffusionskoeffizient stellt ein Maß dafür dar, wie leicht sich diffundierende Teilchen durch das gegebene Medium bewegen können.

D hat die Dimension Fläche/Zeit, was man als Produkt von einer mittleren freien Weglänge und einer mittleren Teilchengeschwindigkeit auffassen kann. Wie gut ein Teilchen durch das Medium diffundiert, wird also durch die mittlere freie Weglänge innerhalb des Mediums sowie der mittleren Geschwindigkeit des Teilchens, bestimmt.

Dies findet seinen Ausdruck in der Einstein-Smoluchowski Beziehung. Diese wird in mehreren Formen benutzt (vgl. Gl. (1.2) bzw. Gl. (1.19)). Die Form, die hier interessiert lautet:

$$D = \frac{1}{2} \bar{l} \bar{v}, \quad (1.2)$$

wobei \bar{l} die mittlere freie Weglänge und \bar{v} die mittlere Geschwindigkeit des diffundierenden Teilchens bezeichnet. Wie hoch nun die mittlere freie Weglänge und Geschwindigkeit des Teilchens in einem Medium ist, hängt wiederum von den Eigenschaften des Mediums ab, wie Temperatur T und Viskosität η . Für eine Reihe vereinfachender Annahmen (vernachlässigbare Wechselwirkung zwischen Teilchen des diffundierenden Stoffes, also hinreichende Verdünnung; kugelförmige Teilchen; Diffusion findet in Newtonscher Flüssigkeit statt) setzt die Einstein-Stokes Relation diese Größen zum Diffusionskoeffizienten in Beziehung:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}. \quad (1.3)$$

Dabei ist k die Boltzmannkonstante und r der Radius des als kugelförmig angenommenen diffundierenden Teilchens.

Im zweiten Schritt wird die Massenerhaltung beim Diffusionstransport berücksichtigt. Dafür wird Gl. (1.1) in die Kontinuitätsgleichung eingesetzt:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \mathbf{j} = D \nabla^2 C \quad (= D \Delta C). \quad (1.4)$$

Diese Gleichung wird auch als zweites Ficksches Gesetz bezeichnet. Sie soll hier kurz als Diffusionsgleichung bezeichnet werden. Für den Fall der homogenen Diffusion, d.h. für den Fall, dass der Diffusionskoeffizient nicht vom Ort abhängt, kann man D auch vor die Divergenz ziehen (wie es in Gl. (1.4) steht). ∇^2 wird als Laplace-Operator bezeichnet und auch als Δ geschrieben.

Inhomogene, (an)isotrope Diffusion

Sei der Diffusionskoeffizient eine Funktion des Ortes $D(\mathbf{x})$. Dann ergibt sich für die Teilchenstromdichte:

$$\mathbf{j} = -D(\mathbf{x})\nabla C$$

und für die Diffusionsgleichung:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla(D(\mathbf{x})\nabla C). \quad (1.5)$$

Die Gl. (1.5) erscheint die passendste Beschreibung für das Problemgebiet dieser Arbeit zu sein, schließlich berücksichtigt sie die Inhomogenität des Diffusionskoeffizienten. Wollte man noch Anisotropie berücksichtigen, müsste $D(\mathbf{x})$ als Tensor zweiter Stufe aufgefasst werden. Die vorliegende Arbeit wird allerdings nur den isotropen Fall betrachten, d.h. $D(\mathbf{x})$ als Skalar auffassen. Dies stellt eine Beschränkung der Allgemeinheit dar, die für den Realfall trotzdem brauchbar ist, wie etwa die Arbeiten [15, 17–19] zeigen. Hinsichtlich der Isotropie der Diffusion im Gewebe sind die experimentellen Ergebnisse uneinheitlich. Man findet sowohl Gebiete isotroper [15, 17, 18], als auch anisotroper [20–22] Diffusion.

Wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird, kann durch den Ansatz, Gewebe als poröses Medium aufzufassen, die Inhomogenität der Diffusion mit einem globalen Parameter (Tortuosität vgl. Abschnitt 1.1.2) berücksichtigt werden. Dadurch ergibt sich die wichtige Vereinfachung, dass $D(\mathbf{x})$ als homogen angesetzt werden kann (also $D(\mathbf{x}) = D$). Durch eine geeignete Volumenmittelung wird ein effektiver Diffusionskoeffizient definiert, welcher den Einfluss der Struktur des porösen Mediums auf die Diffusion berücksichtigt. Dabei werden lokale Inhomogenitäten, aufgrund engerer oder weiterer Zellzwischenräume, durch die sogenannte Tortuosität beschrieben. Dieser vereinfachende Ansatz, das Gewebe als poröses Medium aufzufassen, hat sich als sehr erfolgreich erwiesen [15, 16, 23]. Das Ansetzen eines homogenen Diffusionskoeffizienten ist auch deshalb sinnvoll, da auf den hier behandelten Größenskalen ($\approx 1 - 100 \mu\text{m}$) der Diffusionskoeffizient in den Zellzwischenräumen

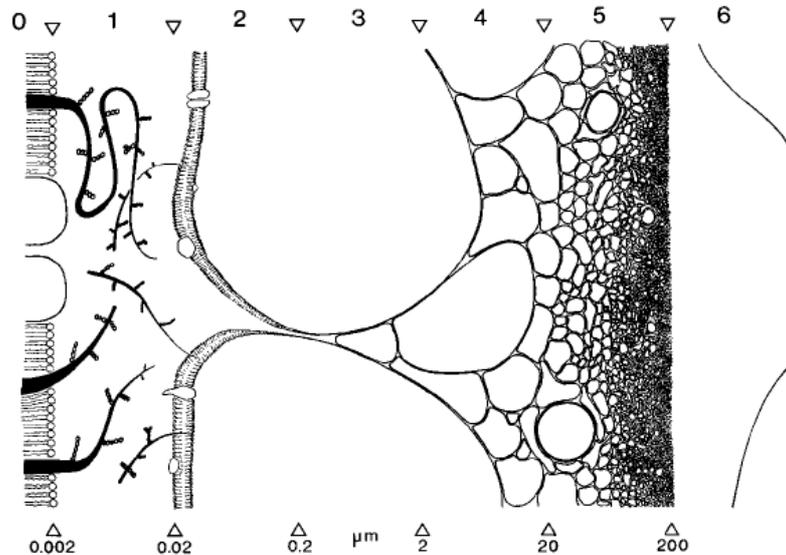


Abbildung 1.1: Räumliche Umgebung der Zellen eines Gewebes über fünf Größenordnungen (untere Skala): Der Bereich ist in sechs Zonen eingeteilt: $0.002 \mu\text{m}$ ist die typische Größenskala der Lipiddoppelmembran von Zellen und ihrer direkten Umgebung (Zone 1); ab $0.02 \mu\text{m}$ kommen die Membranen der nächsten Nachbarzellen in Sicht (Zone 2); mit wachsenden Skalen wird die makroskopische Beschreibung der Diffusion zunehmend anwendbar (Zonen 3-5) und das Konzept vom porösen Medium sinnvoll (Zone 4-5). In Zone 6 wird schließlich der Submillimeterbereich verlassen. Abbildung aus: [16]

als konstant angesehen werden kann. Lokale Schwankungen des Diffusionskoeffizienten im Zellzwischenraum sind erst auf eine Skala von $\approx 0.01 - 0.001 \mu\text{m}$ zu erwarten [16]. Der Diffusionskoeffizient im Zellzwischenraum wird durch Proteinketten bestimmt, welche von den Zellmembranen in den Zellzwischenraum hineinragen (vgl. Abschnitt 1.1.3). Auf einer Skala von $\approx 1 - 100 \mu\text{m}$ führt dies dazu, dass der Einfluss dieser Proteinketten ausgemittelt wird und durch einen konstanten Diffusionskoeffizienten des Zellzwischenraumes beschrieben werden kann (vgl. Abbildung 1.1). Auch wenn das Schema aus Abbildung 1.1 Gehirngewebe darstellt, ist davon auszugehen, dass die Größenordnungen auch für Zellstrukturen anderer Gewebe gelten. Der Wert des Diffusionskoeffizienten im Zellzwischenraum wird im Labor gemessen. Dazu benutzt man sogenanntes Agarose-Gel*. Dabei handelt es sich um ein Polysaccharid, das aus Rotalgen hergestellt wird und ein gutes Geliermittel darstellt. Durch Zugabe von Wasser zu ca. 0.3% (w/v)[†] wird ein Gel gebildet, das die Matrix in den Zellzwischenräumen modelliert (z.B. [24, 25]).

*Das Wort Agar ist vom malaiischen Wort Agar-Agar abgeleitet, was übersetzt soviel bedeutet wie „gelierendes Lebensmittel aus Algen“.

[†]Dabei steht (w/v) für *weight/volume*. Es handelt sich dabei um die Gehaltsgröße *Massenkonzentration*. Sie ist über folgende Rechenvorschrift definiert: Masse des zu lösenden Stoffes in Gramm dividiert durch das Volumen des Lösungsmittels in Milliliter $\times 100$. In den Biowissenschaften werden bei diesem Verhältnis die Einheiten weggelassen und statt dessen "%(w/v)" dahinter gesetzt.

1.1.2 Diffusion in porösen Medien

Der Einfachheit halber wird von nun an statt von *diffundierendem Stoff* bzw. *diffundierenden Teilchen* einfach kurz von Indikator gesprochen. Hauptsächlich wird es sich dabei im Rahmen dieser Arbeit um das Kontrastmittel der durchgeführten MRT handeln.

Nun soll der für die vorliegende Arbeit wichtige Fall der Diffusion in porösen Medien betrachtet werden. Dieser Fall ist deshalb von Bedeutung, da das hier betrachtete KM beim Diffundieren durch das Gewebe nicht in Zellen eindringt. Es diffundiert von den Blutgefäßen ins Gewebe und breitet sich dort nur im extrazellulären Raum (EZR) aus.

Dies entspricht einem porösen Medium, in welchem der EZR die Poren und die Zellen den undurchdringlichen Teil des Mediums darstellen (vgl. Abbildung 1.2). Transportphänomene in porösen Medien spielen in vielen verschiedenen Gebieten eine Rolle, z.B. in der Geophysik, Hydrologie oder technischen Chemie. Auch die Beschreibung von Hirngewebe als poröses Medium hat sich als sinnvolle Form der Beschreibung erwiesen [15, 16]. Das ist alles andere als selbstverständlich, da es sich bei Gewebe um eine sehr komplexe und dynamische Struktur handelt, etwa im Vergleich zu einer Sandsteinformation oder einer Chromatographiesäule. Trotzdem weisen zahlreiche Ergebnisse (z.B. [15, 25–28]) darauf hin, dass sich ein Körpergewebe, bei den Skalen, auf denen bisher untersucht wurde (i.e. $\geq 80 \mu\text{m}$), sehr gut als poröses Medium beschreiben lässt.

Die vorliegende Arbeit wird sich auf diese Vorarbeiten stützen, die hauptsächlich in Hirngewebe durchgeführt wurden. Allerdings sind die Annahmen, die bei der Beschreibung von Hirngewebe als poröses Medium gemacht wurden, so allgemein, dass sie prinzipiell auch auf alle anderen Gewebetypen übertrage werden können. Selbstverständlich sind Prostatagewebe und Hirngewebe unterschiedlich, doch bestehen beide aus Zellen und

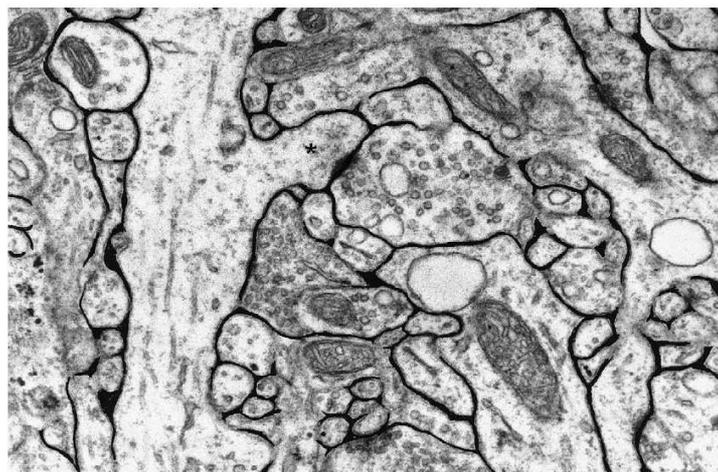


Abbildung 1.2: Elektronenmikroskopische Aufnahme aus dem Gehirn. Tiefschwarz markiert ist der EZR. Der schwarze Strich unten Links stellt eine Länge von $1 \mu\text{m}$ dar. Quelle: [26]

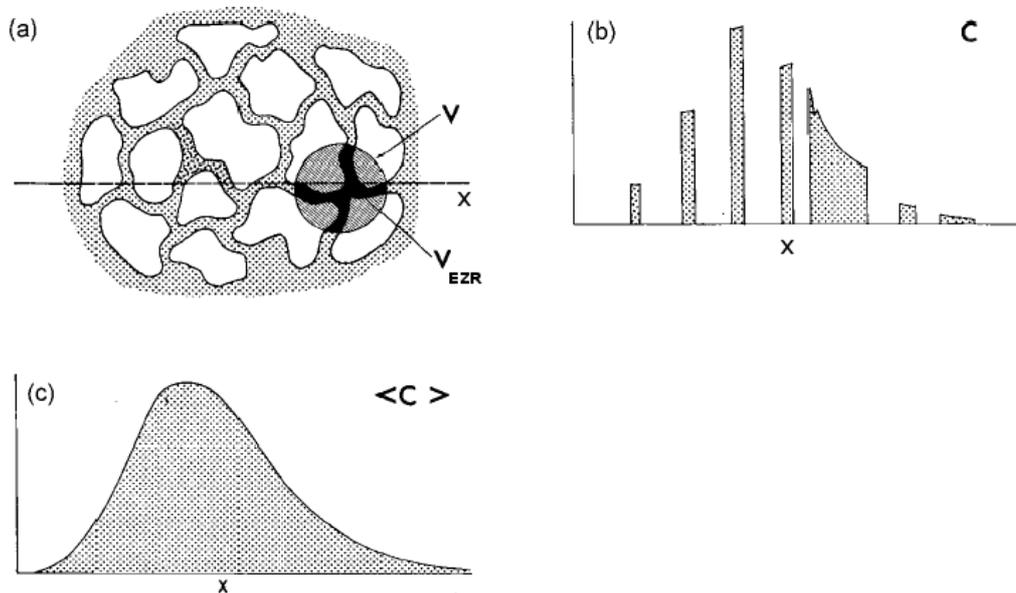


Abbildung 1.3: Bei der Volumenmittelung für ein poröses Medium wird über ein repräsentatives Einheitsvolumen (REV) gemittelt (Kreisförmiger Bereich in (a)). Die entsprechende Konzentration C im REV ist diskontinuierlich (eindimensionaler Schnitt durch REV in (b), die Schnittachse ist mit x bezeichnet). Durch Mittelung wird aus der diskontinuierlichen eine kontinuierliche Konzentrationsverteilung $\langle C \rangle$ bestimmt, (c). Quelle: [16]

Zellzwischenräumen. Auch die Größe von Körperzellen bewegt sich in einem relativ engen Bereich zwischen 10 bis 50 μm im Durchmesser [29]. Wobei kritisch angemerkt werden muss, dass gerade im Kleinhirn die sogenannten Körnerzellen vorkommen, die mit einem Durchmesser von 4 bis 5 μm die kleinsten Zellen des menschlichen Körpers sind [29]. Es ist also damit zu rechnen, dass sich die Abmessungen der Zellen in der Prostata maximal um einen Faktor 10 größer sein können. Die Abmessungen der Zellzwischenräume und der relative Anteil den sie an Gewebenvolumen einnehmen, sind bei Gehirn und Prostata vergleichbar. Im Gehirn finden sich Zellzwischenräume die um die 50 nm groß sind [30], in der Zirbeldrüse (im Gehirn) 20-60 nm [31] und in der Prostata 20-100 nm [32].

Die räumliche Konzentrationsverteilung des Indikators ist in porösen Medien diskontinuierlich (vgl. Abbildung 1.3 (b)), da die Indikatoren, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden, nicht in Zellen eindringen. Somit kann nur im EZR und im Blut eine von null verschiedene Indikatorkonzentration vorkommen. Zur Aufstellung einer Diffusionsgleichung mit kontinuierlichen Größen, wie z.B. Gl. (1.5), bedarf es geeigneter Mittelungen über das beobachtete Volumen [15, 16]. Im Folgenden wird skizziert, wie eine Volumenmittelung über das poröse Medium zu einer abgewandelten Diffusionsgleichung für poröse Medien führt (vgl. Abbildung 1.3). Man betrachte ein Gewebenvolumen, welches hinreichend groß ist, um genügend repräsentative Zellstrukturen zu enthalten, aber auch ausreichend klein, um noch lokale Eigenschaften des Gewebes zu beschreiben. Solch ein Volumen wird

als repräsentatives Elementarvolumen (REV) bezeichnet. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Messungen von KM-Konzentrationen in Voxeln der Größe $0.6 \text{ mm} \times 0.6 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ erfolgen. Mit Voxel bezeichnet man hier das kleinste Volumenelement der Räumlichen Rasterung. Die Größe der Voxel bei einer MRT entspricht somit der räumlichen Auflösung. Inhomogenitäten innerhalb eines Voxels können somit nicht beobachtet werden. Jedes Voxel liefert somit ein Signal, das einer Mittelung aller Signalanteile innerhalb seines Volumens entspricht. Die oben genannten Maße des Voxels diktieren die Vorgabe für das REV. Dieses gegebene Voxelvolumen hat allerdings auch die obigen Eigenschaften eines REV. Es ist hinreichend groß, um repräsentative Zellstrukturen zu enthalten, aber auch noch ausreichend klein, um wichtige Bereiche der Prostata (Innenzone, Außenzone, Tumor, gesunde Areale) voneinander zu unterscheiden.

Man bezeichne das Gesamtvolumen des REV mit V und das Volumen, in welchem der Indikator innerhalb des REV im Gewebe diffundieren kann, also das Volumen des EZR im REV, mit V_e . Nun kann man einen ersten wichtigen Parameter poröser Materie definieren, die Porösität α :

$$\alpha := \frac{V_e}{V}. \quad (1.6)$$

Die Porösität α ist als das Verhältnis von Porenvolumen zu Gesamtvolumen des betrachteten REV definiert. Die gemessenen Werte von α in verschiedenen Geweben schwanken zwischen 0.006 (also 0.6%) und 0.4 (also 40%). Für die Porösität von Drüsengewebe liegen unterschiedliche Werte vor, z.B. 3% bis 6% in einem Tumormodell der Milchdrüsen bei Ratten [33], bzw. 20% [34, 35] in der gesunden Leber. Problematisch ist, dass beide Arbeiten keine Angaben über α in gesunden Milchdrüsen bzw. Lebertumoren machen. Nach den Ergebnissen der Histometrie im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchungen am Institut für Radiologie der Charité, beträgt die Porösität in gesundem Prostatagewebe der Ratte $\alpha = 11.5\%$ und in Tumoren $\alpha = 10.28\%$. Diese Unterschiede in α waren nicht statistisch signifikant ($p = 0.102$) [5]. Auch in verschiedenen Geweben des zentralen Nervensystems liegen die Werte von α in gesundem Gewebe bei etwa 20% [15, 36]. In pathologischen Geweben hat man bei implantierten Hirntumoren ein α von etwa 37% [37] und bei Hypoxie (also Sauerstoffmangel) Werte von 0.4% bis 0.6% gemessen [23, 36, 38].

Die Werte für α schwanken also für normales Gewebe unabhängig vom Gewebetyp um ähnliche Werte in der Größenordnung von 10 bis 20%, während in pathologischen Zuständen diese sich verdoppeln oder vervierfachen bzw. sich um einen Faktor von etwa 0.05 verkleinern können.

Um eine kontinuierliche Indikatorkonzentration über das nicht kontinuierliche poröse Medium im REV zu erhalten, wird eine Volumenmittelung der Form

$$\langle C \rangle = \frac{1}{V} \int_{V_e} C d^3x \quad (1.7)$$

durchgeführt. Man integriert also die Indikatorkonzentration über das EZR und teilt durch das Gesamtvolumen des REV. Das ist die allgemeine Formulierung für Volumenmittelun-

gen. Analog würde also die volumengemittelte Teilchenstromdichte der Diffusion als

$$\langle \mathbf{j} \rangle = \frac{1}{V} \int_{V_e} \mathbf{j} d^3x$$

geschrieben werden. Das erste Ficksche Gesetz (1.1) hat die gemittelte Form:

$$\langle \mathbf{j} \rangle = \langle -D\nabla C \rangle.$$

Man kann ausnutzen, dass D über das poröse Medium als homogen angesehen wird. Das ist insofern sinnvoll, als dass der Diffusionskoeffizient sich nur auf den EZR bezieht (nur dort diffundiert das KM). Der EZR kann auf den hier interessierenden Längenskalen als homogen angesehen werden. Inhomogenitäten des porösen Mediums schlagen sich somit nicht im Diffusionskoeffizienten D nieder, sondern werden, wie gleich gezeigt wird, separat behandelt. Man kann somit $-D$ aus der Mittelung herausziehen:

$$\langle \mathbf{j} \rangle = -D\langle \nabla C \rangle. \quad (1.8)$$

Jetzt wird das sogenannte Mittelungstheorem (*spatial averaging theorem*) ausgenutzt. Das Mittelungstheorem besagt, dass die Reihenfolge von Volumenmittelung $\langle \rangle$ und Anwendung von ∇ vertauscht werden kann. Da die Volumenmittelung letztlich eine Integration ist (vgl. 1.7), sagt das Mittelungstheorem etwas über das Vertauschen von Integration und Differentiation. Es handelt sich somit um eine dreidimensionale Verallgemeinerung der Leibniz Regel für Parameterintegrale und liefert für $\langle \nabla C \rangle$ (vgl. [39] oder [16]):

$$\langle \nabla C \rangle = \nabla \langle C \rangle + \frac{1}{V} \int_A C d\mathbf{f}_A. \quad (1.9)$$

Dabei ist A die Grenzfläche zwischen EZR und Zellen. Dabei ist die Konvention derart, dass die senkrecht auf den infinitesimalen Flächenelementen stehenden $d\mathbf{f}_A$ in den EZR hineinzeigen. Die Anwendung des Mittelungstheorems führt somit zu einem zusätzlichen Flächenintegral. Lehner konnte in seiner Arbeit von 1979 [40] zeigen, dass

$$\frac{1}{V} \int_A C d\mathbf{f}_A = (\mathbf{K} - \mathbf{I})\nabla \langle C \rangle$$

gilt. Dabei ist \mathbf{K} ein Tensor zweiter Stufe und \mathbf{I} der Identitätsoperator. Das heißt für den Fall eines freien Mediums (ohne Zellen) wäre die Zelloberfläche null und damit $\mathbf{K} = \mathbf{I}$. Der Tensor \mathbf{K} berücksichtigt evtl. Inhomogenitäten der Diffusion im porösen Medium. Setzt man die letzten beiden Gleichungen in (1.8) ein, findet man:

$$\langle \mathbf{j} \rangle = -D\mathbf{K}\nabla \langle C \rangle. \quad (1.10)$$

Man kann dabei $D\mathbf{K}$ als einen effektiven Diffusionskoeffizienten auffassen. Er berücksichtigt die lokalen Einflüsse, welche die Struktur des EZR auf die Diffusion ausüben.

Nun drückt man das zweite Ficksche Gesetz in gemittelter Form aus:

$$\left\langle \frac{\partial C}{\partial t} \right\rangle = \langle -\nabla \mathbf{j} \rangle. \quad (1.11)$$

Man wendet das Mittelungstheorem (1.9) auf $\langle \nabla \mathbf{j} \rangle$ an:

$$\langle \nabla \mathbf{j} \rangle = \nabla \langle \mathbf{j} \rangle + \frac{1}{V} \int_{\mathbf{A}} \mathbf{j} d\mathbf{f}_{\mathbf{A}}.$$

Da aber in unserem Falle der Indikator nicht in Zellen eindringt, ist der Fluss zwischen EZR und Zellen null, also $\mathbf{j} \mathbf{e}_{\mathbf{A}} = 0$, womit das Flächenintegral verschwindet und man zu

$$\langle \nabla \mathbf{j} \rangle = \nabla \langle \mathbf{j} \rangle \quad (1.12)$$

gelangt. Betrachtet man nun noch die linke Seite von Gl. (1.11), dann ergibt sich nach Gl. (1.7) zunächst:

$$\left\langle \frac{\partial C}{\partial t} \right\rangle = \frac{1}{V} \int_{V_e} \frac{\partial C}{\partial t} d^3x. \quad (1.13)$$

Nun nutzt man das sogenannte Transporttheorem (z.B. Gl. 11 in [41]):

$$\int_{V_e} \frac{\partial C}{\partial t} d^3x = \frac{d}{dt} \int_{V_e} C d^3x - \int_{\mathbf{A}} C \mathbf{w} d\mathbf{f}_{\mathbf{A}}. \quad (1.14)$$

Dabei ist \mathbf{w} der Geschwindigkeitsvektor der Grenzflächenelemente $d\mathbf{f}_{\mathbf{A}}$. In dieser Arbeit wird davon ausgegangen, dass die Geschwindigkeit der Zellwände vernachlässigbar ist (also $\mathbf{w} = \mathbf{0}$). Unter dieser Bedingung verschwindet das Flächenintegral in (1.14) und man erhält:

$$\left\langle \frac{\partial C}{\partial t} \right\rangle = \frac{\partial \langle C \rangle}{\partial t}. \quad (1.15)$$

Setzt man die Gleichungen (1.10), (1.12) und (1.15) in Gleichung (1.11) ein, ergibt sich für das zweite Ficksche Gesetz in gemittelter Form:

$$\frac{\partial \langle C \rangle}{\partial t} = D\mathbf{K}\nabla^2 \langle C \rangle.$$

Wie schon in Abschnitt 1.1.1 erwähnt, soll im Rahmen dieser Arbeit nur der Fall isotroper Diffusion betrachtet werden. Damit kann der Tensor \mathbf{K} durch einen Skalar ersetzt werden:

$$\mathbf{K} = \frac{1}{\lambda^2} \mathbf{I}.$$

Hierbei ist \mathbf{I} wieder der Identitätsoperator. Der Skalar λ wird Tortuosität genannt. Die Tortuosität ist eine wichtige Größe, die im nächsten Abschnitt ausführlicher behandelt wird

(dort wird auch erklärt, woher die Form $1/\lambda^2$ herrührt). Damit ist die Diffusionsgleichung für poröse Medien in gemittelter Form:

$$\frac{\partial \langle C \rangle}{\partial t} = \frac{D}{\lambda^2} \nabla^2 \langle C \rangle.$$

Nicholson und Phillips gehörten zu den Ersten, die diese Gleichung für die Beschreibung von Diffusionsprozessen in Geweben benutzten [15]. Dabei wurde allerdings noch eine Indikator-Quelle berücksichtigt. Dazu wird ein Quellterm $Q(\mathbf{x}, t)$ hinzugefügt. $Q(\mathbf{x}, t)$ wird auch als Quellendichte bezeichnet und hat die Dimension Teilchenkonzentration pro Zeit. Damit ergibt sich für den Fall poröser Medien:

$$\frac{\partial \langle C \rangle}{\partial t} = \frac{D}{\lambda^2} \nabla^2 \langle C \rangle + \langle Q(\mathbf{x}, t) \rangle. \quad (1.16)$$

Nicholson und Phillips arbeiteten mit Mikropipetten, über welche ionisierte Moleküle als Indikator direkt in den EZR injiziert wurden. Auch die Messung der Indikatorkonzentration fand mit Mikropipetten direkt im EZR statt, weshalb sich Nicholson und Phillips für die mittlere Indikatorkonzentration im EZR, $\langle C \rangle_e$, interessierten und weniger für die über Zellen und EZR gemittelte Indikatorkonzentration $\langle C \rangle$. Deshalb drückten sie die Diffusionsgleichung in ihrer gemittelten Form für den Fall poröser Medien über $\langle C \rangle_e$ aus. Dabei ist $\langle C \rangle_e$ analog zu $\langle C \rangle$ definiert, mit dem Unterschied, dass das Bezugsvolumen das Volumen des EZR ist:

$$\langle C \rangle_e = \frac{1}{V_e} \int_{V_e} C \, d^3x.$$

Unter Benutzung von Definition (1.6) findet man, dass

$$\alpha := \frac{V_e}{V} = \frac{\langle C \rangle}{\langle C \rangle_e}$$

gilt. Somit kamen Nicholson und Phillips zur Diffusionsgleichung in ihrer gemittelten Form für den Fall poröser Medien:

$$\frac{\partial \langle C \rangle_e}{\partial t} = \frac{D}{\lambda^2} \nabla^2 \langle C \rangle_e + \frac{\langle Q(\mathbf{x}, t) \rangle}{\alpha}. \quad (1.17)$$

Bei den Messungen von Nicholson und Phillips wurde durch die Mikropipetten ein konstanter Ionenstrom über einen Zeitraum von etwa 50 Sekunden ins Gehirngewebe injiziert. Entsprechend hatte die Quellstärke $Q(\mathbf{x}, t)$ die Form einer Stufenfunktion von 50 Sekunden Breite.

Zusammenfassend: Die Indikatorkonzentration ist in porösen Medien diskontinuierlich, da die Indikatoren im Rahmen dieser Arbeit nicht in Zellen eindringen, womit nur im EZR und im Blut eine von null verschiedene Indikatorkonzentration vorkommt. Zur Aufstellung einer Diffusionsgleichung mit kontinuierlichen Größen bedarf es geeigneter Volumenmittlungen. Nicholson interessierte sich für die Konzentration im EZR, weil er mit seiner

Messmethode die Konzentration von Indikator direkt im EZR maß. Bei den MRT Messungen, die in Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden, wird allerdings nicht direkt im EZR gemessen. Vielmehr wird eine über jedes Voxel gemittelte KM-Konzentration bestimmt *. Somit ist im Rahmen dieser Arbeit $\langle C \rangle$ die Messgröße.

Tortuosität λ

Nicholson und Phillips führen die Tortuosität λ als Parameter ein, der sowohl geometrische Effekte als auch mögliche Einflüsse von interzellulärer Viskosität berücksichtigen soll.

In der Literatur finden sich verschiedene quantitative Definitionen von Tortuosität*. Die Tortuosität wird meist mit τ oder λ bezeichnet. In dieser Arbeit wird λ verwendet, weil dies die überwiegend verwendete Bezeichnung in der Literatur der medizinischen Physik ist, welche sich mit Diffusionsprozessen in Geweben beschäftigt.

Die Tortuosität berücksichtigt geometrische Effekte, welche dadurch entstehen, dass das Kontrastmittel gewundene und damit längere Wege um die Zellen herum nehmen muß als bei ungehinderter Diffusion, etwa in einer Lösung. Dabei muß vorausgesetzt werden, dass die Zellen für die diffundierende Substanz undurchdringlich sind. Durch die einengenden Einflüsse der Zellwände wird die effektive mittlere freie Weglänge verkürzt und somit der effektive Diffusionskoeffizient kleiner (s. Gl. 1.2), als bei freier Diffusion.

Eine einfache, geometrische Definition für die Tortuosität lautet $\lambda := L_{\text{eff}}/L_{\text{euklid}}$. Dabei ist L_{eff} die tatsächliche, effektiv zurückgelegte Strecke eines Teilchens zwischen Anfangs- und Endpunkt seines Diffusionspfads, und L_{euklid} der Euklidische Abstand, also die kürzeste Verbindung zwischen Anfangs- und Endpunkt. Ohne Diffusionshindernisse in Form der Zellen beträgt $\lambda = 1$ (z.B. bei Diffusion in einer Lösung). Sobald man aber eine Diffusion im Gewebe betrachtet und die Zellen für den diffundierenden Stoff undurchlässig sind, wird $\lambda > 1$.

Diese rein geometrische Definition von λ ist zwar sehr einfach und anschaulich, aber gerade aufgrund ihrer rein geometrischen Natur sehr speziell. Neben geometrischen Effekten sollten auch Viskositätseinflüsse auf die Diffusion berücksichtigt werden können. Dazu wird die Tortuosität über die Diffusionskoeffizienten D und D_{eff} definiert. Dabei ist D der Diffusionskoeffizient in EZR. D_{eff} ist der effektive Diffusionskoeffizient im Gewebe, der den Einfluss der Zellen als Diffusionshindernis berücksichtigt.

Es gibt eine ganze Reihe von Definitionen für Tortuosität, je nach spezifischer Fragestellung in so verschiedenen Fachgebieten wie Materialwissenschaften, Geologie, Technische Chemie oder Biologie/Medizin. Selbst in den Biowissenschaften und medizinischer Physik sind die Definitionen nicht einheitlich. Im Rahmen dieser Arbeit soll allerdings die folgende

*ein Voxel ist ein Volumenelement, dessen Größe durch das Auflösungsvermögen der entsprechenden MRT-Messung gegeben ist; Voxel ist eine Wortchimäre aus *volumetric pixel*

*Sogar bei der Schreibweise des Wortes selbst, ist man sich weder in der deutschen noch in der englischen Literatur einig. So wird sowohl die Schreibweise Tortuosität (z.B. [42]) als auch Turtuosität (z.B. [43]) verwendet. In der englischsprachigen Literatur *tortuosity* (z.B. [16]) bzw. *turtuosity* (z.B. [44]). Sowohl im Merriam-Webster Dictionary als auch im Langenscheidt Großwörterbuch Englisch findet sich jeweils nur die Schreibweise *tortuosity* (von *tortuous* = gewunden, verwickelt, umständlich). Deshalb wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit die Schreibweise Tortuosität verwendet.

Definition von Nicholson und Phillips [15] verwendet werden (hauptsächlich, weil sie stark in der Literatur über die Eigenschaften des EZR verbreitet ist):

$$\lambda := \sqrt{\frac{D}{D_{\text{eff}}}}. \quad (1.18)$$

D.h. es gilt für den effektiven Diffusionskoeffizienten $D_{\text{eff}} = D\lambda^{-2}$. Hier soll darauf eingegangen werden, warum die Tortuosität in Form eines reziproken Quadrats gewählt wird. Dies kommt aus der Einstein-Smoluchowski Beziehung, die bereits in Abschnitt 1.1.1 vorgestellt wurde. Dort wurde ebenfalls angemerkt, dass diese Beziehung in mehreren Formen benutzt wird. Hier wird nun nicht die Form aus Gl. (1.2) gebraucht, sondern die Form:

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt. \quad (1.19)$$

Diese Beziehung gilt für die Diffusion eines Teilchens in einem Medium mit Diffusionskoeffizient D . Das Teilchen beginnt an einem Startpunkt seinen Diffusionsweg und befindet sich nach einer Zeit t in einem mittleren quadratischen Abstand $\langle x^2 \rangle$ von seinem Startpunkt. Dann ist $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$ ein Maß für den mittleren Abstand, den das diffundierende Teilchen nach einer Zeit t von seinem Startpunkt hat. Die Tortuosität in porösen Medien soll die Diffusion effektiv verlangsamen, d.h. in einem porösen Medium herrscht ein verringerter effektiver Diffusionskoeffizient D_{eff} , so dass nach gleicher Zeit t das gleiche Teilchen in einem porösen Medium einen kleineren mittleren Abstand zu seinem Startpunkt hat. Diese Verkleinerung des mittleren Diffusionsabstandes kann nun verschieden beschrieben werden. Für die in dieser Arbeit benutzte Nomenklatur wird angesetzt, dass der mittlere Abstand $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$ um einen Faktor $1/\lambda$ verkleinert wird, wobei λ als Tortuosität bezeichnet wird und Werte von $\lambda \geq 1$ annehmen kann. Dann ergibt sich*:

$$\left. \begin{aligned} \sqrt{\langle x^2 \rangle} &= \sqrt{2Dt} \\ \frac{\sqrt{\langle x^2 \rangle}}{\lambda} &= \sqrt{2D_{\text{eff}}t} \end{aligned} \right\} D_{\text{eff}} = \frac{D}{\lambda^2} \quad (1.20)$$

Die Geologie und Materialwissenschaften lehren, dass die Tortuosität stark von der Struktur des porösen Mediums abhängt ($\lambda = 0.1$ bis 8 je nach Struktur) [44, 47]. In der Literatur zur medizinischen Physik finden sich keine gemessenen Tortuositätswerte für Prostatagewebe. Was sich finden läßt sind Werte für das zentrale Nervensystem von Ratten und Schildkröten (die Werte liegen unabhängig von der Tierart zwischen $\lambda = 1.4$ und $\lambda = 1.7$ [16] und können bis zu $\lambda = 2.3$ gehen, wenn die Zellen im Rahmen der Experimente durch osmotischen Stress zum Aufquellen gebracht werden [23]). Im Lebergewebe von Ratten hat man $\lambda = 1.7$ bis $\lambda = 2.5$ [48] und im Nierengewebe von Hunden $\lambda = 1.7$ [49] gemessen. Obwohl es sich also um verschiedene Gewebe und Tiere handelt sind die Werte

*Es finden sich als alternative Definitionen z.B. $\lambda := D_{\text{eff}}/D$ [45], also der Kehrwert des Quadrats von dem in Gl. (1.20) definierten λ . Ferner findet sich $\lambda := \alpha D/D_{\text{eff}}$ [46], bei der die Porösität nicht als separater Parameter behandelt wird, sondern in die Tortuosität mit eingeht.

für die Tortuosität sehr ähnlich. Deshalb und in Ermangelung von entsprechenden Messungen in Prostatagewebe, werden in dieser Arbeit Werte von λ benutzt, die sich an den oben genannten orientieren.

In anisotropen Medien sind Tortuosität und Diffusionskoeffizient Tensoren. Doch es gibt Hinweise, dass in biologischem Gewebe isotrope Diffusion stattfindet. Nicholson [15] vermutete aufgrund seiner Arbeiten in den 1980er Jahren, dass die Anisotropie nur einen sehr schwachen Effekt auf den Diffusionsparameter λ hat (zumindest im Kleinhirn von Ratten, in dem er damals Diffusionsprozesse im EZR untersucht hat). Er fand keine Vorzugsrichtung für λ . Seine Erklärung lautete, dass die freien Weglängen im extrazellulären Raum relativ groß sind, im Vergleich zu den charakteristischen Längen, welche die Formen und Oberflächenstrukturen von Zellen beschreiben und die eine Vorzugsrichtung hätten auszeichnen können. Dadurch wird der Einfluss von Zellformen und Zellfortsätzen über das charakteristische Volumen des EZR herausgemittelt. Spätere und genauere Messungen ergaben, dass es im Gehirn bzgl. λ sowohl isotrope als auch anisotrope Regionen gibt. Isotrop ist λ in Gebieten grauer Hirnsubstanz [50]. In der weißen Hirnsubstanz gibt es sowohl isotrope Bereiche (in Gebieten mit unmyelinisierten Zellen) als auch anisotrope Bereiche (in Gebieten mit stark myelinisierten Zellen, etwa im Corpus callosum, i.e. Hirnbalken) [50, 51]. Die Myelinschichten (also die elektrisch isolierenden Biomembranen, die mehrfach um Nervenzellen gewickelt sind) bilden eine wirksame Diffusionsbarriere und verkleinern so D_{eff} und vergrößern somit λ . Da in der Prostata solche myelinisierten Zellen nicht vorhanden sind und auch keine Anisotropieeffekte bei den obigen λ -Messungen in Nieren- und Lebergewebe gefunden wurden, soll in dieser Arbeit λ in der Prostata als isotrop angenommen werden. All diese Messungen schließen die Existenz einer nicht zu vernachlässigenden Anisotropie von λ bei der Diffusion über viel kleineren Strecken als $100 \mu\text{m}$ nicht aus [52], aber diese Arbeit bleibt bei ihren Untersuchungen in diesem Skalenbereich und betrachtet Diffusionsstrecken von 30 bis $300 \mu\text{m}$.

1.1.3 Gewebeplastizität und die Parameter α und λ

Der Zusammenhang zwischen Porösität, Tortuosität und der Struktur des EZR wurde in zahlreichen theoretischen und experimentellen Arbeiten behandelt, vor allem im Gewebe des zentralen Nervensystems (z.B. [20, 25, 26, 50, 52–65]).

Diskutiert wird seit längerem, wie stark jeweils die viskose und geometrische Komponente der Tortuosität zu gewichten ist. Hier ist die Viskosität im EZR gemeint. Der EZR ist nicht nur mit Flüssigkeit gefüllt, sondern enthält zudem eine Matrix aus Hyaluronsäure-Ketten. Dabei handelt es sich um makromolekulare Ketten aus Disacchariden, welche die Eigenschaft haben, bezogen auf ihr Eigengewicht, viel Wasser binden zu können. Ein Gramm Hyaluronsäure kann bis zu sechs Liter Wasser binden [66].

Die Ansichten darüber, wie stark die geometrische und wie stark die viskose Komponente λ beeinflussen, gehen weit auseinander. Einerseits wird die Ansicht vertreten, dass die viskose Komponente von λ , zumindest für kleine Moleküle ($\leq 100 \text{ Da}$), praktisch vernachlässigbar ist [67]. Ferner gibt es die Vertreter eines schwachen, aber doch nicht zu vernachlässigenden viskosen Einfluss auf λ [52], aber auch jene, nach denen geometrischer

und viskoser Einfluss jeweils ca. zur Hälfte zur Tortuosität beitragen [68]. Andere Arbeiten (welche sich mit gleichem Gewebetyp beschäftigen) kommen zu dem Schluss, dass der Einfluss der Viskosität auf λ klein ist, im Vergleich zum geometrischen [27]. Worauf man sich jedoch einigen konnte, ist, dass die Frage noch nicht endgültig geklärt sei und weitere experimentelle Arbeiten durchgeführt werden müssen. Im Moment gibt es sowohl rein geometrische Modelle, als auch Modelle mit Viskositätseinfluss, welche beide die derzeitigen Messungen gut erklären [16], so dass es für eine klarere Diskriminierung genauerer Messungen bedarf.

Doch selbst die Vertreter einer vernachlässigbaren viskosen Komponente für kleine Moleküle (≤ 100 Da) schließen nicht aus, dass diese Komponente für Makromoleküle (≥ 10 kDa) eine Rolle spielen könnte. Ob viskose Einflüsse eine Rolle spielen, hängt unter anderem von der Größe der Indikatormoleküle ab. Bleiben alle anderen Parameter gleich, so misst man bei größer werdenden Molekülen in der Regel immer höhere λ -Werten [67].

Dies lässt sich einerseits rein geometrisch erklären: Werden die Indikatormoleküle zu groß, dann kommen sie durch manche Zellzwischenräume nicht mehr hindurch und müssen Umwege nehmen, was ein größeres λ zur Folge hat. Andererseits könnte man annehmen, dass größere Moleküle durch die extrazelluläre Matrix stärker gebremst werden und daraus ein größeres λ resultiert. Es gibt widersprüchliche Ansichten, wie stark der Diffusionskoeffizient im Gewebe von der geometrischen Struktur bzw. der Viskosität des EZR abhängt.

Eine alternative Erklärung wäre: je kleiner die diffundierenden Moleküle sind, desto mehr dominiert der geometrische Einfluss der Zellzwischenräume gegenüber dem viskosen Einfluss. Allerdings gibt es Messungen, die dieser Erklärung widersprechende. So werden bei Polymeren, die aus poly-N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamid-Ketten (kurz PHPMA-Ketten) bestehen und ein Molekulargewicht von über 1000 kDa aufweisen, ein λ von 1.46 gemessen. Dieser Wert ist vergleichbar mit den λ -Werten von 1.5 bis 1.6, die man für Tetramethylammoniumionen (TMA^+) misst, die ein Molekulargewicht von lediglich 74 Da aufweisen. Auf der anderen Seite misst man bei dem Polysaccharid Dextran mit einem Molekulargewicht von 70 kDa ein λ von 2.25 (vgl. Abbildung 1.4). Die im Rahmen dieser Arbeit interessierenden Kontrastmittel sind VSOP C-184 und Gd-DTPA, die einen effektiven Durchmesser von ca. 9 nm bzw. ca. 1 nm haben (weitere Informationen über diese beiden Kontrastmittel finden sich in Abschnitt 2.2.2). Wobei nur Gd-DTPA in die Zellzwischenräume diffundiert (VSOP C-184 verbleibt in den Blutgefäßen). Gd-DTPA weist ein Molekulargewicht von ca. 580 Da auf [37].

Eine weitere grundlegende und noch unvollständig geklärte Frage ist, ob und wie λ und α genau zusammenhängen. Zur systematischen Untersuchung dieses Zusammenhanges wurde das zu untersuchende Gewebe z.B. osmotisch, hypoxisch (d.h. sauerstoffunterversorgt) oder ischämischen (d.h. blutunterversorgt) unter Stress gesetzt und beobachtet, wie sich die gemessenen Werte von α und λ unter diesen Bedingungen verändern. Zellen reagieren auf Hypoxie und Ischämie mit einem Anschwellen. Dies verkleinert den EZR, was die Diffusionsstrecken um die jetzt angeschwollenen Zellen vergrößert. Dazu passen Messungen, bei denen unter ischämischen und hypoxischem Stress eine starken Verkleinerung der Porösität (z.B. von typischerweise $\alpha = 0,2$ auf 0,04) und eine gleichzeitige Vergrößerung der Tortuosität (von typischerweise $\lambda = 1,7$ auf 2,3) festgestellt wurden [23,67]. Um diese

Diffusion parameters of macromolecules in agarose and brain at 34°C

Molecule	M_r (kDa)	Agarose gel (0.3%)	Cortical slice	Tortuosity
		D (10^{-7} cm 2 s $^{-1}$)	D^* (10^{-7} cm 2 s $^{-1}$)	$\lambda = (D/D^*)^{1/2}$
PHPMA-chain [§]	7.8	9.84	4.34	1.51
	28.0	6.30	2.25	1.67
	47.2	4.65	1.94	1.55
	219.9	2.03	0.75	1.65
	515.0	1.17	0.47	1.58
	1057.0	0.72	0.34	1.46
Dextran*	70.0	3.80	0.75	2.25
Albumin*	66.0	8.29	1.63	2.26
PHPMA-Alb [§]	175.8	2.34	0.45	2.27

Abbildung 1.4: Diffusionsparameter, die für Makromoleküle verschiedener Molekülmassen M_r gemessen wurden: Diffusionskoeffizient D in Agarose-Gel (einer Modellsubstanz für die extrazelluläre Matrix), Diffusionskoeffizient D^* und Tortuosität in Hirngewebe. PHPMA sind Polymere die aus poly-N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamid-Ketten bestehen. PHPMA-Alb sind PHPMA-Ketten an die Albumin angedockt wurde. Tabelle entnommen aus [67]. Die Prozentangabe bei *Agarose-Gel* bezieht sich auf die Massenkonzentration, also (w/v).

Effekte systematischer zu untersuchen, wurde mit osmotischem Stress experimentiert. Der Vorteil des osmotischen Stresses ist, dass man kontrolliert Zellen aufquellen und schrumpfen lassen kann. Denn je nachdem, ob man in den EZR eine hypotonische (also relativ zum Zellinneren niedriger konzentrierte) oder eine hypertotonische (also relativ zum Zellinneren höher konzentrierte) NaCl Lösung gibt, kann man ein Quellen bzw. Schrumpfen der Zellen induzieren. Die Ergebnisse einiger Messungen von α und λ mit zwei Indikatoren unter osmotischem Stress mit NaCl sind in Abbildung 1.5 gezeigt. Dort sind ein makromolekularer Indikator (Dextran mit 70 kDa [67]) und ein mikromolekularer Indikator TMA⁺ (74 Da [70]) gegenübergestellt. Die normale Osmolarität im EZR liegt etwa bei etwa 300 mosmol kg⁻¹ (vertikale feingepunktete Linie). Die Osmolarität gibt die Anzahl der osmotisch aktiven Teilchen an. Zählt man alle gelösten Na⁺ und Cl⁻ im EZR zusammen, ergibt sich bei normaler Osmolarität also ein Wert von 300 Millimol pro kg Gewebe. Ausgehend von diesen 300 mmol kg⁻¹ beobachtet man bei sinkender Osmolarität, dass α sinkt, während λ steigt. Das entspricht der Anschauung, nach der eine Senkung der Osmolarität im EZR die Zellen quellen lässt und so das Volumen des EZR kleiner wird. Gleichzeitig werden die Wege um die jetzt aufgequollenen Zellen herum und damit λ größer. Auch der steilere Anstieg für Dextran im Vergleich zu TMA⁺ lässt sich einfach erklären. Durch das Quellen der Zellen werden die schmaleren Zellzwischenräume, durch die ein Dextranmolekül bei normaler Osmolarität noch hindurch passte, zu klein, während die sehr viel kleineren TMA-Moleküle noch immer diesen Zellzwischenraum passieren können [26,60]. Ein weiterer Erklärungsansatz geht davon aus, dass die extrazelluläre Matrix eine Rolle spielt. Sie kann durch die anschwellenden Zellen zusammengedrückt und verdichtet werden und dadurch die Diffusion behindern, was wiederum zu einer Erhöhung von λ beitragen kann [52].

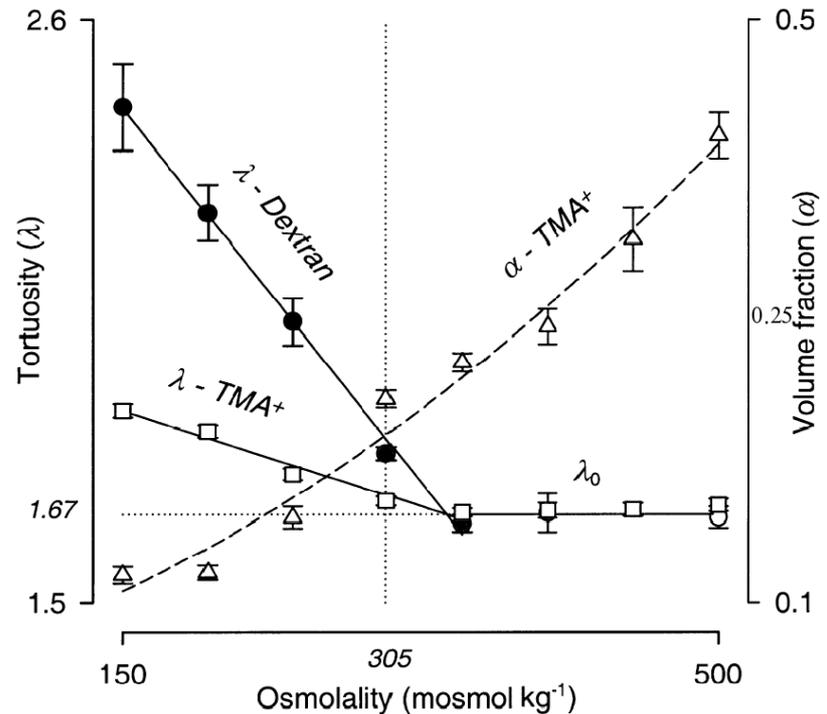


Abbildung 1.5: Änderung von α und λ unter osmotischem Stress nach [69]. Die Details zur Interpretation finden sich im Text.

Ein interessantes Phänomen zeigt sich bei steigender Osmolarität. Dabei wächst α kontinuierlich, während λ nur wenig abnimmt und schließlich einen konstanten Wert (in Abbildung 1.5 mit λ_0 bezeichnet) von etwa 1.67 erreicht. Eigentlich wäre zu erwarten gewesen, dass λ kontinuierlich sinkt, da die schrumpfenden Zellen immer mehr Pfade für die Diffusion zugänglich machen.

Um eine Erklärung für dieses Verhalten zu finden, wurden Computersimulationen von geometrischen Gewebemodellen durchgeführt (z.B. [63]). Als mögliche Erklärung fand man, dass der Schrumpfprozess der Zelle ungleichmäßig verläuft, so dass die Zelle nicht einfach nur ihr Volumen ändert, sondern auch ihre Form. Diese Formänderung kann dergestalt sein, dass sich zwischen den Zellen größere Freiräume bilden (die auch als *lakes*, also Seen, bezeichnet werden). Wenn Indikatormoleküle durch Gewebe diffundieren und in einen solchen See geraten, halten sie sich dort längere Zeit auf. Dies führt effektiv zu einer verlangsamt Diffusion und verkleinert damit λ . Somit werden durch das Schrumpfen von Zellen zwar zusätzliche Diffusionspfade geöffnet (was λ sinken lassen sollte), doch wird dieser Trend durch Seenbildung kompensiert, was insgesamt zu einem konstanten λ bei steigender Osmolarität führt.

Zusammenfassend ist Folgendes zu sagen: Die hier diskutierten Zusammenhänge von Gewebegeometrie und gemessenen α - und λ -Werten sind ursprünglich bei Untersuchungen an anderen Organen als der Prostata erarbeitet worden. Trotzdem sind, unabhängig von der Verschiedenheit der Organe, die grundlegenden Parameter wie Zellgröße und Abmessungen der Zellzwischenräume von vergleichbarer Größe. So ist es nicht verwunderlich dass auch α und λ für verschiedene Organe vergleichbare Werte haben (vgl. Abschnitt 1.1.2 und

1.1.2). Da für Prostatae nur Messungen von α -Werte zur Verfügung stehen [5] aber keine für λ , wird hier angenommen, dass auch die Prostata vergleichbare λ -Werte aufweist wie die anderen Organe. Auch die oben kurz erwähnten Computermodelle in [63] basieren auf einfache Zellgeometrien, die so allgemein sind, dass sie sowohl auf Hirn, als auch auf Prostatagewebe anwendbar sind. Deshalb ist es eine begründete Annahme, dass die Werte von α und λ sowie die oben beschriebenen Zusammenhänge in Prostagewebe prinzipiell vergleichbar sind.

1.2 Prostata

Die Prostata (auch Vorsteherdrüse genannt) ist eine etwa kastaniengroße, akzessorische Geschlechtsdrüse aller männlichen Säugetiere einschließlich des Menschen. Akzessorisch bedeutet, dass es eine Drüse ist, die entlang des Genitaltraktes angelegt ist (von lat. *accedere* hinzutreten)

1.2.1 Anatomie

Die Prostata liegt bei Menschen direkt unter, bei Vierfüßern direkt hinter der Harnblase. Zum Rücken hin wird sie vom Mastdarm begrenzt. Durch ihre Mitte verläuft die Harnröhre. Die Prostata ist eine exokrine Drüse, d.h. sie gibt ihre Sekrete über Ausführungsgänge in einen Körperhohlraum ab, in diesem Fall in die Harnröhre. Man spricht zwar von *der* Vorsteherdrüse, aber tatsächlich enthält die Prostata 30 bis 50 Einzeldrüsen. Man gliedert die Prostata in drei Zonen die Innen-, die Außen- und die periurethrale Mantelzone (vgl. Abb. 1.6).

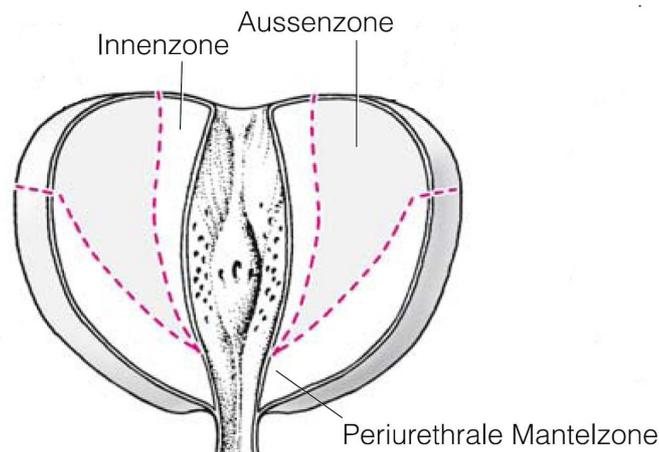


Abbildung 1.6: Zonengliederung der Prostata. Abbildung modifiziert nach [71]

1.2.2 Physiologie

Die Prostata produziert ein Sekret, das beim Menschen etwa 30% des Ejakulats ausmacht. Hauptaufgaben des Prostatasekrets bestehen darin, das Ejakulat durch Proteasen (Enzyme, die Proteine spalten) weiter zu verflüssigen und im Scheidenmilieu die Spermienbeweglichkeit zu erhöhen u.a. mit Spermin, welches dem Sperma auch seinen charakteristischen Geruch verleiht. Die Funktion der Prostata wird über das Hormon Testosteron reguliert.

1.2.3 Pathologie

Jenseits des 40. Lebensjahres vergrößern sich periurethrale Zone und Innenzone der Prostata durch Zellvermehrung (Hyperplasie). Diese gutartige Veränderung wird benigne (gutartige) Prostatahyperplasie (BPH) genannt. Die BPH kann zu Behinderungen der Harnentleerung sowie irritativen Syndromen, wie häufigem und imperativem Harndrang, führen.

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Die Inzidenz, d.h. die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr und pro 100.000 Männer, liegt in den westlichen Industrieländern bei 60 bis 95, in Asien bei nur 1,3 [72]. Neben erblichen scheinen vor allem Umweltfaktoren, insbesondere die Ernährung, hierbei eine Rolle zu spielen. Denn es stellte sich heraus, dass männliche Nachfahren von Asiaten, die in westliche Länder ausgewandert sind, innerhalb weniger Generationen eine typisch westliche Inzidenz aufwiesen [73].

Obwohl das Prostatakarzinom der am häufigsten auftretende Krebs des reifen Mannes ist [72], belegt es auf der Liste der häufigsten Krebstodesursachen bei Männern nur Platz zwei, hinter Lungenkrebs [74]. In Deutschland sterben jährlich ca. 12.000 Männer an Prostatakrebs [72] (und zum Vergleich: knapp 29.000 an Lungenkrebs [75]). Somit ist das Prostatakarzinom die häufigste, aber nicht die tödlichste Krebserkrankung des Mannes.

Die Prävalenz, d.h. der Anteil von Männern mit Prostatakarzinom an der gesamten männlichen Bevölkerung, ist relativ hoch. So fanden Autopsie-Studien für junge Männer zwischen 30 und 40 Jahren eine Inzidenz von 20-30%. Bei Männern über 70 Jahren liegt eine Prävalenz von 70-80% vor [72]. Allerdings führt nur ein geringer Anteil dieser latenten Prostatakarzinome zu einer manifesten Erkrankung. Trotz der hohen Prävalenz erkranken nur ca. 8% der Männer an einem Prostatakarzinom.

Prostatakarzinome entstehen zu 85-90% in der Außenzone der Prostata [72] und sind fast ausschließlich Adenokarzinome, d.h. sie entstehen durch die Entartung von Drüsenzellen. Unter einem Karzinom versteht man einen bösartigen Tumor, der von Epithelien, also von Oberflächenzellen ausgeht. Das Adenokarzinom geht von den Drüsenzellen aus, die als Oberflächenzellen eingestuft werden, da sie eine Oberfläche zum Drüsenlumen* darstellen. Die wenigen übrigen Prostatakarzinome sind hauptsächlich urothelialer Natur, d.h. sie entstehen aus Epithelzellen der Harnblase und der oberen Harnröhre. Extrem selten sind Sarkome, also Entartungen, die vom Stützgewebe ausgehen und frühzeitig in die Blutgefäße metastasieren.

Das Adenokarzinom wächst meist multifokal, d.h. es entstehen mehrere Tumorherde innerhalb eines Quadranten (also einem Viertel) der Prostata. Die verschiedenen Tumorherde können jeweils verschiedene Aggressivitätsstufen aufweisen. Eine Bewertung der Aggressivität wird über eine Tumorgraduierung, die sich auf Gewebeuntersuchungen stützt, vorgenommen. Traditionellerweise wird nach der Gradeinteilung der WHO in Grad 1 bis 3 eingeteilt (wobei Grad 1 *gutartig*, Grad 2 *noch gutartig* und Grad 3 *bereits bösartig* bedeutet). Zusätzlich wird beim Prostatakarzinom die sogenannte Gleason-Gradifizierung benutzt. Sie

*Lumen kommt vom lateinischen lumen=Fenster, Licht. Im Rahmen der Anatomie wird Lumen im Sinne von *innere, lichte weite* verwendet und man bezeichnet damit Innen- und Hohlräume. Mit dem Drüsenlumen ist der Innenraum des Ausführungsgangs einer Drüse gemeint.

unterteilt in 5 Grade. Mit aufsteigendem Gleason-Grad nimmt die Entdifferenzierung (d.h. die Abweichung von der normalen zellulären Gewebestruktur) zu. In diesem Zusammenhang spricht man auch von gut, mäßig und schlecht differenzierten Tumoren. Dabei wird *gut differenziert* nicht im Sinne von stark abweichend/unterschiedlich, sondern im Sinne von *gutartig differenziert*, also gering von normalem Gewebe abweichend, benutzt. Analog bedeutet *schlecht differenziert*, soviel wie *stark von normalem Gewebe abweichend*. Die Gleason-Grade 1-3 bezeichnen gut bis mäßig differenzierte Tumore, bei denen auf histologischer Ebene (d.h. auf Ebene des Gewebes) die Drüsenarchitektur noch erkennbar ist. Die Gleason-Grade 4 und 5 sind durch eine Auflösung der Drüsenarchitektur gekennzeichnet.

1.2.4 Diagnose und Therapieansätze

Diagnose

Das Prostatakarzinom ist in frühen Stadien symptomlos. In diesem Fall steht die Diagnose, meist im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, vor besonderen Herausforderungen. In der Regel erfolgt die Diagnostik über eine rektale Untersuchung (sogenannte digitale-rektale Untersuchung) oder durch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Die rektale Untersuchung ist in der Früherkennung zunehmend umstritten, da sie häufig nur fortgeschrittene Tumore erkennt, die entsprechend schwer zu therapieren sind [72].

Das PSA ist ein Eiweiß, das nur in der Prostata gebildet wird. Es ist somit prostata-spezifisch, allerdings nicht tumorspezifisch. Erhöhte PSA-Werte können auch auf eine BPH oder eine Entzündung zurückzuführen sein. Der PSA-Wert ist in den letzten Jahren zum wichtigsten Marker zur Detektion des Prostatakarzinoms geworden. Der übliche Grenzwert beträgt 4 ng/ml. Bei einem Wert zwischen 4 und 10 ng/ml spricht man von einem diagnostischen Graubereich. PSA-Werte über 10 ng/ml gelten als hoch suspekt für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms [72].

Obwohl der PSA-Wert der wichtigste Marker ist, bleiben ungeklärte Fragen. So ist nicht klar, in welche Form die Früherkennung mittels PSA-Wert durchgeführt werden soll. In welchem Alter soll man beginnen? In welchen Intervallen soll man untersuchen? In welchem Wertebereich soll eine Biopsie angesetzt werden? Zur Zeit ist nicht erwiesen, ob die Vorteile des PSA-Screenings bei der schwachen Senkung der Mortalitätsrate die Nachteile durch falsch positive Testergebnisse und Folgen der Übertherapie aufwiegen [76–78].

Bei einem suspekten rektalen Tastbefund oder PSA-Wert erfolgt eine bioptische Aufklärung (also eine Entnahme von Gewebeprobe(n)). Meist unter Lokalanästhesie werden im Rahmen einer transrektalen Ultraschalluntersuchung 8 bis 10 Gewebeprobe(n) entnommen. Dabei wird der Ultraschall zur genauen Platzierung der Biopsienadel verwendet.

Schließlich werden noch bildgebende Verfahren wie Kernspintomographie/spektroskopie und Positronen-Emissionstomographie verwendet, um Tumore zu lokalisieren. Noch im Erforschungsstadium befinden sich Verfahren, die sich auf bildgebende Verfahren wie die MRT stützen, um eine Graduierung von Tumoren zu erlauben. Damit beschäftigt sich auch die vorliegende Arbeit. Ziel ist es, über bildgebende Verfahren die Methoden der PSA-Wert-Bestimmung und Biopsie zu ergänzen.

Therapie

Es gibt eine ganze Reihe von Therapieansätzen, die sich stark nach Tumorgrad und Alter des Patienten richten. Bei gut differenzierten Tumoren im Anfangsstadium und einer geringen Lebenserwartung des Patienten ab einem Alter von 75 oder mehr Jahren wird in der Regel eine Wait-and-See-Strategie verfolgt. Dies findet seine Begründung in der langsamen Tumordynamik.

Ist der Patient deutlich jünger und/oder der Tumor mittel oder schlecht differenziert, werden individuelle Therapien gewählt. Dies reicht von Bestrahlung von Tumoren über Chemotherapie bis hin zur kompletten operativen Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie).

Welcher Therapieansatz verwendet wird, hängt allerdings auch vom jeweiligen Therapiezentrum ab. So gibt es Vertreter, die vorzugsweise die radikale Prostatektomie als Therapiestandard bei mittlerer bis schlechter Tumordifferenzierung verwenden. Andere setzen auf Strahlentherapie. Chemotherapie ist zwar möglich aber für diese Tumorform nicht typisch. Jede dieser Therapieformen hat ihre Nebenwirkungen. Nach einer radikalen Prostatektomie klagen 60% der Patienten über Impotenz und 10-30% über Inkontinenz [76]. Strahlen- und Chemotherapie haben je nach verwendetem Verfahren eine Reihe von teilweise behandelbaren Nebenwirkungen, sowohl was Akut- als auch Spätreaktionen angeht.

Um also die richtige Entscheidung für die Therapie zu treffen, ist eine Einschätzung der Tumordifferenzierung besonders wichtig. Die aktuellen klinischen Forschungen unter Ausnutzung von bildgebenden Verfahren zur Tumoreinschätzung zielen in diese Richtung. Dabei ist das langfristige Ziel, eine zuverlässige, nicht-invasive Diagnosemethode zu entwickeln, welche die Spezifitätsprobleme des PSA-Wertes und die unangenehme Biopsie überwindet.

1.3 Kompartimentmodelle

Kompartimentmodelle werden in der medizinischen Physik und Pharmazie verwendet, um die Ausbreitung von Substanzen in einzelnen Geweben (oder auch dem ganzen Körper) zu untersuchen und darüber Rückschlüsse auf Gewebeeigenschaften zu ziehen.

Man teilt das Gewebe (in der Pharmazie oft auch den ganzen Körper) in fiktive Räume (Kompartments) ein, wobei diese einer anatomischen Region zugeordnet werden. In den Kompartments wird das KM (oder der Arzneistoff) als homogen verteilt angenommen. Jetzt kann, je nach Untersuchungsgegenstand, die Anzahl der Kompartments, ihre Anordnung (welches Kompartiment mit welchem verbunden ist) sowie die Geschwindigkeit des Stoffaustausches (durch eine sogenannte Austauschkonstante beschrieben) zwischen verbundenen Kompartments variiert werden.

Entsprechend der Anzahl und der Anordnung der Kompartments sowie dem Wert der Austauschkonstanten, ergibt sich die Kinetik, also der zeitliche Verlauf der Konzentration in den einzelnen Kompartments. Man identifiziert die Austauschkonstanten zwischen den Kompartments mit physiologischen Eigenschaften des Gewebes. Über die Zeit werden Konzentrationen von KM (oder Arzneistoffen) in den Körperregionen gemessen, die den Kompartments eines gegebenen Kompartimentmodells entsprechen. Man variiert die Austauschkonstanten bis zu einer ausreichenden Übereinstimmung der gemessenen Konzentration-Zeit-Kurven und schließt dann von den Austauschgeschwindigkeiten auf die physiologischen Eigenschaften.

In dieser Arbeit werden zwei Zwei-Kompartimentmodelle betrachtet, welche in der klinischen Forschung häufig Verwendung finden. Das Hazlewood-Modell, das durch ein gekoppeltes System von zwei gewöhnlichen Differentialgleichungen erster Ordnung beschrieben ist und das Toftsmodell. Das Hazlewood-Modell beschreibt wie sich zwei Kompartments durch Austauschprozesse gegenseitig beeinflussen. Das Tofts-Modell wird durch eine gewöhnliche Differentialgleichung erster Ordnung beschrieben. Es modelliert ebenfalls Austauschprozesse zwischen zwei Kompartments, allerdings mit dem Unterschied, dass nur eines der Kompartments durch den Austauschprozess beeinflusst wird. Das zweite Kompartiment stellt eine Randbedingung dar, auf die das erste Kompartiment reagiert. Im Folgenden werden beide Modelle genauer vorgestellt.

1.3.1 Toftsmodelle der Perfusion

Für die MRT mit niedermolekularen KM, wurden verschiedene Kompartimentmodelle entwickelt, welche hauptsächlich von Paul Tofts systematisiert wurden [12, 79]. Diese Modelle werden deshalb auch als Toftsmodelle bezeichnet. Sie dienen dazu, die Anreicherung von KM-Molekülen im Gewebe zu modellieren. Dabei werden verschiedene Perfusionsparameter bestimmt. Unter Perfusion versteht man das Durchströmen von Organen und/oder Blutgefäßen. Dabei handelt es sich hier um das Ausströmen von KM aus den Kapillaren und die anschließende Diffusion durch das umgebende Prostatagewebe. Tofts benutzte die Modelle zunächst um Perfusionsänderungen im Gehirn von Multipler Sklerose Patienten zu untersuchen [80]. Später wurden sie auch auf Brust- und Hirntumore angewendet [81, 82].

Die zwei Parameter, die das Toftsmodell bestimmen werden mit K^{trans} (Transferkonstante) und v_e bezeichnet. K^{trans} und v_e werden dabei fundamentale physiologische Eigenschaften zugeordnet [12]. Dem Parameter v_e wird der relative Volumenanteil des extrazellulären, extravaskulären Raumes v_e zugeordnet. Vaskulär (synonym dazu wird auch *vasal* verwendet) bedeutet dabei: die Blutgefäße betreffend bzw. zu den Blutgefäßen gehörend und kommt vom lateinischen *vas*=Gefäß. Extravaskulär bzw. extravasal bedeutet somit ausserhalb der Blutgefäße liegend.

Der extravaskuläre, extrazelluläre Raum wird kürzer auch als Interstitium bezeichnet. Das Interstitium ist also der gesamte Raum der außerhalb der Blutgefäße und außerhalb der Zellen liegt. Entsprechend wird v_e auch relatives interstitielles Volumen genannt. Dabei ist v_e definiert als:

$$v_e := \frac{V_e}{V_{\text{total}}}. \quad (1.21)$$

Wobei V_e und V_{total} die absoluten Volumina des EZR bzw. des Gesamtgewebes sind. Insbesondere gilt für V_{total} die Beziehung

$$V_{\text{total}} = V_e + V_b + V_z \quad (1.22)$$

wobei V_e , V_b , V_z jeweils die absoluten Volumina des EZR, des Bluts und der Zellen sind. Mit dieser Definition entspricht das v_e des Toftsmodells dem α bei der Diffusion in porösen Medien (vgl. Gl. (1.6)).

Der allgemeine Ansatz, welcher den Toftsmodellen für die KM-Anreicherung im Gewebe zugrunde liegt, lautet (für Details vgl. Abschnitt A.4):

$$\frac{dC_g(t)}{dt} = K^{\text{trans}} \left(C_p(t) - \frac{C_g(t)}{v_e} \right). \quad (1.23)$$

Dabei ist $C_g(t)$ die Konzentration von KM im Gewebe und $C_p(t)$ die Konzentration von KM im Blutplasma. Hier wird explizit nur vom Blutplasma gesprochen, also dem zellfreien, flüssigen Teil des Blutes, der gut die Hälfte des Blutvolumens ausmacht. Davon zu unterscheiden ist das Vollblut, womit das Blut in Gänze gemeint ist, also Plasma und Blutzellen. Die Konzentration hat die Dimension Teilchenzahl pro Volumen. Um Platz zu sparen und die Übersichtlichkeit zu verbessern wird im Folgenden die Zeitabhängigkeit der Konzentrationen nicht immer explizit hingeschrieben. Es wird dann z.B. C_g statt $C_g(t)$ geschrieben.

K^{trans} hat mehrere physiologische Interpretationen. Welche Interpretation gewählt wird, hängt vom Verhältnis des Blutflusses F zur Kapillarpermeabilität P ab. Mit Fluss ist hier der massenbezogene Blutfluss gemeint, d.h. F gibt an, wieviel Volumeneinheiten Blut pro Zeiteinheit durch eine Masseneinheit Gewebe fließen. Man wählt dabei typischerweise die Einheiten $\text{ml min}^{-1} \text{g}^{-1}$. Die Permeabilität P bezieht sich hier auf die Durchlässigkeit einer Membran für eine Substanz. Sie hat die in der Biologie permeabler Membranen übliche Dimension einer Geschwindigkeit. Dies rührt daher, dass die Permeabilität einer Membran

durch ihre Dicke d und über den Diffusionskoeffizienten D für die Diffusion der betrachtete Substanz durch die Membran definiert wird:

$$P = \frac{D}{d}. \quad (1.24)$$

Man unterscheidet grob zwischen drei physiologisch bedeutsamen Fällen, die durch den Vergleich zweier Flüsse miteinander charakterisiert sind. Man vergleicht den oben erwähnten Blutfluss F und das Permeabilitätsflächenprodukt PS miteinander. Dabei ist P die durch Gl. (1.24) definierte Permeabilität der Blutgefäßwände und S die massenbezogene Gefäßwandoberfläche (die angibt wieviel Gefäßoberfläche pro Masseneinheit Gewebe vorhanden ist). PS hat, genau wie F , die Dimension eines massenbezogenen Flusses und ist ein Maß für den Fluss des KMs durch die Gefäßwände.

Flusslimitierter Fall ($PS \gg F$): Bei hoher Permeabilität der Kapillarwände ist das Austreten des KMs aus dem Gefäßinneren in das umgebende Gewebe durch den Blutfluss limitiert. Man stelle sich dazu vor, dass die gesamte Menge an KM, den der Blutfluss heranzubringt, sofort durch die hochpermeablen Gefäßwände durchtritt. In diesem Fall tritt nur soviel KM aus den Gefäßen aus, wie der Blutfluss heranzuschaffen in der Lage ist. Man sagt: der Austritt von KM ist (Blut)flusslimitiert. Für diesen Fall setzt man für K^{trans} :

$$K^{\text{trans}} = F\rho(1 - Hct) \quad (1.25)$$

an. Dabei ist ρ die Massendichte des Gewebes und Hct der Hämatokritwert (kürzer auch als *Hämatokrit* bezeichnet). Der Hämatokritwert gibt den Volumenanteil der zellulären Bestandteile des Blutes an und wird in Volumenprozent angegeben. Der Hämatokrit liegt bei gesunden Erwachsenen typischerweise bei 45% [71], d.h. das Blut besteht zu 45% Vol. aus Zellen und zu 55% Vol. aus Plasma. Der Faktor $(1 - Hct)$ berücksichtigt, dass nur ein Teil des anfließenden Blutvolumens KM beinhaltet, nämlich nur das Plasma.

Permeabilitätslimitierter Fall ($PS \ll F$): In diesem Fall ist das Austreten des KMs aus dem Gefäßinneren in das umgebende Gewebe durch die Gefäßpermeabilität limitiert. Dies geschieht aufgrund einer niedrigen Permeabilität der Gefäßwände, die den KM-Fluss, PS , aus den Gefäßen ins Gewebe so stark vermindert, dass er viel kleiner wird im Vergleich zum Nachschub von KM durch den Blutfluss F . Man spricht vom permeabilitätslimitierten Fall (kurz PS-limitierter Fall). K^{trans} ist in diesem Fall nur durch die Permeabilität bestimmt:

$$K^{\text{trans}} = PS\rho. \quad (1.26)$$

Gemischter Fluss Fall (auch *Mixed Flow Fall*): In diesem Fall wird das Austreten des KMs aus dem Gefäßinneren in das umgebende Gewebe sowohl von der Gefäßpermeabilität, als auch vom Blutfluss bestimmt. Der Ansatz für K^{trans} lautet dann:

$$K^{\text{trans}} = EF\rho(1 - Hct). \quad (1.27)$$

Dabei ist E der Extraktionskoeffizient. Er gibt den relativen Anteil an, um den sich die KM-Konzentration im Blut verringert, während es durch die Kapillaren fließt, also wieviel KM aus dem Blut ins umgebende Gewebe übergegangen ist. Tofts [12] wandelt ein Verfahren von Renkin [83] ab, um E über F und PS auszudrücken (für Details vgl. Anhang A.5):

$$E = 1 - \exp\left(-\frac{PS}{F(1 - Hct)}\right). \quad (1.28)$$

Mit der Einführung des Extraktionskoeffizienten E nach Gl. (1.28) wird sichergestellt, dass der gemischte-Fluss-Ansatz sowohl den flusslimitierten als auch den PS-limitierten Fall als Grenzfälle enthält: Wenn etwa $PS \gg F$ (flusslimitierter Fall) gilt $PS/F \gg 1$ und somit:

$$E = 1 - \exp\left(-\frac{PS}{F(1 - Hct)}\right) \approx 1.$$

Es kann also angenommen werden, dass die Extraktion vollständig ist. Damit ist $K^{\text{trans}} = F\rho(1 - Hct)$ und Gl. (1.27) geht über in Gl. (1.25). Also ist der flusslimitierte Fall tatsächlich ein Grenzfall des gemischten-Fluss-Ansatz.

Analog sieht man auch, dass der PS-limitierte Fall ein Grenzfall des gemischten-Fluss-Ansatzes ist: Für $PS \ll F$ (PS-limitierter Fall) gilt $PS/F \ll 1$ und damit auch

$$E = 1 - \exp\left(-\frac{PS}{F(1 - Hct)}\right) \approx 1 - \left(1 - \frac{PS}{F(1 - Hct)}\right) = \frac{PS}{F(1 - Hct)}.$$

Damit ist $K^{\text{trans}} = PS\rho$ und Gl. (1.27) geht über in Gl. (1.26).

Obwohl hier drei Arten von Toftsmodellen vorgestellt wurden, wird im Rahmen dieser Arbeit nur der PS-limitierte Fall betrachtet werden. Dies liegt daran, dass sich diese Arbeit auf tierexperimentelle Vorarbeiten bezieht (vgl. Abschnitt 2), deren physiologische Gegebenheiten durch den PS-limitierte Fall am besten beschrieben wird (vgl. Abschnitt 4.2). Wenn im weiteren Verlauf dieser Arbeit ganz allgemein von *Toftsmodell* die Rede ist, soll darunter immer der PS-limitierte Fall verstanden werden. Somit ist das hier verwendete Toftsmodell durch die Gleichung:

$$\boxed{\frac{dC_g}{dt} = PS\rho\left(C_p - \frac{C_g}{v_e}\right)} \quad (1.29)$$

gegeben.

Allgemeine Lösung des Toftsmodells: Bei Gl. (1.23) handelt es sich um eine lineare inhomogene Differentialgleichung mit konstanten Koeffizienten. Mit den Anfangsbedingungen $C_p = C_g = 0$ zur Zeit $t = 0$ und über Variation der Konstanten lässt sich die allgemeine Lösung finden:

$$C_g(t) = K^{\text{trans}} \int C_p(t') \exp\left(-\frac{K^{\text{trans}}}{v_e}(t-t')\right) dt' \quad (1.30)$$

Um einen qualitativen Blick darauf zu werfen, wie bei Toftsmodellen die KM-Konzentration im Gewebe auf KM-Anflutung reagiert, betrachte man $C_p(t')$ in Form einer Delta Distribution mit einem Peak beim Zeitpunkt $t = 0$. Das entspricht einem kurzen arteriellen KM-Puls zum Zeitpunkt $t = 0$. Die KM-Konzentration im Gewebe reagiert dann in der Form einer Stufenfunktion [12]:

$$C_g(t) = h(t) = K^{\text{trans}} \exp\left(-\frac{K^{\text{trans}}}{v_e}t\right) \quad (t \geq 0). \quad (1.31)$$

Hier wird die Funktion mit $h(t)$ bezeichnet, um an die Heaviside-Funktion zu erinnern. Das heißt es gilt $h(t) = 0$ wenn $t < 0$ bzw. Gl. (1.31) wenn $t \geq 0$. Die initiale Reaktion der Gewebekonzentration auf eine arterielle Anflutung von KM ist somit durch K^{trans} und v_e charakterisiert. Dabei bestimmt K^{trans} die Amplitude der Reaktion und K^{trans}/v_e die Rückflussrate (auch washout Rate genannt) von KM aus dem Gewebe zurück in die Blutgefäße.

Analytische Lösung bei Stufenfunktion: Es soll ein weiterer Fall betrachtet werden, der einen analytischen Ausdruck für den zeitlichen Verlauf der Gewebekonzentration liefert. Die Funktion der Plasmakonzentration C_p möge die Form einer Stufenfunktion haben. Die Konzentration von KM innerhalb des Plasmas möge zur Zeit $t = 0$ von der Konzentration null auf die konstante Konzentration C_{p0} springen:

$$C_p(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ C_{p0} & t \geq 0 \end{cases}$$

Die analytische Lösung findet man dann durch Einsetzen dieser Stufenfunktion in Gl. (1.30) mit den Integrationsgrenzen 0 bis t . Das Ergebnis lautet:

$$C_g(t) = v_e C_{p0} \left(1 - \exp\left(-\frac{K^{\text{trans}}}{v_e}t\right)\right). \quad (1.32)$$

D.h. $C_g(t)$ hat den Verlauf einer Sättigungskurve (vgl. Abbildung 3.7) mit einem Sättigungswert von $v_e C_{p0}$. Je größer K^{trans}/v_e desto schneller tritt die Sättigung ein.

In den drei oben vorgestellten Toftsmodellen findet sich eine weitere Annahme, die hier von Bedeutung ist: Man nimmt an, dass der Beitrag des in den Kapillaren befindlichen KMs vernachlässigbar ist im Vergleich zur Gesamtkonzentration im Gewebe. Die Gesamtkonzentration von KM im Gewebe C_g ergibt sich im Allgemeinen aus der Gesamtstoffmenge

des KM geteilt durch das absolute Gesamtvolumen des Gewebes. Bezeichnet man mit N_e und N_b jeweils die Stoffmenge an KM im EZR bzw. Vollblut, dann ergibt sich:

$$C_g = \frac{N_e + N_b}{V_g}. \quad (1.33)$$

Dabei sind V_g , V_b , V_e , V_z jeweils die absoluten Volumina des Gesamtgewebes, des Vollbluts, des EZR und der Zellen. Insgesamt gilt $V_g = V_e + V_b + V_z$. Man kann nun Gl. (1.33) umformen:

$$C_g = \frac{N_e + N_b}{V_g} = \frac{V_e N_e}{V_e V_g} + \frac{V_b N_b}{V_b V_g} = v_e \frac{N_e}{V_e} + v_b \frac{N_b}{V_b} = v_e C_e + v_b C_b$$

D.h. die Gesamtkonzentration im Gewebe ergibt sich aus den Konzentrationen in den jeweiligen Kompartments, gewichtet mit den zugehörigen relativen Volumina. Das relative Blutvolumen v_b ist dabei analog zu v_e definiert, nämlich durch:

$$v_b := \frac{V_b}{V_g}. \quad (1.34)$$

Unter obiger Annahme, dass die KM-Konzentration im Blut, gewichtet mit dem relativen Blutvolumen, vernachlässigbar ist gegenüber der entsprechenden Größe im EZR (sprich: $v_b C_b \ll v_e C_e$), gilt also $C_g = v_e C_e$. Statt der Konzentrationen und relativen Volumina des Vollbluts werden oft die entsprechenden Werte für das Blutplasma benutzt. Nutzt man die Zusammenhänge $C_b = (1 - Hct)C_p$ und $v_p = (1 - Hct)v_b$ ergibt sich, dass $v_b C_b = v_p C_p$. Im Falle der Vernachlässigung von $v_p C_p$ gilt somit

$$C_t = v_e C_e. \quad (1.35)$$

Im folgenden werden die plasmabezogenen Größen verwendet.

Die Vernachlässigung von $v_p C_p$ ist gerechtfertigt, solange man von Gewebe spricht, welches keine größeren Gefäße enthält. Bei Untersuchungen von Ratten-Prostatae am Institut für Radiologie der Charité ergaben sich relative Blutvolumina etwa 0.5% bis 1% (vgl. Abschnitt 2.5). Bei solchen Werten wird üblicherweise die Annahme vernachlässigbarer $v_p C_p$ gemacht [12]. Im Rahmen dieser Arbeit soll auch überprüft werden, ob dies gerechtfertigt ist. Wenn nämlich $v_p C_p$ nicht vernachlässigt werden kann, dann gilt

$$C_t = v_e C_e + v_p C_p \quad (1.36)$$

und für die allgemeine Lösung der Toftsmodelle ergibt sich dann die Form [79]:

$$C_g(t) = K^{\text{trans}} \int C_p(t') \exp\left(-\frac{K^{\text{trans}}}{v_e}(t - t')\right) dt' + v_p C_p. \quad (1.37)$$

Im nächsten Abschnitt werden die tierexperimentellen Vorarbeiten behandelt, in deren Verlauf unter anderem das hier behandelte permeabilitätslimitierte Toftsmodell verwendet wurde, um aus MRT-Messungen Gewebeparamter zu bestimmen.

1.4 Zusammenfassung von Kapitel 1

In diesem Kapitel wurden die Grundlagen des Diffusionstransports in biologischen Geweben, sowie die Kompartimentmodelle besprochen, die den Ergebnissen dieser Vorarbeiten zugrunde liegen. Schließlich wurde auch ein kurzer Überblick über die Prostata gegeben, dem Organ, das im Mittelpunkt des Interesses der vorliegenden Arbeit liegt.

Der Beschreibung des Diffusionstransports in biologischen Geweben liegt der Ansatz zugrunde, Gewebe als poröses Medium anzusehen. Dabei stellen die Zellen die undurchdringlichen Bereiche und die Zellzwischenräume die Poren des Mediums dar. Dieser Fall ist deshalb von Bedeutung, da das hier betrachtete Kontrastmittel (KM) beim Diffundieren durch das Gewebe nicht in Zellen eindringt. Es diffundiert von den Blutgefäßen ins Gewebe und breitet sich dort nur im extrazellulären Raum (EZR) aus. Entsprechend ist die Diffusionsgleichung für die Diffusion in porösen Medien abzuwandeln. Dabei wird unter Verwendung geeigneter Mittelungsverfahren die poröse Natur des Gewebes durch die zwei Parameter Tortuosität (λ) und Porösität (α) berücksichtigt.

Kompartimentmodelle werden verwendet, um aus gemessenen Signal-Zeit-Kurven von MRT-Untersuchungen Informationen über die Gewebeeigenschaften zu gewinnen. Im Rahmen dieser Arbeit wird das permeabilitätslimitierte Toftsmodell untersucht. Es handelt sich dabei um ein Kompartimentmodell, welches in der klinischen Forschung und Anwendung genutzt wird, um Perfusionsparameter der untersuchten Gewebe zu erhalten. Die hier interessierenden Perfusionsparameter sind dabei die Kapillarpermeabilität und das relative interstitielle Volumen.

Kapitel 2

Tierexperimentelle Vorarbeiten

Diese Arbeit stellt einen theoretischen Schwerpunkt im Rahmen des DFG Projekts *Funktionelle Bildgebung der Vaskularisation und Perfusion des Prostatakarzinoms mit der dynamischen MRT: Korrelation mit morphometrischen Parametern* dar. Der experimentelle Schwerpunkt lag auf Untersuchungen an Tieren und Patienten. Hier interessieren zunächst nur die Untersuchungen an Tieren, da nur für diese Arbeiten ausgewertete Ergebnisse vorlagen, auf welche diese theoretische Arbeit aufbauen konnte. Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden an Ratten durchgeführt und stellen den Inhalt der Dissertation von Dr. vet. med. Ole Gemeinhardt [5] dar. Die experimentellen Arbeiten und Ergebnisse sind dort ausführlich beschrieben. Auf den folgenden Seiten sollen kurz die wichtigsten Grundlagen, Methoden und Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchungen, soweit sie für die vorliegende Arbeit relevant sind, zusammengefasst werden.

Ziel des Tierexperiments war es, per MRT bestimmte Gewebeparameter mit histometrischen Messungen zu vergleichen. Bei der Histometrie werden unter Verwendung von Färbemethoden verschiedene Gewebekomponenten markiert, um sie anschließend unter dem Mikroskop zu identifizieren und zu vermessen. Bei den per MRT bestimmten Gewebeparametern handelte es sich unter anderem um das relative interstitielle Volumen v_e , das Permeabilitätsflächenprodukt PS und das relative Blutvolumen v_b . Bei den histometrischen Messungen wurden unter anderem das relative interstitielle Volumen und das relative Blutvolumen sowie mittlere Kapillarradien und mittlere Kapillarabstände bestimmt. Es liegt in der Natur von histologischen Schnitten, dass mit ihnen nur morphologische (also nur die Struktur und den Aufbau betreffende) Größen bestimmt werden können und keine physiologischen, wie z.B. die Kapillarpermeabilität. Morphologische Parameter waren dabei v_e , v_b , Kapillarabstände und Kapillarradien. Von diesen konnten nur v_e und v_b per MRT bestimmt und damit direkt verglichen werden. Hingegen konnte PS mit den verwendeten histologischen Techniken nicht bestimmt werden, so dass bei diesem Parameter lediglich Korrelationen mit gemessenen histologischen Parametern untersucht werden konnten. Im folgenden Abschnitt wird genauer auf einzelne Aspekte der tierexperimentellen Untersuchungen, deren Ablauf und die für diese Arbeit wichtigen Ergebnisse eingegangen.

2.1 Versuchstiere und Versuchsablauf

Die Versuchstierpopulation bestand aus 17 männlichen Ratten des Inzuchtstamms *Copenhagen* 2331. Man benutzt Inzuchtlinien, um die Anzahl genetischer Variationen innerhalb einer Gruppe von Versuchstieren zu minimieren. Dies ist nötig um sicherzustellen, dass genetische Unterschiede zwischen den Versuchstieren möglichst wenig Einfluss auf die experimentellen Ergebnisse haben.

Die Ratten des Inzuchtstamms *Copenhagen* 2331 sind etablierte Versuchstiere für Forschungen über das Prostatakarzinom. Der Grund ist, dass dieser Rattenstamm Prostatakarzinome entwickelt, die sich als geeignete Modelle für menschliche Tumore herausgestellt haben. Wilhelmina F. Dunning beschrieb erstmals 1963 ein spontan aufgetretenes Prostatakarzinom bei *Copenhagen*-Ratten [84], welches sie erfolgreich anderen *Copenhagen*-Ratten transplantieren konnte. Dieser Tumor wird heute als Dunning Tumor bezeichnet und ist in der Literatur auch unter der Bezeichnung Dunning R3327 bekannt. Das histologische Erscheinungsbild des ursprünglichen R3327 Tumors glich dem eines gut differenzierten menschlichen Prostatakarzinoms [85]. Aus den Zellen des ursprünglichen Tumors wurden mehrere Tochterzelllinien gezüchtet, die sich in ihren Wachstumsraten, Differenzierungen, Hormonsensitivitäten und ihrem Metastasierungsverhalten unterscheiden. Mit diesen Zelllinien lassen sich Tumore induzieren, die verschiedenen Stadien menschlicher Prostatakarzinome entsprechen [86]. Zudem sprechen Dunning Tumore auf Hormon-, Chemo- und Strahlentherapie auf vergleichbare Weise an, wie menschliche Prostatakarzinome [87–89]. Aus all diesen Gründen gelten die verschiedenen Dunning Tumorlinien als Standardtiermodelle für menschliche Prostatakarzinome. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem Tumormodell. Die Dunning R3327 Tumore stellen also Tumormodelle für menschliche Prostatakarzinome dar.

Die im Tierexperiment verwendeten Modelltumore gehörten zur Tochterzelllinie Dunning R3327-G. Diese Zelllinie zeichnet sich dadurch aus, dass sie Tumore mit sehr homogenem Gewebe ausbildet, die nicht aggressiv (d.h. schwach metastasierend) und trotzdem schlecht differenziert [5,90] sind. Schlecht differenziert deshalb, weil sie keine Drüsen ausbilden und deshalb auch nicht nach der Gleason-Gradifizierung eingeteilt werden. Die Zelllinie R3327-G wurden hauptsächlich aufgrund ihres homogenen Gewebes und des relativ schnellen Wachstums bei geringer Neigung zur Metastasierung gewählt.

Im Rahmen der Tierexperimente wurde eine Zellsuspension mit 10^5 Zellen der Sublinie G des Dunning R3327 Rattenprostatakarzinoms in die Prostatae der 17 Ratten injiziert. Die Wachstumskontrolle der Tumoren erfolgte über MRT-Messungen am 45. bzw. 46 sowie am 54. bzw. 55. Tag nach Tumorzellimplantation bei je vier zufällig ausgewählten Tieren [5]. Anhand der Tumorgrößen wurde der Zeitpunkt für die MRT-Untersuchungen zur Messung von v_e , v_b , PS etc. festgelegt*. Die Kriterien dafür waren einerseits eine ausreichende Größe der Tumoren, um sie sicher im MRT identifizieren zu können, andererseits sollten sie die Größe der Prostata nicht überschreiten [5]. Die MRT-Messungen an allen 17 Ratten fanden in einem 1.5 T Ganzkörpertomographen zwischen dem 56. und 60. Tag

*Die Ratten mussten zur Bestimmung von v_b getötet werden.

nach der Tumorimplantation statt. Die Versuchstiere wurden unmittelbar nach der MRT-Messung euthanasiert. Anschließend erfolgte die Entnahme der Prostata zur histologischen Aufarbeitung. Bevor genauer auf die MRT-Messungen eingegangen wird, sollen die zum Verständnis nötigen Grundbegriffe der MRT zusammengefasst werden.

2.2 Grundbegriffe der MRT

Für die medizinische Anwendung der MRT, mit der sich diese Arbeit beschäftigt, interessiert lediglich das Wasserstoffisotop ^1H , also Protonen. Protonen besitzen einen Spin \mathbf{S} , zu dem ein parallel orientiertes magnetisches Moment $\boldsymbol{\mu}$ gehört:

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{S}. \quad (2.1)$$

Dabei wird γ als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und beträgt für den ^1H -Kern $2.6752 \cdot 10^8 \text{ T}^{-1}\text{s}^{-1}$. Bei der MRT wird durch ein homogenes äußeres Magnetfeld eine Vorzugsrichtung für die Ausrichtung magnetischer Momente von Atomkernen ausgezeichnet. Die bevorzugte Ausrichtung der magnetischen Kernmomente entlang des äußeren Magnetfeldes, führt zu einer resultierenden makroskopischen Magnetisierung. Diese Magnetisierung entlang der Richtung des äußeren Magnetfeldes wird Longitudinalmagnetisierung genannt. Da das magnetische Kernmoment und der Kernspin beim ^1H Kern parallel zueinander sind, führt die Ausrichtung des magnetischen Kernmoments auch zu einer entsprechenden Ausrichtung des Kernspins, was, analog zum mechanischen Kreisel, zu einer Präzession des Kernspins (und damit auch des magnetischen Kernmoments) um die Richtung des äußeren Magnetfeldes führt. Die Präzessionsfrequenz ω_L

$$\omega_L = \gamma B_0, \quad (2.2)$$

wird dabei als Larmorfrequenz bezeichnet. Dabei ist B_0 die magnetische Flussdichte des äußeren Magnetfeldes. Für klinische Magnetresonanztomographen mit ihren magnetischen Flussdichten von 1 bis maximal 7 T und dem oben angegebenen gyromagnetischen Verhältnis von Wasserstoff ^1H ergeben sich Larmorfrequenzen zwischen 42 und 298 MHz. Durch einen geeignet polarisierten, resonanten Puls elektromagnetischer Strahlung, kann die resultierende makroskopische Magnetisierung gekippt werden. Um Resonanz zu erzielen, muss die Frequenz des eingestrahnten Pulses der Larmorfrequenz entsprechen. D.h. die eingestrahnten Pulse müssen Radiowellen aus dem Frequenzbereich der Ultrakurzwelle* sein. Man kann die resultierende makroskopische Magnetisierung um definierte Winkel kippen. Die Größe des Kipp-Winkels ist proportional zur Dauer und zur magnetischen Flussdichte des eingestrahnten Radiofrequenzpulses.

Das Kippen der resultierenden makroskopischen Magnetisierung durch einen resonanten Radiofrequenzpuls führt zu einer resultierenden Transversalmagnetisierung, die senkrecht zum äußeren Magnetfeld verläuft und mit der Larmorfrequenz rotiert. Die rotierende

*Unter Ultrakurzwelle versteht man in der Funktechnik den Frequenzbereich von 30 MHz bis 300 MHz [91]. Davon zu unterscheiden ist der Ultrakurzwellenrundfunk, der lediglich den Frequenzbereich von 87.5 MHz bis 108 MHz umfasst.

Transversalmagnetisierung induziert ein entsprechend oszillierendes Magnetfeld, welches das Messsignal der MRT darstellt. Es wird von einer Empfängerspule detektiert, in der eine Wechselspannung mit der Larmorfrequenz induziert wird.

Nachdem der Puls abgeschaltet ist, nimmt die Transversalmagnetisierung kontinuierlich ab und die Logitudinalmagnetisierung wieder zu. Dies wird als Relaxation bezeichnet. Für die Relaxation sind lokale Fluktuationen der inter- und intramolekularen Magnetfelder verantwortlich. Die Magnetfeldfluktuationen rühren von der thermischen Bewegung der Moleküle her und führen über Wechselwirkungen mit den magnetischen Kernmomenten zur Relaxation. Nun unterscheidet man zwei Arten von Relaxation: die Longitudinal-Relaxation und die Transversal-Relaxation. Um die Unterschiede dieser beiden Relaxationsarten zu verstehen, betrachte man die lokal fluktuierenden Magnetfelder in zwei Komponenten zerlegt: eine Komponente in Richtung des Feldes B_0 und eine senkrecht dazu (hier soll diese Richtung als B_1 -Richtung) bezeichnet werden. Ferner lässt sich das zeitlich fluktuierende Magnetfeld an einem Kernort mittels Fourieranalyse in seine Frequenzanteile aufschlüsseln, was zu einer spektralen Dichteverteilung führt, welche die Intensitätsverteilung der einzelnen Frequenzanteile beschreibt. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang, wie hoch der Wert der spektralen Dichteverteilung für die Larmorfrequenz ist. Je höher der Wert der spektralen Dichteverteilung für die Larmorfrequenz (und damit je höher die Wahrscheinlichkeit, dass die Resonanzbedingung erfüllt ist), desto wahrscheinlicher sind Übergänge zwischen Energieniveaus von Kernspins.

Die Longitudinal-Relaxation basiert auf dieser resonanten Wechselwirkung zwischen der B_1 -Komponente des lokal fluktuierenden Magnetfelds und dem magnetischen Kernmoment eines ^1H -Kerns. Aufgrund dieser Wechselwirkung können Übergänge zwischen Energieniveaus der ^1H -Kernspins stattfinden. Der energetisch günstigste Zustand ist derjenige, bei dem die magnetischen Kernmomente parallel zu B_0 orientiert sind und in diesen Zustand gehen mit der Zeit immer mehr Kerne über. Die Verringerung der Transversalmagnetisierung ist also zum Teil auf diese Longitudinal-Relaxation zurückzuführen, bei der durch Übergänge zwischen Kernspin-Energieniveaus letztlich die Longitudinalmagnetisierung wieder zunimmt. Diese Erholung der Longitudinalmagnetisierung nach dem Einstrahlen eines resonanten Radiopulses wird durch einen monoexponentiellen Verlauf mit der Zeitkonstante T_1 beschrieben.

Die T_1 -Zeit ist gewebespezifisch und hängt von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ab. Die Werte von T_1 bei typischen magnetischen Flussdichten medizinischer Magnetresonanztomographen (1 bis 3 T) reichen von 100 ms in Fett über 500 bis 900 ms in Körpergeweben bis hin zu einigen Sekunden in Gebieten mit hohem Wasseranteil (Körperflüssigkeiten) [92]. Die im Rahmen der Longitudinal-Relaxation stattfindenden Übergänge ändern auch die Phase der Larmopräzession der magnetischen Kernmomente. Es kommt auf diese Weise zu einem zunehmenden Verlust der Phasenkohärenz und somit zur Verringerung der resultierenden Transversalmagnetisierung. Damit haben die oben beschriebenen resonanten Wechselwirkungen, zwischen der B_1 -Komponente der fluktuierenden Magnetfelder und der magnetischen Kernmomente, auch einen Anteil an der Transversal-Relaxation.

Zur Transversal-Relaxation tragen somit sowohl die B_1 als auch die B_0 -Komponente der Magnetfeldfluktuationen bei. Die B_0 -Komponente der Magnetfeldfluktuationen mo-

dulieren das eigentliche B_0 -Feld. Die daraus resultierenden Unterschiede in den lokalen magnetischen Flussdichten führen zu lokal unterschiedlichen Larmorfrequenzen. Aufgrund der statistischen Natur dieser Fluktuationen wird die Phasenkohärenz der präzessierenden magnetischen Momente zunehmend vermindert. Der Prozess der Transversal-Relaxation wird durch einen monoexponentiellen Abfall mit der Zeitkonstante T_2 beschrieben.

In der Praxis gibt es noch zwei weitere Faktoren, welche Einfluss auf die Dephasierung der Transversalkomponenten der Spins haben: nämlich Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes und Suszeptibilitätseffekte. Obwohl technisch große Anstrengungen unternommen werden, um das äußere Magnetfeld so homogen wie möglich zu machen, haben die realisierten Magnetfelder Inhomogenitäten, die sich deutlich auswirken und die Dephasierung weiter beschleunigen. Suszeptibilitätseffekte rühren daher, dass verschiedene Gewebe verschieden stark magnetisierbar sind. Vor allem in Bereichen, in denen Gewebe mit unterschiedlichen Magnetisierbarkeiten aufeinandertreffen wird das äußere (eigentlich homogene) Magnetfeld verzerrt und damit inhomogen. Auch diese Inhomogenitäten führen zu einer Verstärkung der Dephasierung. Alle diese Effekte zusammenfassend beschreibt man die Dephasierung mit einer weiteren Zeitkonstanten, die mit T_2^* bezeichnet wird. Sie berücksichtigt den Einfluss der Magnetfeldfluktuationen, der Feldinhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes und der Suszeptibilitätseffekte auf die Abnahme der Transversalmagnetisierung. Damit gilt $T_2 > T_2^*$. Die Werte von T_2 bei typischen magnetischen Flussdichten medizinischer Magnetresonanztomographen (1 bis 3 T) reichen von ca. 60 ms in Fett bzw. Muskel bis 250 ms in Blut bzw. Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit [92], während die T_2^* -Zeiten in den meisten Körpergeweben etwa 20 bis 70 ms betragen [92].

Da Protonen einen Spin von $1/2$ besitzen, bilden sich im äußeren Magnetfeld zwei Kern-Zeeman-Niveaus mit einer Energiedifferenz $\Delta E = \gamma \hbar B_0$ aus. Bei Raumtemperatur sind die beiden Kern-Zeeman-Niveaus leicht unterschiedlich besetzt. Das niedrigere Kern-Zeeman-Niveau ist etwas stärker besetzt als das höhere. Die Unterschied in den Besetzungszahlen folgt einer Boltzmannverteilung. Bei Raumtemperatur und einer magnetischen Flussdichte von 1.5 T beträgt der relative Überschuss an Kernen im tieferen Kern-Zeeman-Niveau rund 10 ppm. D.h. auf 10^6 Kerne im höheren Zeeman-Niveau kommen 1000010 Kerne im unteren. Das es trotz dieses geringen Unterschieds in den Besetzungszahlen zu messbaren resultierenden Magnetisierungen kommt, liegt an der hohen Dichte der Wasserstoffkernspins in Körper. Die MRT misst in der klinischen Praxis mit einer Auflösung von etwa 1 mm^3 . In einem solchen Volumen befinden sich etwa 10^{19} Protonen, so dass also rund 10^{14} Kerne zur Anregung durch einen Radiopuls zur Verfügung stehen.

Nach dieser kurzen Einführung soll im folgenden Abschnitt genauer auf die Sequenz von Radiopulsen eingegangen werden, welche in der tierexperimentellen Arbeit verwendet wurde.

2.2.1 Verwendete MRT-Sequenz

Für die MRT Bildgebung wurden und werden eine ganze Reihe sogenannter Pulssequenzen* entwickelt. Damit sind Sequenzen von Radiopulsen gemeint, deren Typ, Dauer und Abfolge der entsprechenden Untersuchung angepasst werden und in Verbindung mit entsprechend geschalteten magnetischen Gradientenfeldern die MR-Bilder liefern. Bei den tierexperimentellen Messungen der relativen Blut- und relativen interstitiellen Volumina via MRT wurde eine 2D T_1 gewichtete inversionspräparierte Gradienten-Echo-Sequenz benutzt. Die Bezeichnung 2D weist darauf hin, dass es sich um eine zweidimensionale Messung handelt. Dies ist nicht im mathematisch exakten Sinne zu verstehen, da MRT-Messungen immer nur Signale aus einer Körperschicht mit endlicher Dicke berücksichtigen. Was mit 2D eigentlich gesagt werden soll ist, dass nur eine Schicht gemessen wird. In der hier verwendeten Sequenz betrug die Schichtdicke 2 mm. T_1 -gewichtet bedeutet, dass der Kontrast auf den MRT-Bildern hauptsächlich durch Unterschiede in den T_1 -Zeiten der Gewebestrukturen bestimmt wird. Die Begriffe *inversionspräparierte Gradienten-Echo-Sequenz* werden weiter unten erläutert. Hier soll zunächst nur angemerkt werden, dass es sich bei Gradienten-Echo-Sequenzen um eine Klasse von Pulssequenzen handelt, die sich durch ihre Schnelligkeit auszeichnen und Bildaufnahmezeiten im Sekundenbereich erlauben. Eine hinreichende Schnelligkeit ist in diesem Falle nötig, um den zeitlichen Verlauf der Anflutung von Kontrastmittel verfolgen zu können. Dabei ist stets ein Kompromiss zwischen Schnelligkeit (also zeitlicher Auflösung) und räumlicher Auflösung zu schließen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine zeitliche Auflösung von 1.6 Bildern pro Sekunde und eine räumliche Auflösung von $0.6 \text{ mm} \times 0.6 \text{ mm}$ gewählt. Diese Wahl verbindet eine räumliche Auflösung im Submillimeterbereich mit einer hinreichenden zeitlichen Auflösung für die Anflutungsdynamik des KM, wie in Abbildung 2.6 exemplarisch gezeigt. Die verwendete Gradienten-Echo-Sequenz wird vom Konstrukteur des benutzten Magnetresonanztomographs (Siemens) als IR-FLASH Sequenz bezeichnet. Dabei steht IR-FLASH für *Inversion Recovery Fast Low Angle Shot*. Dabei deutet *Inversion Recovery* an, dass es sich um eine Sequenz mit Inversionspräparation handelt (dazu weiter unten mehr). *Fast* unterstreicht, dass es sich um eine schnelle Sequenz handelt. *Low Angle Shot* bedeutet, dass die Anregungspulse (*Shots*), welche die Longitudinalmagnetisierung kippen, dies nur um einen kleinen Winkel (typischerweise 5° bis 30°) tun. Die Bilder die mit dieser Sequenz gemacht wurden hatten ein Gesichtsfeld von $80 \text{ mm} \times 80 \text{ mm}$ bei einer Auflösung von 128×128 Bildpunkten. Entsprechend hatten die Voxel* eine Abmessung von $0.6 \text{ mm} \times 0.6 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$. Die Voxelgröße von 2 mm wurde nicht kleiner gewählt, da sich sonst das Signal zu Rausch Verhältnis übermäßig verschlechterte.

Bevor die verwendete IR-FLASH Sequenz genauer beschrieben wird, soll zunächst das prinzipielle Vorgehen erläutert werden, wie aus einer Pulssequenz ein Schichtbild erzeugt wird. Um unter Ausnutzung der magnetischen Kernresonanz zu einem Bild zu kommen, muss aus dem Messsignal die örtliche Herkunft einzelner Signalanteile bestimmt werden.

*Pulssequenzen werden auch kürzer als *MRT-Sequenzen* oder einfach nur *Sequenzen* bezeichnet

*Ein Voxel ist das dreidimensionale Analogon zu einem Pixel, also das kleinste Volumenelement bei einer gegebenen Auflösung.

Das Messsignal ist die von der resultierenden Transversalmagnetisierung in einer Spule induzierte Spannung. Dabei setzt sich die resultierende Transversalmagnetisierung aus den verschiedenen Transversalmagnetisierungen im gesamten Untersuchungsgebiet zusammen. Durch eine MRT-Sequenz wird das Messsignal derart beeinflusst, dass aus ihm Informationen über die räumliche Herkunft einzelner Signalanteile extrahiert werden können. Diese Aufprägung von Ortsinformationen auf das Messsignal durch die Sequenz wird auch als Ortskodierung bezeichnet.

Zur Ortskodierung werden magnetische Gradientenfelder verwendet. Magnetresonanztomographen sind deshalb mit sogenannten Gradientenspulen ausgestattet, um das statische und homogene Magnetfeld B_0 mit magnetischen Gradientenfeldern in drei Raumrichtungen zu überlagern. Dabei werden hier nur zeitlich konstante, lineare Gradienten betrachtet. Ferner beschränken sich die folgenden Betrachtungen auf die hier verwendete 2D Sequenz, einer Sequenz also, die nur eine Schicht berücksichtigt. Bei der Ortskodierung einer solchen 2D Sequenz soll zunächst nur die interessierende Schicht mit einem resonanten Radiopuls angeregt werden. Dazu wird in Richtung des B_0 -Feldes ein Gradient erzeugt. Dies hat zur Folge, dass sich die Larmorfrequenzen entlang der Richtung des Gradienten ändern. Entsprechend dem Gradientenverlauf kann durch die Einstrahlung eines Radiopulses gegebener Frequenz nur in einer entsprechenden Schicht eine resonante Wechselwirkung mit den magnetischen Kernmomenten erfolgen und damit nur dort eine resultierende Transversalmagnetisierung erzeugt werden, die zu einem Signal führt. Dieser erste Schritt in der Ortskodierung wird auch Schichtselektion genannt. Die Schichtdicke wird durch die Steilheit des Gradienten und die Frequenzbreite des eingestrahlten Radiopulses bestimmt. Ein steilerer Gradient führt zu einer dünneren Anregungsschicht. Ausserdem haben längere Radiopulse eine engere Frequenzbreite als kürzere Pulse (in diesem Zusammenhang wird diese auch als Anregungsbreite bezeichnet) und regen so eine dünnere Schicht an. Umgekehrt haben kürzere Radiopulse eine größere Anregungsbreite und regen damit entsprechend dickere Schichten an. Im Anschluss an das Abschalten des Gradienten zur Schichtselektion, wird wieder ein Gradient in B_0 -Richtung geschaltet, allerdings mit inverser Polarisation zum Schichtselektionsgradienten. Dieser invers polarisierter Gradient führt zu einer Rephasierung der durch die Schichtselektion dephasierten magnetischen Momente. Dies ist nötig, da bei der Schaltung des Schichtselektionsgradienten die Larmor-Frequenz lokal variiert und damit auch die lokalen Präzessionsfrequenzen der magnetischen Momente. Es kommt somit zu Phasenverschiebungen entlang des Gradienten. Durch die Schaltung des inversen Gradienten nach der Schichtselektion kommt es zu einer Rephasierung mit dem Ergebnis, dass die magnetischen Momente der ^1H Kerne in der selektierten Schicht mit gleicher Larmor-Frequenz und gleicher Phase präzessieren.

Nun müssen in der angeregten Schicht weitere Ortskodierungen vorgenommen werden. Diese basieren darauf, dass die Schaltung von Gradienten entlang zweier orthogonaler Raumachsen innerhalb der selektierten Schicht die Larmor-Frequenz ortsabhängig über definierte Zeiträume verändern. Diese beiden Ortskodierungen innerhalb der angeregten Schicht werden als Phasen- und Frequenzkodierung bezeichnet. Zunächst soll auf die Phasenkodierung eingegangen werden und anschließend auf die Frequenzkodierung.

Bei der Phasenkodierung wird entlang einer Raumachse (die hier als y -Achse bezeich-

net werden soll) ein Gradient geschaltet. Dadurch ändert sich lokal entlang des Gradienten die Larmor-Frequenz und damit auch die Phase, mit der die magnetischen Momente präzessieren. Nach dem Abschalten des Phasenkodiergradienten präzessieren die magnetischen Momente in der selektierten Schicht wieder alle mit derselben Larmor-Frequenz allerdings bleibt der Unterschied in den Phasen erhalten. Daher rührt auch die Bezeichnung *Phasenkodierung*, da durch die Anwendung des entsprechenden Gradienten die y-Koordinate eines Signalanteils über seine Phase kodiert ist. Aus einer einzigen Phasenkodierung läßt sich allerdings nicht auf die y-Koordinate von Signalanteilen zurückrechnen. Dies wird aber dann möglich wenn es mehrere Phasenkodierung gibt. D.h. zur Aufnahme eines MR-Bildes muss der Phasenkodierschritt wiederholt angewendet werden. Aus unterschiedlichen Phasenrelationen können über Fouriertransformation die y-Koordinaten der einzelnen Signalanteile bestimmt werden. Praktisch wird die Änderung der Phasenrelation derart realisiert, dass zunächst ein Phasenkodiergradient gegebener Steilheit geschaltet wird. Dann wird das Messsignal ausgelesen (dies erfolgt während der Frequenzkodierung, zu der gleich mehr gesagt wird). Anschliessend wird wieder ein Phasenkodiergradient geschaltet, der aber etwas weniger steil ist, dann folgt wieder das Auslesen des Messsignals. So wird der Phasenkodiergradient bei jeder weiteren Phasenkodierung flacher, schließlich null und anschließend in gleichen Stufen wieder steiler, allerdings dann mit umgekehrter Polarität. Erst wenn der Phasenkodiergradient die ursprüngliche Steilheit erreicht hat (allerdings bei umgekehrter Polarität), ist die Datenaufnahme für ein MRT-Bild abgeschlossen. Die Anzahl der Phasenkodierungen, die man für ein Bild durchführt entspricht der Anzahl der Pixel in y-Richtung des MRT-Bildes. Im Fall der hier interessierenden IR-FLASH Sequenz wurden 128 Phasenkodierungen pro Bild durchgeführt. Entsprechend haben die MRT-Bilder in y-Richtung eine Auflösung von 128 Pixel. Je höher die Anzahl der Phasenkodierschritte, desto höher ist auch die Auflösung in y-Richtung. Allerdings wächst mit der Anzahl der Phasenkodierschritte auch die Messzeit für ein Bild, da jede zusätzliche Phasenkodierung und der anschliessende Ausleseprozess der Messdaten (für die Dauer des geschalteten Frequenzkodiergradienten) zusätzlich Zeit in Anspruch nehmen.

Nachdem die Phasenkodierung durchgeführt ist, folgt der letzte Schritt der Ortskodierung: die Frequenzkodierung. Bei ihr wird (analog zur Phasenkodierung) entlang einer Raumachse (die hier als x-Achse bezeichnet werden soll und orthogonal zur y-Achse liegt) ein Gradient geschaltet. Dadurch präzessieren die magnetischen Momente an jedem Raumpunkt entlang dieser Frequenzkodierachse entsprechend den lokal unterschiedlichen Larmor-Frequenzen. Während der Frequenzkodiergradient geschaltet ist, wird das Messsignal, also die von der präzessierenden resultierenden Transversalmagnetisierung in der Messspule induzierte Wechselspannung, in äquidistanten Zeitabständen abgetastet. D.h. während der Frequenzkodiergradient geschaltet ist, findet das Auslesen des eigentlichen Messsignals statt. Nun werden entlang des Frequenzkodiergradienten die Phasen der präzessierenden magnetischen Momente variieren. Um dem entgegenzuwirken, wird zunächst entlang der x-Achse ein zum Frequenzkodiergradienten invers polarisierter Gradient geschaltet. Dieser führt zu einer Dephasierung der magnetischen Momente. Anschließend wird der Frequenzkodiergradient geschaltet, der wieder zu einer Rephasierung führt. Der Vorgradient und der Frequenzkodiergradient sind dabei zeitlich so aufeinander abge-

stimmt, dass die Rephasierung zu einem maximalen Signal (einem sogenannten Echo) in der Mitte des Ausleseprozesses führt. Dort liegen dann auch dieselben Phasenbeziehungen vor, wie sie durch die Phasenkodierung präpariert wurden.

Das Prinzip zur Datenerfassung eines MRT-Bildes gemäß der hier interessierenden IR-FLASH Sequenz läuft also nach folgendem Schema ab: erst Schichtselektion, dann Phasenkodierung, dann Frequenzkodierung (mit gleichzeitiger Signalmessung), dann Phasenkodierung (mit verändertem Phasenkodiergradienten), dann Frequenzkodierung, usw. bis nach dem 128ten mal Phasen- und Frequenzkodierung alle Daten für ein Bild eingelesen sind. Aus dem so gewonnenen Signal-Zeit-Verlauf wird mittels 2D Fouriertransformation die örtliche Herkunft von Signalanteilen (i.e. Anteile der resultierenden Transversalmagnetisierung) bestimmt.

Jetzt soll der Ablauf der Sequenz noch etwas genauer nachvollzogen werden. Zu Beginn der Sequenz wird zunächst ein Radiopuls eingestrahlt, der die Longitudinalmagnetisierung um 180° kippt (vgl. Abbildung 2.1 (a)). Da somit die Longitudinalmagnetisierung invertiert wird, spricht man auch von einem Inversionspuls oder einer Inversionspräparation. Diese Inversion ist vor allem wichtig für die Bestimmung des Blutvolumens, wie gleich genauer erläutert werden wird. Die so invertierte Longitudinalmagnetisierung beginnt sich nun entsprechend der T_1 -Zeit zu relaxieren (daher die Bezeichnung *Inversion Recovery* in der Abkürzung IR-FLASH). Nach 30 ms folgt der Einsatz des Schichtselektionsgradienten und eines Radiopulses, welcher in der selektierten Schicht die teilweise relaxierte Longitudinalmagnetisierung um 15° in Inversionsrichtung zurückkippt. Die dadurch erzeugte Transversalmagnetisierung beginnt nun entsprechend T_2^* zu relaxieren. Während dies geschieht wird gleichzeitig der Phasenkodiergradient und der Vorgradient zum Frequenzkodiergradient geschaltet. Nach etwa 1.2 ms wird der Phasenkodiergradient ab- und der Frequenzkodiergradient eingeschaltet. Durch ihn wird die durch den Vorgradient herbeigeführte Dephasierung teilweise rückgängig gemacht. Die Transversalkomponenten rephasieren wieder und erzeugen nach etwa 1.3 ms eine maximale Signalintensität, das sogenannte (Gradienten)Echo. Die Zeit vom Einstrahlen des 15° Puls bis zum Echo wird Echozeit (TE) genannt und beträgt hier also etwa 2.5 ms. Somit wird der Frequenzkodiergradient insgesamt etwa 4.5 ms nach dem ersten 15° Puls abgeschaltet. Nun folgt der nächste 15° Puls und es beginnt erneut die Phasen- und Frequenzkodierung. Insgesamt werden 128 dieser 15° Pulse in der eben beschriebenen Weise hintereinander gesendet, um die Daten zu sammeln, die für ein Bild benötigt werden (vgl. Abbildung 2.1 (b)). D.h. für die Inversionspräparation und das anschließende Auslesen eines Bildes wird eine Zeit von $30\text{ ms} + 128 \times 4.5\text{ ms} \approx 610\text{ ms}$ benötigt. Danach beginnt der Zyklus von vorn, mit einer erneuten Inversionspräparation. Die Zeitspanne zwischen den Pulssequenzen zur Aquisition der einzelnen Bilder wird Repetitionszeit (TR) genannt. Sie beträgt in diesem Fall also 610 ms. Nun soll die Frage beantwortet werden, warum die Inversionspräparation durchgeführt wurde. Bei der Inversion kehrt die Longitudinalmagnetisierung M_0 ihr Vorzeichen um und man erhält $-M_0$. Die invertierte Longitudinalmagnetisierung beginnt anschließend mit T_1 zu relaxieren, um wieder die ursprüngliche Magnetisierung M_0 zu erreichen. Bei der Relaxation geht die Longitudinalmagnetisierung durch null (vgl. Abbildung 2.1). Bei Rattenblut wird dieser Nulldurchgang etwa 320 ms nach der Inversionspräparation erreicht. Wenn also 320

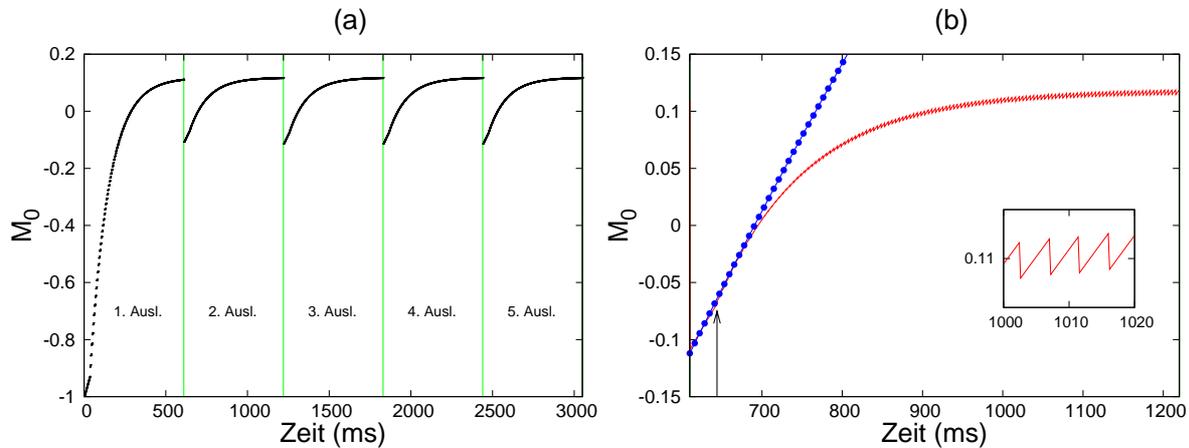


Abbildung 2.1: Idealisierter zeitlicher Verlauf der auf 1 normierten Longitudinalmagnetisierung während der in der experimentellen Arbeit verwendeten IR-FLASH Sequenz. (a): Die ersten fünf Auslesezyklen die jeweils 610 ms dauern. (b): Der zweite Auslesezyklus im Detail. Der Pfeil zeigt den Startpunkt des eigentlichen Auslesens an (30 ms nach Inversionspräparation). Das vergrößerte Feld zeigt den sägezahnförmigen Verlauf, welcher durch die 15° Pulse alle 4.5 ms verursacht wird. Die Linie mit Kreisen zeigt den Verlauf der Relaxation der Longitudinalmagnetisierung, für den Fall, dass keine 15° Auslesepulse eingesetzt würden. Diese Relaxation ist nur durch die T_1 -Zeit bestimmt.

ms nach der Inversion ein 15° Puls eingestrahlt wird, ist das Signal des Rattenbluts null, da keine Longitudinalmagnetisierung vorhanden ist, um in Transversalmagnetisierung und damit in ein Messsignal umgewandelt zu werden. Diese Nullung von Blutsignal wird bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens ausgenutzt (vgl. Abschnitt 2.4). Die Zeit von der Inversionspräparation bis zum Nulldurchgang der Longitudinalmagnetisierung wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet und beträgt hier 320 ms. Durch die 15° Auslesepulse, wird der Relaxationsverlauf der Longitudinalmagnetisierung verlangsamt. Ohne die Auslesepulse würde die Relaxation entsprechend der T_1 -Zeit verlaufen (vgl. Abbildung 2.1 (b)).

Zusammenfassend sei hier festgehalten: Die tierexperimentelle MRT-Messungen der relativen Blutvolumina und relativen interstitiellen Volumina wurden mittels einer T_1 gewichteten inversionspräparierten Gradienten-Echo-Sequenz mit TI 320 ms, TE 2.51 ms, TR 610 ms und einem Kippwinkel von 15° durchgeführt. Das Gesichtfeld der Aufnahmen betrug $80 \text{ mm} \times 80 \text{ mm}$ bei einer Auflösung von 128×128 Bildpunkten. Die Voxelgröße betrug $0.6 \text{ mm} \times 0.6 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$. Der Vollständigkeit halber muss noch erwähnt werden, dass eine zweite Sequenz verwendet wurde, die aber nicht direkt der Bestimmung von Gewebeparametern diente, sondern zur Bestimmung der Lage und Größe der Tumore. Diese Sequenz wurde verwendet, um entsprechende Voxel aus dem Tumor bzw. dem gesunden Gewebe auszuwählen, deren Signal-Zeit-Kurven dann herangezogen wurden, um die Gewebeparameter v_e , v_b und PS zu bestimmen. Diese Sequenz war eine T_2 gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit

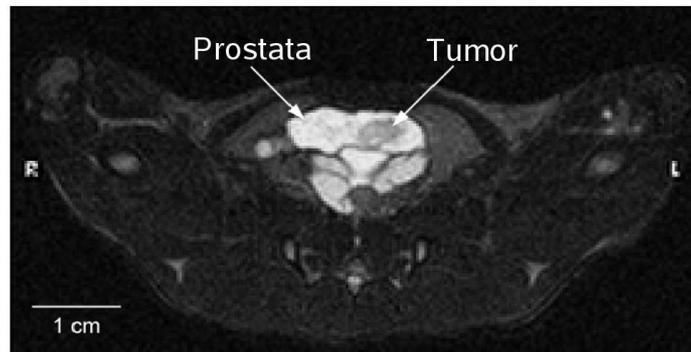


Abbildung 2.2: MRT-Bild einer Ratte wie es die T₂-gewichtete Sequenz lieferte. Sowohl der gesunde Prostatalappen, als auch der Tumor lassen sich deutlich vom umgebenden Gewebe abgrenzen. Aus [5].

TE 82 ms und TR 4210 ms. Das Gesichtsfeld der Aufnahmen betrug 80 mm×80 mm bei einer Auflösung von 192×192 Bildpunkten. Die Voxelgröße betrug 0.41 mm×0.41 mm×1 mm. Auf den Bildern dieser Sequenz ist der Tumor als hypointenses Gebiet zu erkennen (vgl. Abbildung 2.2). Bei diesen Aufnahmen wurde kein Kontrastmittel verwendet. Bei der Untersuchung der Tiere wurde also zunächst die T₂ gewichtete Sequenz benutzt, um die Prostata und den Tumor darin zu lokalisieren. Anschließend wurden sowohl Voxel aus dem gesunden Gewebe, wie auch aus dem Tumor gewählt und die Messungen mit der T₁ gewichteten Sequenz durchgeführt. Erst zur Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens und anschließend zur Bestimmung des relativen Blutvolumens. Für diese zwei Messungen wurden zwei Kontrastmittel verwendet, die im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden.

2.2.2 Verwendete Kontrastmittel

Der Kontrast in den MRT-Bildern wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Zu ihnen gehören insbesondere gewebespezifische Faktoren wie T₁-Zeit, T₂-Zeit oder Spindichte. Die hier verwendeten Kontrastmittel (KM) wirken grundsätzlich dadurch, dass sie die T₁-Zeit an ihrem Aufenthaltsort verkürzen. Dies ist eine Folge der magnetischen Wechselwirkung zwischen den magnetischen Momenten von Wasserstoffprotonen und denen von ungepaarten Elektronen in den Atomen der KM. Das an den Elektronenspin gekoppelte magnetische Moment ist rund 650 mal stärker als das magnetische Moment, welches zum Spin eines Protons (d.h. zum Kernspin eines ¹H Wasserstoffkerns) gehört. Zur Beeinflussung von Relaxationszeiten sind also solche Verbindungen besonders geeignet, welche Atome mit möglichst vielen ungepaarten Elektronen aufweisen. Sie führen zu zusätzlichen magnetischen Fluktuationen, welche die Relaxationsprozesse beschleunigen und so u.a. die T₁-Zeit verkürzen. Atome mit ungepaarten Elektronen findet man unter den Übergangsmetallen (z.B. Eisen oder Mangan mit jeweils fünf ungepaarten Elektronen) und unter den seltenen Erden (Lanthaniden). Unter den Lanthaniden ist vor allem Gadolinium mit seinen sieben

ungepaarten Elektronen besonders weit als MR-Kontrastmittel verbreitet.

Als Maß für die Wirksamkeit eines KM bei der Verkürzung der T_1 - und T_2 -Zeit, wird die sogenannte Relaxivität verwendet. Sie beruht darauf, dass die Kehrwerte $1/T_1$ und $1/T_2$ linear mit der Kontrastmittelkonzentration zunehmen. Die Steigung der Geraden entspricht der Relaxivität.

Durch den Einsatz von KM wird im vorliegenden Fall also die T_1 -Zeit verkürzt. In Kombination mit einer geeigneten Sequenz hat diese Verkürzung zur Folge, dass aufgrund der schnellen Longitudinalrelaxation zu einem gegebenen Zeitpunkt eine stärkere Longitudinalmagnetisierung herrscht. Diese kann anschließend in eine entsprechend stärkere Transversalmagnetisierung und damit in ein entsprechend stärkeres Signal umgesetzt werden, als im nativen Fall (also ohne KM). Das Prinzip nach dem diese Signalverstärkung durch KM funktioniert ist schematisch in Abbildung 2.3 gezeigt. Man erkennt, dass zum effektiven Einsatz eines KM auch die Sequenz wichtig ist. Für den Fall der hier verwendeten IR-FLASH Sequenz kann je nachdem wann der Anregungspuls eingetrahlt wird, der Einsatz von Gd-DTPA den Kontrast verringern, vergrößern oder sogar gleich lassen. Die IR-FLASH Sequenzparameter sind so gewählt, dass der Einsatz von KM zu einer Signal- und damit Kontrastvergrößerung führt.

In den tierexperimentellen Untersuchungen wurden zwei KM verwendet, die zu unterschiedlichen Substanzgruppen gehören. Zum einen VSOP C-184 und zum anderen Gadodiamid. VSOP C-184 beruht auf superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln und wurde bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens verwendet. Gadodiamid, welches auf dem Lanthanid Gadolinium beruht wurde bei der Bestimmung des interstitiellen Volumens verwendet. Gadodiamid wird auch als Gd-DTPA-BMA abgekürzt.

Sowohl VSOP C-184 und Gd-DTPA-BMA bestehen aus nach außen elektrisch neutralen Molekülen, die in wässriger Lösung, unter Bildung von Wasserstoffbrücken, eine Hülle von Wassermolekülen um sich herum ausbilden, eine sogenannte Hydrathülle. Eine Hydrathülle vergrößert die effektive räumliche Ausdehnung des Moleküls. Der so vergrößerte effektive Durchmesser wird auch hydrodynamischer Durchmesser genannt.

VSOP C-184

Die Bezeichnung VSOP C-184 steht für *Very small Superparamagnetic iron Oxide Particles*. Die 184 zeigt an, dass es sich um die 184. Variante handelt, die innerhalb des Optimierungsprozesses hergestellt worden ist. Dabei stellt die Variante 184 den besten Kompromiss zwischen paramagnetischen Eigenschaften und Verträglichkeit dar [93]. VSOP C-184 besteht aus einem Eisenoxidkern mit einem Durchmesser von ca. 4 nm, der von einer Zitrathülle stabilisiert wird [94] (daher VSOP C, dass C steht für *citrate*). Die Stabilisierung ist notwendig, um die Aggregation der Partikel untereinander und Anlagerung an Zellen zu verhindern. In wässriger Lösung hat VSOP C-184 einen hydrodynamischen Durchmesser ca. 9 nm [94]. Die Relaxivitäten betragen bei 60 MHz (1.41 Tesla) und 40°C in demineralisiertem Wasser: $R_1 = 13.97 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ und $R_2 = 33.45 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ [5]. VSOP C-184 ist ein experimentelles Kontrastmittel und ist noch nicht für den Einsatz beim

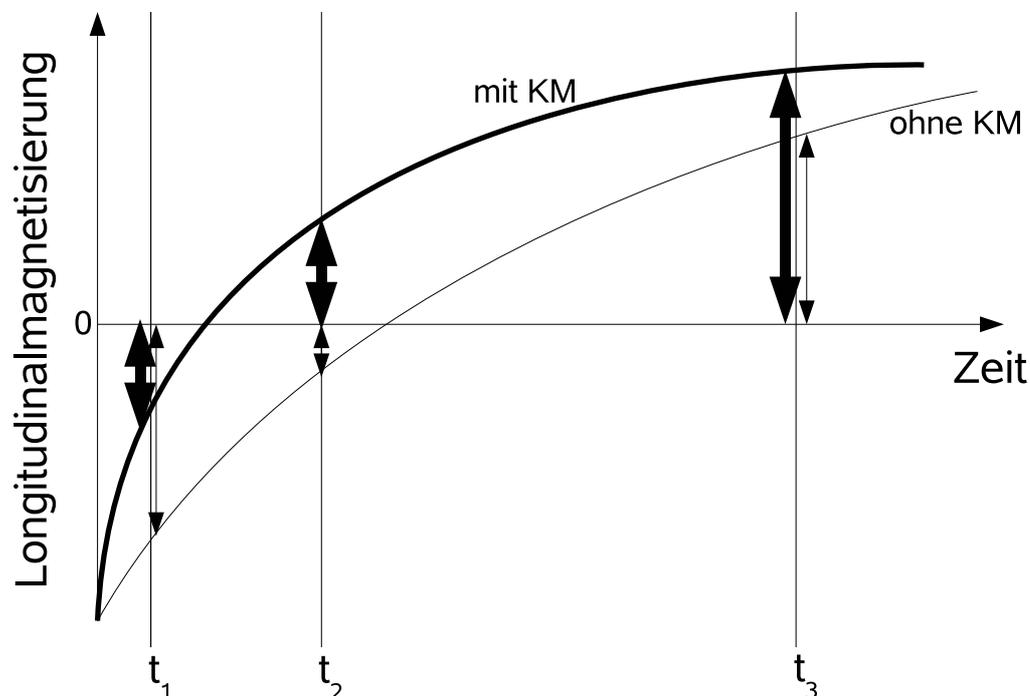


Abbildung 2.3: Die beiden Kurven zeigen schematisch den Einfluss der hier interessierenden KM (VSOP bzw. Gd-DTPA) auf die Longitudinalrelaxation nach der Inversionspräparation durch die verwendete IR-FLASH Sequenz. Die dick gezeichnete Kurve stellt den Relaxationsverlauf unter Einsatz von KM und die dünnlinige den Relaxationsverlauf ohne KM dar. Die Longitudinalmagnetisierung beginnt bei negativen Werten, da die verwendete IR-FLASH Sequenz eine Inversionspräparation durchführt (vgl. Abschnitt 2.2.1). Die dick gezeichneten Doppelpfeile zeigen die Größe der (unter Einsatz von KM) am jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Longitudinalmagnetisierung an. Analog stellen die dünnen Doppelpfeile die Longitudinalmagnetisierung am jeweiligen Zeitpunkt dar, falls kein KM verwendet wird. Je größer die Longitudinalmagnetisierung, desto größer auch das Messsignal (da dem Anregungspuls der verwendeten IR-FLASH Sequenz mehr Longitudinalmagnetisierung zur Verfügung steht, die in Transversalmagnetisierung umgewandelt werden kann). Würde der Anregungspuls zur Zeit t_1 eingestrahlt, würde der Einsatz von KM das Messsignal (im Vergleich zum nativen Fall) verringern. Ein Anregungspuls zum Zeitpunkt t_2 würde dagegen, unter Einsatz von KM, zu einem höheren Messsignal und damit zu einem stärkeren Kontrast führen. Auch zum Zeitpunkt t_3 würde das KM eine Erhöhung des Kontrastes liefern, allerdings wäre die Zunahme an Kontrast im Vergleich zum nativen Fall relativ gering.

Menschen zugelassen. Es wurde allerdings bereits eine Phase-I-Studie* an 18 gesunden Testpersonen durchgeführt [95]. Dabei wurden Dosen von 0.015, 0.045 und 0.075 mmol Fe/kg Körpergewicht appliziert. Bei den hier interessierenden Tierexperimenten wurde eine Dosis von 0.03 mmol Eisen pro kg Körpergewicht verwendet. VSOP C-184 wurde zur

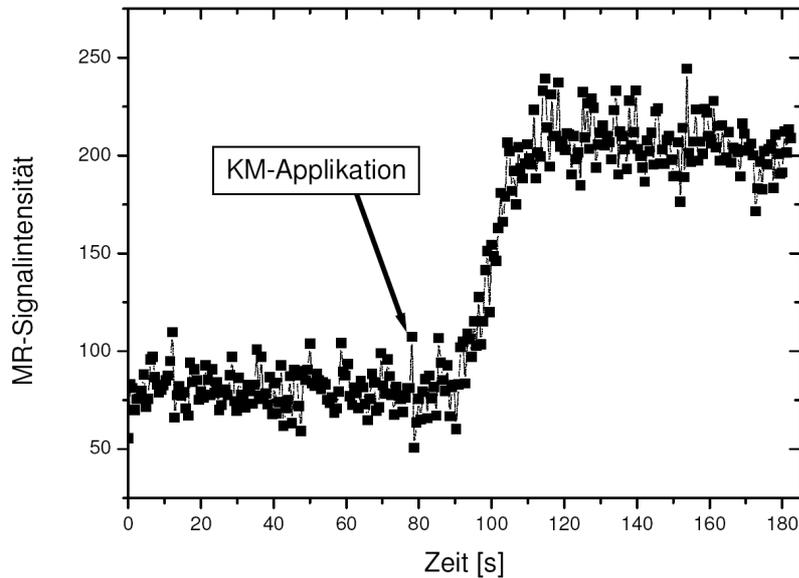


Abbildung 2.4: Zeitverlauf der normierten Signalintensität eines Voxels innerhalb eines Astes der inneren Beckenarterie einer Ratte vor, während und nach der Applikation des Kontrastmittels (KM) VSOP C-184 in einer Dosis von 0.03 mmol Fe/kg für die verwendete IR-FLASH Sequenz. [5].

MR-Bestimmung des relativen Blutvolumens ausgewählt, weil es ein intravasales Kontrastmittel ist [94] (vgl. Abschnitt 2.4). Intravasal bedeutet dabei, dass das Kontrastmittel in den Blutgefäßen verbleibt und nicht in das umgebende Gewebe austritt. Zudem bleibt seine Konzentration zeitlich relativ konstant verglichen mit der MR-Messzeit zu Bestimmung des Blutvolumens. Tierexperimente haben gezeigt, dass die Halbwertszeit von VSOP C-184 im Blut von Ratten 21.3 ± 5.5 Minuten beträgt (bei einer applizierten Dosis von 0.045 mmol Fe/kg) [94]. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen zur Bestimmung des relativen Blutvolumens wurde VSPO in einer Dosierung von 0.03 mmol Fe/kg appliziert und die MR-Messzeit betrug 102.5 Sekunden. Legt man die gemessene Halbwertszeit von 21.3 ± 5.5 Minuten bei einer Dosierung von 0.045 mmol Fe/kg zugrunde, so ist bei einer Dosierung von 0.03 mmol Fe/kg mit einer Halbwertszeit im Bereich von 10 bis 15 Minuten zu rechnen. Verglichen mit der Messzeit von 102.5 Sekunden entspräche dies einer Konzentrationsänderung von 8% bis 20%. Die Änderungen der Signalintensität aufgrund solcher Konzentrationsänderungen gingen praktisch im Rauschen der Messungen unter. Dies wur-

*Bei einer Phase-I-Studie wird eine Substanz zum ersten mal bei Menschen angewendet. Dabei wird vor allem die Verträglichkeit bzgl. Aufnahme, Reaktionen innerhalb des Körpers und Abbau bzw. Ausscheidung untersucht.

de überprüft, indem die Signalintensität einzelner Voxel, welche komplett in einem Ast der inneren Beckenarterie lagen, vor, während und nach der Kontrastmittelgabe gemessen wurden (Abbildung 2.4).

Gd-DTPA-BMA

Die Bezeichnung Gd-DTPA steht für *Gadolinium-Diethyl-Triamine-Pentaacetic Acid*. Im Rahmen der hier interessierenden Experimente wurde die Variante Gd-DTPA-BMA verwendet (BMA steht für *Bis-Methyl-Amide*), die auch als Gadodiamid bezeichnet oder unter dem Handelsnamen Omniscan geführt wird. Die dreifache Ladung von Gd^{3+} wird von den freien negativen Ladungen der umgebenden Carboxylgruppen kompensiert (vgl. Abbildung 2.5). Die Komplexbildung ist nötig, da Gadolinium in freier Form toxisch ist. Gadoliniumkationen wirken kalziumantagonistisch, d.h. sie verringern die Aufnahme von Kalzium in die Körperzellen und reichern sich in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark an. Ferner interferieren sie mit der Blutgerinnung und der Blutbildung und führen bereits ab Dosen von 10-20 μg pro kg Körpergewicht zu schweren Leberschäden [5]. Zum Vergleich: die bei MR-Untersuchungen dem Patienten verabreichten Gd-DTPA Dosen liegen bei etwa 0.2 mmol pro kg Körpergewicht, dies entspricht einer Dosis von 110 μg pro kg Körpergewicht, die also in reiner Form bereits sehr toxisch wäre. Um eine Vergiftung zu vermeiden wird Gadolinium in einem Komplex gebunden (ein solche Komplexverbindung besteht aus einem Zentralatom, welches mit einem oder mehreren Molekülen umgeben ist). Berücksichtigt man die

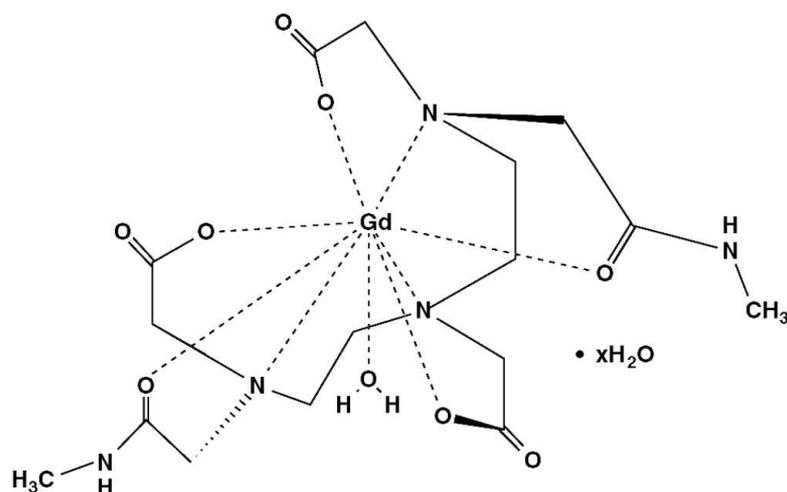


Abbildung 2.5: Die Strukturformel von Gd-DTPA-BMA [96].

Hydrathülle um Gd-DTPA, so liegen die hydrodynamischen Durchmesser bei Werten von 1 bis 1.2 nm [97]. Die Relaxivitäten für Omniscan betragen bei 10 MHz (0.23 Tesla) und 37°C: $R_1 = 4.6 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ und $R_2 = 5.1 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$. In den hier interessierenden Tierex-

perimenten wurde eine Dosierung von 0.2 mmol pro kg Körpergewicht eingesetzt, was den an Menschen eingesetzten Dosen entspricht.

Als nächstes wird die Methode vorgestellt, nach der das relative interstitielle Volumen (v_e) und das relative Blutvolumen (v_b) aus den MRT-Messungen bestimmt wurden. Unter dem relativen interstitiellen Volumen versteht man das anteilige Volumen der Zellzwischenräume am Gesamtvolumen des Gewebes. Analog ist das relative Blutvolumen das anteilige Volumen des Bluts am Gesamtvolumen des Gewebes.

2.3 Bestimmung von v_e

Bei der Bestimmung von v_e wurde ein extravasierendes Kontrastmittel verwendet (Gadodiamid). Extravasierend bedeutet, dass das Kontrastmittel aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe übertritt und sich dort ausbreitet. Die spezifischen Strukturen eines Gewebes beeinflussen diese Kontrastmittelausbreitung, so dass über die Zeit entsprechende Signal-Zeit-Kurven gemessen werden können, in denen Informationen über diese spezifische Struktur enthalten sind. Das extravasierende Kontrastmittel dient dabei der Sondierung des Gewebes.

Unter Einsatz des Kontrastmittels GD-DTPA-BMA, welches die Signalintensität bei der verwendeten IR-FLASH-Sequenz erhöht, lieferten die MR-Messungen Signal-Zeit-Kurven, wie sie beispielhaft in Abbildung 2.6 gezeigt sind. Diese Signal-Zeit-Kurven spiegeln

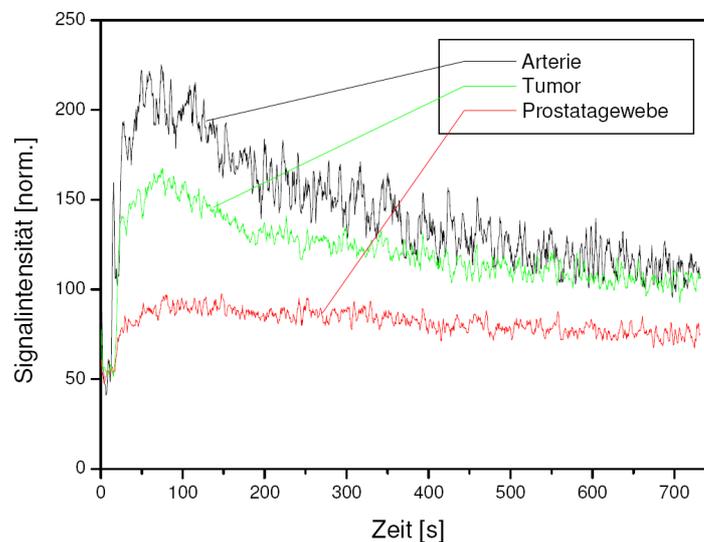


Abbildung 2.6: Gemessener Signal-Zeit-Verläufe für gesundes Prostatagewebe, Tumor und einen Seitenarm der inneren Beckenarterie unter Einsatz des Kontrastmittels Gadodiamid über einen Zeitraum von 12 Minuten. Die Applikation des KM erfolgte 10 Sekunden nach Beginn der Messung. Grafik übernommen aus [5].

den zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelverteilung in den verschiedenen Geweben wieder.

Man erkennt, dass sich die Signal-Zeit-Kurven im Tumor und im gesundem Gewebe deutlich voneinander unterscheiden: Der Kurvenverlauf im Tumor zeigt mehr Ähnlichkeit mit dem Kurvenverlauf in der Arterie. Dies weist darauf hin, dass der Tumor stärker durchblutet ist. Der höhere Volumenanteil an Blutgefäßen im Tumorgewebe führt dazu, dass sein Signal-Zeit-Verlauf stärker durch den Signal-Zeit-Verlauf der Arterie geprägt ist, als der Signal-Zeit-Verlauf des gesunden Gewebes.

An die Signal-Zeit-Kurven des Prostatagewebes und des Tumors wurden Modellkurven angepasst. Einer der Anpassungsparameter war das relative interstitielle Volumen v_e . D.h. v_e von Tumor bzw. gesundem Gewebe wurde durch Anpassung der Modellkurven an die gemessenen Signal-Zeit-Kurven aus Tumor bzw. gesundem Gewebe bestimmt. Den Modellkurven lag das sogenannte permeabilitätslimitierte Toftsmodell zugrunde, dass in Abschnitt 1.3.1 beschrieben ist.

2.4 Bestimmung von v_b

Bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens wurde das intravasale Kontrastmittel VSOP C-184 verwendet, welche bei der verwendeten IR-FLASH-Sequenz die intravasale Signalintensität erhöht. Das Prinzip bei der Bestimmung von v_b beruht auf dem Vergleich der Signalintensitäten vor und nach der Gabe von VSOP C-184, dass bei der verwendeten MRT Sequenz die Signalintensität intravasal erhöhte. Die Differenz der beiden Signale stellt dabei ein Maß für den Anteil des Bluts am Gewebe dar.

Wie eben erwähnt erhöht VSOP bei der verwendeten MRT-Sequenz die gemessenen Signalintensitäten im Vergleich zu nativen (d.h. im natürlichen Zustand, also ohne KM durchgeführten) Messungen. Die native Gesamtsignalintensität eines Voxels im Gewebe sei mit SI_{nat}^{total} bezeichnet. Dabei steht der untere Index *nat* für nativ, also für die Messung ohne KM. Der obere Index *total* soll andeuten, dass SI_{nat}^{total} aus zwei Komponenten zusammengesetzt ist: Das Blut trägt einen Anteil SI_{nat}^b und das Gewebe einen Anteil SI_{nat}^g zur Gesamtsignalintensität bei. Analog werden drei Signalintensitäten SI_{KM}^{total} , SI_{KM}^b and SI_{KM}^g für den Fall einer MRT-Messung unter Verwendung von KM definiert und es gilt:

$$SI_{nat}^{total} = SI_{nat}^b + SI_{nat}^g, \quad SI_{KM}^{total} = SI_{KM}^b + SI_{KM}^g.$$

Als Maß für das relative Blutvolumen in einem Voxel wird hier das Verhältnis von SI_{KM}^b zu SI_{KM}^{vb} verwendet:

$$v_b := \frac{SI_{KM}^b}{SI_{KM}^{vb}}. \quad (2.3)$$

Dabei sei SI_{KM}^{vb} das Signal, welches in einem vollständig mit Blut gefüllten Voxel gemessen würde. Der obere Index *vb* steht dabei für *Vollblut(voxel)*.

Betrachtet man die Differenz der Gesamtsignale mit und ohne KM ergibt sich:

$$\begin{aligned} \Delta SI &:= SI_{KM}^{total} - SI_{nat}^{total} \\ &= SI_{KM}^b + SI_{KM}^g - SI_{nat}^b - SI_{nat}^g. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Diese Gleichung kann für den Fall, dass kein Wasseraustausch stattfindet, vereinfacht werden. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen wurde tatsächlich die Annahme gemacht, dass der Austausch von Wasser zwischen Blut und umgebendem Gewebe einen vernachlässigbaren Einfluss hat*. Dieser Fall soll kurz als kein-Wasseraustausch-Fall bezeichnet werden.

Im kein-Wasseraustausch-Fall ist die Signalintensität im Gewebe ausserhalb der Blutgefäße bei Messungen mit oder ohne KM gleich $SI_{KM}^g = SI_{nat}^g$. Schließlich ändert sich die Signalintensität nur dort, wo KM ist und da ein intravasales KM benutzt wird, ändert sich nur der Signalanteil des Blutes. Die Inversionszeit (TI) der benutzten MRT Sequenz wurde derart gewählt, dass die Signalintensität von Blut ohne KM null beträgt: $SI_{nat}^b = 0$ (vgl. Abschnitt 2.2.1). Wenn man dies berücksichtigt vereinfacht sich Gl. (2.4) zu:

$$\Delta SI = SI_{KM}^b. \quad (2.5)$$

Im Allgemeinen ist SI_{KM}^b nicht direkt messbar. Die Messgröße ist vielmehr ΔSI . Im kein-Wasseraustausch-Fall bei dem zusätzlich durch geeignete Wahl des TI auch $SI_{nat}^b = 0$ sichergestellt ist, gilt $\Delta SI = SI_{KM}^b$. Somit kann in diesem Fall das relative Blutvolumen einfach nach Gl. (2.3) berechnet werden:

$$v_b^{kwa} = \frac{\Delta SI}{SI_{KM}^{vb}} = \frac{SI_{KM}^b}{SI_{KM}^{vb}}. \quad (2.6)$$

Der obere Index *kwa* * soll daran erinnern, dass es sich hierbei um das relative Blutvolumen handelt, dass bei Vernachlässigung von Wasseraustausch gemessen wird.

Bei der Bestimmung von v_b im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchungen wurde der kein-Wasseraustausch-Fall angenommen und TI so gewählt, dass $SI_{nat}^b = 0$ galt. Anschliessend wurde die Signaldifferenzen in mehreren Voxeln vor und nach KM-Applikation gebildet und durch SI_{KM}^{vb} geteilt. Dabei wurde SI_{KM}^{vb} aus einer Blutprobe des jeweiligen Versuchstieres bestimmt [5, 6].

2.5 Resultate der Tierexperimente

Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen wurden statistisch ausgewertet. Es wurde der Wilcoxon-Test für den Vergleich von Medianen durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen Werten zu finden. Zur Beschreibung der Messwerte einer Stichprobe wurden der Median, das erste und das dritte Quartil sowie der Maximal- und Minimalwert verwendet. Eine Stichprobe war dabei die Messung eines Parameters (z.B. relatives Blutvolumen im Tumor) bei allen Versuchstieren mit einem der beiden Bestimmungsverfahren (MRT bzw. Histometrie).

Die Fehler der histometrischen Messung werden hauptsächlich durch Gewebeschrumpfung bei der Aufarbeitung bestimmt. Dabei schrumpft das Gewebe um ca. 20% bis 25%

*In Abschnitt 3.1.2 wird diese zusätzliche Annahme nicht mehr gemacht, um mit dem dann verallgemeinerten Ansatz die experimentellen Ergebnisse besser erklären zu können.

*Dabei steht *kwa* für: kein-Wasser-Austausch

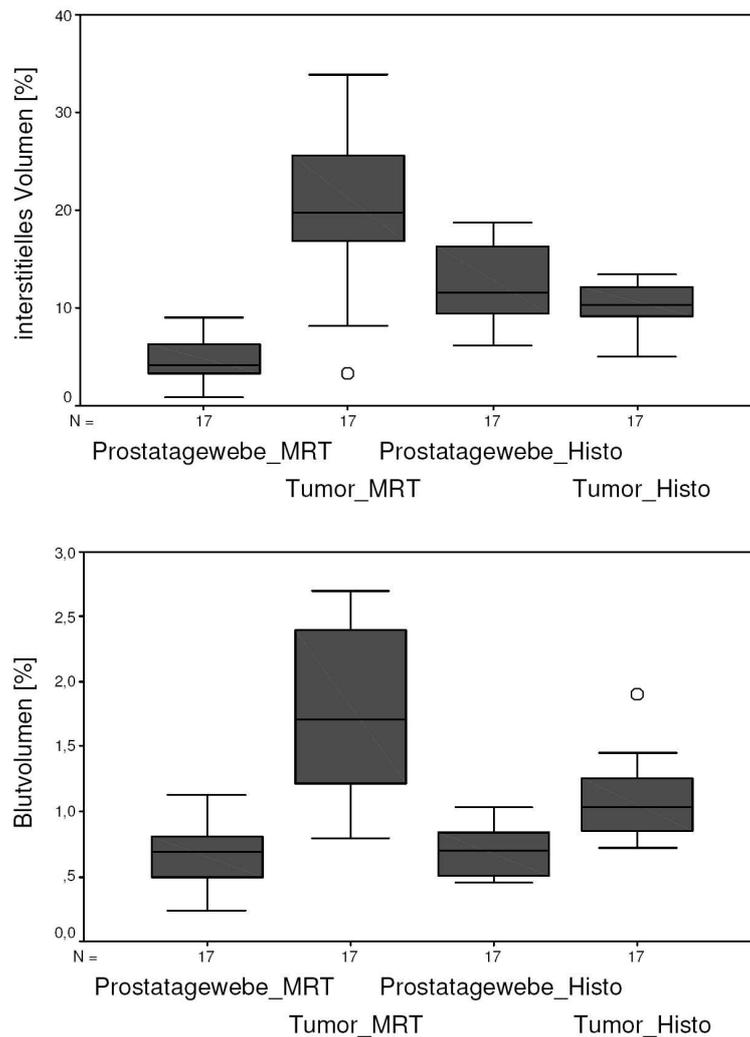


Abbildung 2.7: Boxplots der für die Ergebnisse der Bestimmung des relativen Blut- und interstitiellen Volumens via Histometrie (kurz Histo) und MRT. Die grauen Boxen markieren den Bereich, indem die Hälfte aller gemessenen Werte einer Stichprobe liegen. Die horizontalen, schwarzen Linien, die die grauen Boxen teilen, stellen den Median dar. Die horizontalen Linien über und unter den Boxen, die mit vertikalen Linien mit diesen verbunden sind, zeigen die Maximalwerte an. Die schwarzen Kreise stehen für Ausreisser, die aus der Auswertung herausgenommen wurden. Aus [5].

[5,98,99]. Diese Schrumpfung wurde kompensiert, indem den Messwerten für Kapillarradien und Kapillarabstände ein Aufschlag von 25% hinzuaddiert wurde. Für die histometrische Bestimmung des relativen Blutvolumens und des relativen interstitiellen Volumens wurde keine Korrektur vorgenommen, da es sich um relative Werte handelte.

Relatives Blutvolumen: Die Histometrie zeigte im Tumor ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Blutvolumen von $v_b = 1.10\%$ (Median) im Vergleich zu gesundem Ge-

webe mit $v_b = 0.69\%$ (Median) mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$ [5]. Die Bestimmung des relativen Blutvolumens über MRT lieferte in Tumoren ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Blutvolumen von $v_b = 1.77\%$ (Median) im Vergleich zu normalem Gewebe mit $v_b = 0.67\%$ (Median) mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$ [5].

Relatives interstitielles Volumen: Die Histometrie ergab ein relatives interstitielles Volumen von $v_e = 10.28\%$ (Median) im Tumor und eines von 10.50% (Median) im gesunden Gewebe. Ein signifikanter Unterschied lag dabei, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.102$, nicht vor [5]. Die MRT-Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens lieferte in Tumoren mit $v_e = 19.66\%$ (Median) ein signifikant erhöhtes interstitielles Volumen im Vergleich zu gesunden Gewebe mit $v_e = 4.08\%$ (Median). Das Signifikanzniveau betrug dabei $p < 0.001$.

Man kann die Ergebnisse also wie folgt zusammenfassen: Während im gesunden Gewebe die Ergebnisse der Bestimmung des relativen Blutvolumens aus der MRT-Messung und der Histometrie gut übereinstimmen, kommt es im Tumorgewebe zu einer Überschätzung des relativen Blutvolumens durch die MRT um ca. 60%. Das aus den MRT-Messungen im Tumor bestimmte relative interstitielle Volumen v_e wurde um einen Faktor von etwa 2 überschätzt und im gesunden Gewebe um einen Faktor von etwa 0.35 unterschätzt.

Wie groß die Fehler sind, die diesen Werten anhaften, ist nicht leicht zu schätzen, da die Versuche nicht beliebig wiederholt werden konnten*. Bei den histologischen Messungen wurden unter dem Mikroskop bei 400facher Vergrößerung pro Ratte jeweils 20 zufällig ausgewählte Sichtfelder im Tumor und im gesunden Gewebe ausgewählt. Das arithmetische Mittel der in den 20 Sichtfeldern gemessenen relativen Blut- bzw. interstitiellen Volumens ergab den Wert für die entsprechende Ratte. Dabei wurde entsprechend der Streuung der gemessenen Werte eine Schwankungsbreite von ca. $\pm 10\%$ geschätzt. Innerhalb dieser 10% Schwankungsbreite stimmen die mit MRT bestimmten Blutvolumina mit denen der histometrischen Messungen gut überein. Schlecht miteinander zusammenzubringen sind bei der angenommenen Schwankungsbreite die Ergebnisse für das relative interstitielle Volumen. Vor allem hier scheint es ein grundlegendes Problem zu geben. Deshalb wird im folgenden das Toftsmodell, welches der Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens zugrunde liegt, der Schwerpunkt der Untersuchungen sein. Es wird systematisch untersucht werden, wie die Struktur von Gewebe die Parameter beeinflusst, die das Toftsmodell liefert. Doch vorher wird die Diskrepanz beim relativen Blutvolumen behandelt. Dies wird, unter anderem, der Inhalt des nächsten Kapitels sein.

2.6 Die zwei Hypothesen dieser Arbeit

Die Diskrepanzen in den vergleichenden Messungen von relativem Blut- und Zellzwischenraumvolumen führt zu folgenden zwei Hypothesen, die im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden.

Hypothese zur Diskrepanz beim relativen Blutvolumen: Ein Effekt, der sich auf die MRT-Bestimmung des relativen Blutvolumens auswirken kann, ist der Austausch

*Die Ratten mussten zur Bestimmung der v_b getötet werden

von Wasser zwischen Blut und umgebendem Gewebe. Dieser Austausch kann beim Einsatz von Kontrastmitteln das relative Blutvolumen höher erscheinen lassen, als es tatsächlich ist. Im folgenden soll die Hypothese überprüft werden, dass der Wasseraustausch zwischen Blut und umgebendem Gewebe die Überschätzung des MRT-bestimmten relativen Blutvolumens erklären kann.

Hypothese zur Diskrepanz beim relativen Zellzwischenraumvolumen: Die Bestimmung der relativen interstitiellen Volumens beruhte darauf, dass die mit dem MR-Tomographen gemessenen Signal-Zeit-Verläufe durch das permeabilitätslimitierte Toftsmodell (Gl. (1.29)) approximiert werden. Dabei wird einer der Anpassungsparameter mit dem relativen interstitiellen Volumen gleichgesetzt. Nun ist das permeabilitätslimitierte Toftsmodell sehr einfach und berücksichtigt die Struktur des Gewebes nur sehr eingeschränkt, insbesondere wird die Gefäßstruktur kaum betrachtet. Die Hypothese dieser Arbeit lautet somit, dass der Einfluss der Gefäßstruktur (d.h. Kapillarradien und Kapillarabstände) einen bisher nicht berücksichtigten Einfluss auf die Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens via Toftsmodell hat. Neben dem Einfluss der Gefäßstruktur wird auch der mögliche Einfluss der porösen Natur des Gewebes untersucht, die durch die Parameter Tortuosität und Porösität gegeben sind.

2.7 Zusammenfassung von Kapitel 2

In diesem Kapitel wurden die Grundlagen des Diffusionstransports in biologischen Geweben, sowie die tierexperimentellen Vorarbeiten vorgestellt. Ferner wurden die Modelle besprochen, die den Ergebnissen dieser Vorarbeiten zugrunde lagen. Schließlich wurde auch ein kurzer Überblick über die Prostata gegeben, dem Organ, das im Mittelpunkt des Interesses der vorliegenden Arbeit liegt.

Der Beschreibung des Diffusionstransports in biologischen Geweben liegt der Ansatz zugrunde, Gewebe als poröses Medium anzusehen. Dabei stellen die Zellen die undurchdringlichen Bereiche und die Zellzwischenräume die Poren des Mediums dar. Dieser Fall ist deshalb von Bedeutung, da das hier betrachtete Kontrastmittel (KM) beim Diffundieren durch das Gewebe nicht in Zellen eindringt. Es diffundiert von den Blutgefäßen ins Gewebe und breitet sich dort nur im extrazellulären Raum (EZR) aus. Entsprechend ist die Diffusionsgleichung für die Diffusion in porösen Medien abzuwandeln. Dabei wird unter Verwendung geeigneter Mittelungsverfahren die poröse Natur des Gewebes durch die zwei Parameter Tortuosität (λ) und Porösität (α) berücksichtigt.

Die tierexperimentellen Vorarbeiten fanden an Ratten statt, denen man Prostatatumore implantiert hat. Unter Verwendung magnetresonanztomographischer (MRT) Messungen wurden Gewebeparameter wie relatives Blutvolumen und relatives Zellzwischenraumvolumen bestimmt. Anschliessend wurden die Ratten euthanasiert, die Prostatae entfernt, histologisch untersucht und diese Ergebnisse mit den aus MRT-Messungen ermittelten Gewebeparameter verglichen. Dabei zeigte sich, dass die MRT-Bestimmung des relativen Blutvolumens in gesundem Gewebe die gleichen Ergebnisse liefert, wie die histologischen Untersuchungen. In Tumorgewebe hingegen wurde das relative Blutvolumen durch MRT-

Bestimmung um etwa 60% gegenüber der histologischen Messung überschätzt. Das relative Zellzwischenraumvolumen wurde durch die MRT-Bestimmung in Tumorgewebe etwa um den Faktor 2 über- und in gesundem Gewebe um den Faktor 0.35 unterschätzt (im Vergleich zu den histologischen Messungen).

Das relative Blutvolumen wurde durch MRT-Signaldifferenzen vor und nach Kontrastmittelgabe bestimmt. Eine im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchende Hypothese lautet, dass die Abweichungen zwischen MRT und Histologie bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens, auf den Austausch von Wasser zwischen Blutgefäßen und umgebendem Gewebe zurückzuführen sind.

Bei der MRT-Bestimmung von Gewebeparametern versucht man die gemessenen Signal-Zeit-Verläufe durch einfache Modelle (sogenannte Kompartimentmodelle) mit zwei oder drei Parametern zu approximieren. Das im Rahmen der tierexperimentellen Vorarbeiten verwendete Kompartimentmodell wird als permeabilitätslimitiertes Toftsmodell bezeichnet. Mit seiner Hilfe wurde das relative Zellzwischenraumvolumen bestimmt. Eine weitere Hypothese dieser Arbeit lautet, dass die beobachteten Über- und Unterschätzungen des MRT-bestimmten relativen Zellzwischenraumvolumens durch die Gefäßstruktur verursacht werden, die einen bisher nicht berücksichtigten Einfluss auf das Toftsmodell haben.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Die Wasseraustauschhypothese und die Messung von v_b

Eine Hypothese, welche diese Arbeit überprüft, geht davon aus, dass die bei tierexperimentellen Untersuchungen gefundene Überschätzung des relativen Blutvolumens v_b (vgl. Abschnitt 2.5) auf den Wasseraustausch zwischen Blutgefäßen und umgebendem Gewebe zurückzuführen ist. Dieser Prozess wird in dieser Arbeit kurz als **Wasseraustausch** bezeichnet. Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit Einfluss des Wasseraustausches auf die Bestimmung des Blutvolumens und beschreibt, wie dieser Einfluss berücksichtigt wurde, um die gefundene Überschätzung von v_b zu erklären.

3.1.1 Der Einfluss des Wasseraustausches

Der Wasseraustausch zwischen Kapillaren und umgebendem Gewebe kann dazu führen, dass sich die Wirkung von intravasalen Kontrastmitteln (KM) auf Bereiche ausserhalb der Blutgefäße ausdehnt. Diese Ausdehnung der KM-Wirkung auf das umgebende Gewebe der Blutgefäße beeinflusst wiederum die Bestimmung des relativen Blutvolumens v_b . Der Ausdehnung der KM-Wirkung liegt folgender Prozess zugrunde [100]: Das verwendete intravasale KM verkürzt die Relaxationszeiten der Wasserstoffkerne im Inneren der Blutgefäße. Aufgrund des Wasseraustausches gelangen stärker relaxierte Wasserstoffkerne* in das umgebende Gewebe der Kapillaren[†]. D.h. auch außerhalb des Bluts (und damit des eigentlichen Einlussgebiets des KM) finden sich vergleichbar stark relaxierte Wasserstoffkerne wie im Blut. Somit wird durch den Wasseraustausch die effektive Relaxationszeit in der Umgebung der Kapillare verringert, ganz so als gäbe es dort auch ein Kontrastmittel.

*Wenn hier von *relaxierten Wasserstoffkernen* gesprochen wird, sind damit eigentlich die relaxierten magnetischen Momente von Wasserstoffkernen gemeint. Die verkürzte Umschreibung dient der Verbesserung der Lesbarkeit des Textes.

[†]Gleichzeitig gelangen Wasserstoffkerne aus dem umgebenden Gewebe in die Kapillare, wo ihre Relaxationszeiten durch das anwesende Kontrastmittel verkürzt wird.

Damit der Wasseraustausch über die Kapillarmembran die effektive Relaxationszeit im extravasalen Raum merklich beeinflussen kann, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein. **(i)** Zum einen muss die Transferzeit von Wasser durch die Membran kürzer sein, als die nativen Relaxationszeiten (d.h. die Relaxationszeiten im natürlichen Zustand, also ohne Kontrastmittel) der extravasalen Wasserstoffkerne. Würden nämlich die bereits stark relaxierten Wasserstoffkerne aus dem Kapillarrinneren deutlich länger als die extravasalen Relaxationszeiten brauchen, um die Kapillarwand zu durchqueren, dann würden sie im umgebenden Gewebe auf ebenfalls bereits stark relaxierte Wasserstoffkerne treffen, so dass sich an der Gesamtrelaxation im umgebenden Gewebe kaum etwas ändern würde. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Arbeit ist nur die T_1 -Relaxationszeit von Bedeutung, da die zur v_b Bestimmung verwendete MRT-Sequenz T_1 -gewichtet ist.

(ii) Zum anderen müssen die Wasserstoffkerne innerhalb der Messzeit hinreichend weit diffundieren, damit die exportierte Relaxivität den intravasalen Bereich deutlich ausgehender erscheinen läßt, als er tatsächlich ist. Diese beiden Bedingungen könne bei Kapillaren in tierischen Geweben durchaus erfüllt sein, wie folgende Abschätzungen zeigen.

Zunächst soll die Transferzeit von Wasser über die Kapillärwände abgeschätzt werden. Typische Wanddicken von Kapillaren liegen in einem Bereich von 0.2 bis 1 μm [71, 101]. Der effektive Diffusionskoeffizient von Wasser innerhalb von Kapillärwänden liegt zwischen 0.005 und 1 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ [102–104]. Benutzt man Gl. (1.19) so kann abgeschätzt werden, dass die Transferzeit von Wasser durch die Kapillärwand in einem Bereich zwischen 0.1 ms und 100 ms liegt. Im Vergleich dazu liegen die T_1 -Zeiten in den meisten Geweben zwischen 500 und 900 ms (vgl. Abschnitt 2.2) und speziell in Prostatagewebe bei 1.5 Tesla zwischen 800 ms und 1300 ms [105, 106]. Somit ist Bedingung **(i)** für typische T_1 -Relaxationszeiten in der Prostata erfüllt*.

Nun soll noch Bedingung **(ii)** überprüft werden. Wieder wird die Gl. (1.19) herangezogen und die Entfernung abgeschätzt, die ein Wassermolekül in ca. 600 ms (Messzeit für die Aufnahme eines Bildes) zurücklegt. Dabei wird für den Diffusionskoeffizienten von Wasser im extravaskulären Raum ein Wert von 1.5 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ angesetzt [100]. Damit ergibt sich eine mittlere Diffusionsstrecke von etwa 42 μm . Dies ist ein Vielfaches der typischen Kapillarradien von 3 μm bis 9 μm in der Prostata [5]. Also ist auch Bedingung **(ii)** erfüllt.

D.h. beim Einsatz von intravasalen KM können durch den Wasseraustausch auch die Relaxivität (und damit die Magnetisierung) in der extravasalen Umgebung beeinflusst werden. Wird der Wasseraustausch nicht berücksichtigt, kann es zu einer Überschätzung bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens kommen [107, 108].

Um die Änderungen der effektiven Relaxivität und damit der Magnetisierungen aufgrund des Wasseraustausches zu berücksichtigen, wurde ein etabliertes Wasseraustauschmodell [109–112] für die hier interessierende Fragestellung angepasst. Dabei wird eine abgewandelte Version der Bloch-Gleichung verwendet, die in Form eines Zwei-Kompartiment-

*Für die T_2 -Zeiten ist dies in geringerem Maße gegeben. Typische T_2 -Zeiten in den meisten Geweben liegen im Bereich zwischen 60 ms und 250 ms (vgl. Abschnitt 2.2) und für Prostatagewebe bei etwa 100 ms [106]. D.h. dass Bedingung **(i)** bei 1.5 Tesla für typische T_2 -Relaxationszeiten in der Prostata nur dann erfüllt ist, wenn die Transferzeiten von Wasser durch die Kapillarmembranen deutlich kleiner als 100 ms sind.

modells gebracht wird (z.B. in [109, 112]):

$$\begin{aligned}\frac{dM_b(t)}{dt} &= \frac{M_{0b} - M_b(t)}{T_{1b}} - \frac{M_b(t)}{\tau_b} + \frac{M_g(t)}{\tau_g} \\ \frac{dM_g(t)}{dt} &= \frac{M_{0g} - M_g(t)}{T_{1g}} - \frac{M_g(t)}{\tau_g} + \frac{M_b(t)}{\tau_b}.\end{aligned}\tag{3.1}$$

Dabei sind $M_b(t)$ und $M_g(t)$ die Longitudinalmagnetisierungen der Blut- bzw. Gewebekompartments zur Zeit t . Ferner sind M_{0b} und M_{0g} die Longitudinalmagnetisierungen der Blut- bzw. Gewebekompartments im Gleichgewicht. Wenn man das System also nicht stört, ergibt sich $M_b(t \rightarrow \infty) = M_{0b}$ und $M_g(t \rightarrow \infty) = M_{0g}$. Die T_{1b} und T_{1g} sind die longitudinalen Relaxationszeiten im Blut- bzw. Gewebekompartiment. Ferner sind τ_b und τ_g jeweils die mittleren Aufenthaltsdauern von Wassermolekülen im Blut- bzw. im Gewebekompartiment. Ihre Kehrwerte sind die Austauschkonstanten für den Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe. Bezeichnet man die Austauschkonstanten für den Austritt von Wasser aus dem Blut- in das Gewebekompartiment mit k_{bg} so gilt $\tau_b^{-1} = k_{bg}$. Für den umgekehrten Prozess gilt analog $\tau_g^{-1} = k_{gb}$.

Etwas konkreter: Im Rahmen eines Zwei-Kompartiment-Modells für den Wasseraustausch stellt man sich das Gesamtgewebe wie folgt zusammengesetzt vor: Das Gesamtgewebe besteht aus einem Blutkompartiment mit dem absoluten Volumen V_b , welches durch eine Membran der Fläche S und der Permeabilität* P an das Gewebekompartiment grenzt. Das Gewebekompartiment selbst habe ein Volumen V_g . Wenn hier, im Rahmen des Wasseraustausch-Effekts, von Gewebekompartiment gesprochen wird, ist das **extravasculäre Gewebe** gemeint, also das Gewebe ohne Berücksichtigung des Blutkompartiments. Im Rahmen des Wasseraustausch-Effekts wird also mit dem Index g das **extravaskuläre Gewebe** bezeichnet. Entsprechend gilt hier:

$$V_g = V_e + V_z.\tag{3.2}$$

Die Austauschkonstanten k_{bg} und k_{gb} sind derart definiert, dass sie proportional zum Verhältnis von Fläche zu Volumen der Kompartments und proportional zur Permeabilität der Grenzfläche zwischen den Kompartments sein sollen:

$$\frac{1}{\tau_b} = k_{bg} = \frac{PS}{V_b}, \quad \frac{1}{\tau_g} = k_{gb} = \frac{PS}{V_g}.\tag{3.3}$$

Die Austauschkonstanten haben die Dimension $1/\text{Zeit}$, ihre Kehrwerte entsprechend die Dimension Zeit . Dieser Kehrwert wird als mittlere Aufenthaltsdauer von Wassermolekülen in den jeweiligen Kompartments aufgefasst und, wie oben bereits erwähnt, mit

*Hierbei ist mit Permeabilität die Durchlässigkeit der Membran für Wassermoleküle gemeint. Es handelt sich also nicht um magnetische oder irgend eine andere art von Permeabilität.

τ_b bzw. τ_g bezeichnet. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass der Wasseraustausch vom Blut- ins Gewebekompartiment durch die gleiche Permeabilität gekennzeichnet ist wie der umgekehrte Weg. Dies ist eine plausible Annahme, da der Wasseraustausch zwischen Gewebe und Kapillaren über Fenestrierungen (i.e. Löcher) oder Aquaporine (Wasserkanäle) stattfindet [71, 113]. Sowohl durch Fenestrierungen, als auch durch Aquaporine findet ein passiver Transport von Wasser statt, der sich nach den osmotischen Verhältnissen richtet [113]. Dabei ist der Wassertransport sowohl durch die Aquaporine als auch durch die Fenestrierungen bidirektional [114]. Der einzige Unterschied ist, dass die Aquaporine inhiert (also verschlossen) werden können, etwa durch Quecksilberverbindungen.

Jetzt lässt sich eine Verbindung zwischen den M_{0b} und M_{0t} und den relativen Volumina der Kompartments herstellen. Die relativen Volumina für beide Kompartments sind wie folgt definiert:

$$v_b := \frac{V_b}{V_{total}}, \quad v_g := \frac{V_g}{V_{total}}. \quad (3.4)$$

Dabei ist $V_{total} = V_b + V_g$ das Gesamtvolumen des Gewebes. Damit gilt auch:

$$v_b + v_g = 1. \quad (3.5)$$

Setzt man nun die Definitionen für die relativen Volumina (3.4) in Gl. (3.3) ein, ergibt sich:

$$\frac{v_g}{v_b} = \frac{\tau_g}{\tau_b}. \quad (3.6)$$

Man betrachte nun das Zwei-Kompartiment-System im Gleichgewichtszustand. Dabei handelt es sich um ein dynamisches Gleichgewicht, d.h. es findet nach wie vor Wasseraustausch zwischen beiden Kompartments statt, allerdings halten sich die Flüsse vom Blutkompartiment in das Gewebekompartiment und in umgekehrter Richtung die Waage. Bei einer gegebenen mittleren Aufenthaltsdauer von Wassermolekülen im Blutkompartiment von τ_b und einer entsprechenden Magnetisierung M_{0b} ist der Fluss von Magnetisierung aus dem Blutkompartiment in das Gewebekompartiment proportional zu M_{0b}/τ_b . Analog ist der Fluss in die umgekehrte Richtung M_{0g}/τ_g . Da sich beide Flüsse unter Gleichgewichtsbedingungen die Waage halten, führt das zu der Gleichgewichtsbedingung:

$$\frac{M_{0g}}{M_{0b}} = \frac{\tau_g}{\tau_b}. \quad (3.7)$$

Jetzt wird die Magnetisierung auf 1 normiert: $M_{0b} + M_{0g} = M_{0total} = 1$. Unter Verwendung dieser Normierung und der Gl. (3.6) sowie der Gl. (3.7) ergibt sich:

$$\frac{M_{0b}}{M_{0total}} = v_b \quad \frac{M_{0t}}{M_{0total}} = v_t. \quad (3.8)$$

Zum Schluß dieser Erläuterungen soll noch etwas über das asymptotische Verhalten des Wasseraustauschmodells gesagt werden. Für den Fall unendlich langer mittlerer Aufenthaltsdauern $\tau_b \rightarrow \infty$ und $\tau_g \rightarrow \infty$ erhält man aus Gl. (3.1) ein Zwei-Kompartiment-Modell

aus zwei entkoppelten Gleichungen, welches die Magnetisierung im Gewebe ohne Wasseraustausch beschreibt:

$$\begin{aligned}\frac{dM_b(t)}{dt} &= \frac{M_{0b} - M_b(t)}{T_{1b}} \\ \frac{dM_g(t)}{dt} &= \frac{M_{0g} - M_g(t)}{T_{1g}}.\end{aligned}\tag{3.9}$$

Das hier vorgestellte Wasseraustauschmodell wird verwendet, um den Einfluss des Wasseraustausches auf die Blutvolumenbestimmung abzuschätzen. Die Bestimmung des relativen Blutvolumens aus Abschnitt 2.4 basiert auf dem kein-Wasseraustausch-Fall und muss zunächst derart verallgemeinert werden, dass Wasseraustausch berücksichtigt wird. Im nächsten Abschnitt wird diese Verallgemeinerung durchgeführt und gezeigt, wie das Wasseraustauschmodell (beschrieben durch Gl. (3.1)) verwendet wurde, um den Einfluss des Wasseraustausches abzuschätzen.

3.1.2 Berücksichtigung des Wasseraustausches

Verallgemeinerung der Bestimmung von v_b

Bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens v_b im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchungen wurde der kein-Wasseraustausch-Fall zugrunde gelegt (vgl. Abschnitt 2.4). Diese Art der Bestimmung wird nun verallgemeinert, um Wasseraustauscheffekte zu berücksichtigen.

Wie in Abschnitt 3.1.1 erwähnt, kann der Wasseraustausch dazu führen, dass die Wirkung des intravasalen KM sich auch auf das umgebende Gewebe erstreckt. Damit wird also die Signalintensität nicht nur intravasal, sondern zum Teil auch extravasal verändert. D.h. die Signalintensität im Gewebe ändert sich bei Gabe von KM. Es gilt dann $SI_{KM}^g \neq SI_{nat}^g$. Die Inversionszeit TI sei weiterhin so gewählt, dass das Blutsignal genullt wird, also $SI_{nat}^b = 0$ gilt. Damit lässt sich Gl. (2.4) zu

$$\Delta SI = SI_{KM}^b + SI_{KM}^g - SI_{nat}^g$$

vereinfachen. Im Unterschied zum kein-Wasseraustausch-Fall ist hier das Problem, dass die Messgröße ΔSI nicht allein durch die Signalintensitäten im Blut nach KM-Applikation gegeben ist (wie in Gl. (2.5)). Vielmehr beeinflussen auch die zwei Gewebesignale SI_{KM}^g und SI_{nat}^g die Messgröße ΔSI . Wenn man analog zum kein-Wasseraustausch-Fall eine Bestimmungsgleichung für das relative Blutvolumen aufstellt, ergibt sich:

$$v_b^{wa} = \frac{\Delta SI}{SI_{KM}^{vb}} = \frac{SI_{KM}^b + SI_{KM}^g - SI_{nat}^g}{SI_{KM}^{vb}} = \underbrace{\frac{SI_{KM}^b}{SI_{KM}^{vb}}}_{v_b} + \underbrace{\frac{SI_{KM}^g - SI_{nat}^g}{SI_{KM}^{vb}}}_{\Delta v_b}.\tag{3.10}$$

*Und nicht mehr wie im kein-Wasseraustausch-Fall $SI_{KM}^g = SI_{nat}^g$

Dabei zeigt der obere Index 'wa' an, dass hier das relative Blutvolumen unter der Berücksichtigung von Wasseraustauscheffekten gemeint ist. Man beachte, dass die Gewebesignale SI_{KM}^g und SI_{nat}^g zu einer Abweichung Δv_b vom realen Blutvolumen v_b führen. D.h. v_b^{wa} überschätzt das tatsächliche relative Blutvolumen. Die einzigen Messgrößen sind ΔSI und SI_{KM}^{vb} . Alle anderen Signalintensitäten sind unbekannt. Dies liegt an der beschränkten Auflösung der MRT-Aufnahmen. Jedes Voxel hat ein Volumen von etwa 1 mm^3 . Da aber die mittleren Kapillarabstände im Prostatagewebe zwischen $50 \mu\text{m}$ und $200 \mu\text{m}$ liegen [5] enthalten die Signale jedes Voxel sowohl einen Blut- als auch einen Gewebeanteil. Es wären Voxelgrößen deutlich unterhalb von $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ nötig, um die reinen Gewebesignale SI_{KM}^g und SI_{nat}^g messen zu können. Gemessen werden kann also nur v_b^{wa} , welches nur im Falle eines vernachlässigbaren Wasseraustausches zu v_b^{kwa} wird.

Das Wasseraustauschmodell einbinden

Die Abschätzung des Einflusses des Wasseraustausches auf die Bestimmung des relativen Blutvolumens verläuft nach folgendem Schema: Es wird ein realistisches relatives Blutvolumen v_b angesetzt und anschließend für variierende mittlere Aufenthaltsdauern von Wasser im Blut die Magnetisierungen M_b und M_g berechnet (nach Gl. (3.1)). Lange Aufenthaltsdauern stellen dabei einen schwachen Wasseraustausch dar und kurze einen starken. Die Magnetisierungen wurden anschließend verwendet, um v_b^{wa} zu berechnen (nach Gl. (3.10)). Je stärker der Wasseraustausch, desto größer (i.e. stärker überschätzt) wird v_b^{wa} im Vergleich zum angesetzten v_b sein. Schließlich wurde überprüft, bei welchen mittleren Aufenthaltsdauern die Überschätzung von v_b^{wa} gegenüber v_b der experimentell festgestellten Überschätzung des relativen Blutvolumens von 60% (vgl. Abschnitt 2.5) entsprach.

Nun sollen die konkreten Schritte des oben beschriebenen Schemas genauer vorgestellt werden. Es wird ein histologisch gemessenes relatives Blutvolumen $v_b = 1\%$ angesetzt [5]. Dies sei der *wahre* Wert des Blutvolumens. Mit diesem Wert wird das berechnete (und überschätzte) v_b^{wa} verglichen werden. Da $v_b + v_g = 1$ gilt, folgt aus dem gewählten $v_b = 1\%$ sofort $v_g = 99\%$. Aus Gl. (3.8), der benutzten Normierung $M_{0b} + M_{0g} = M_{0total} = 1$, und den beiden relativen Blutvolumina folgt:

$$\frac{v_g}{v_b} = \frac{0.99}{0.01} = \frac{M_{0g}}{M_{0b}} = \frac{M_{0total} - M_{0b}}{M_{0b}} \Leftrightarrow M_{0b} = 0.01 M_{0total}$$

und unter wiederholter Ausnutzung der Normierung ergibt sich ferner $M_{0g} = 0.99 M_{0total}$. Jetzt wird die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser im Blut, τ_b , über einen Bereich von 0.001 ms bis 4000 ms variiert*. Die Literaturwerte für τ_b variieren zwischen 140 ms und 1000 ms [108]. Deutlich kleinere τ_b finden sich beim Wasseraustausch zwischen dem Zellzwischenraum und den Zellen, die bei Werten zwischen 0.01 ms und 0.05 ms liegen [108]. Hier wurde ein noch weiterer Bereich von τ_b (bis hin zu 0.001 ms) gewählt, um Ergebnisse dieser Arbeit mit Ergebnissen aus der Literatur vergleichen zu können (z.B. [109]), wo

*Es wurden folgende τ_b verwendet: 0.001 ms, 0.01 ms, 0.1 ms, 1 ms, 3 ms, 5 ms, 7 ms, 10 ms, 30 ms, 50 ms, 70 ms, 100 ms, 120 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms, 350 ms, 400 ms, 500 ms, 700 ms, 1000 ms, 1200 ms, 1500 ms, 1700 ms, 2000 ms, 2200 ms, 2500 ms, 2700 ms, 3000 ms, 3500 ms, 4000 ms

vergleichbar weite τ_b -Bereiche untersucht wurden. Wegen Gl. (3.6) kann zu jedem τ_b sofort das entsprechende $\tau_g = \tau_b v_g / v_b$ berechnet werden. Um zwischen nativer und KM-gestützter MRT zu unterscheiden, werden zwei verschiedene Relaxationszeiten ($T_{1b} = 1400$ ms [115] für die native und $T_{1b} = 100$ ms [6] für die KM-gestützte MRT) verwendet. Die benutzte Relaxationszeit im Gewebe der Rattenprostata von $T_{1g} = 1022$ ms wurde aus der Literatur entnommen [106].

Schließlich wurde mit all diesen Parametern die Gl. (3.1) numerisch gelöst. Die so berechneten Werte der Magnetisierungen wurden in Gl. (3.10) eingesetzt, um v_b^{wa} zu bestimmen. Man beachte, dass dabei die relativen Magnetisierungen den relativen Signalintensitäten gleichgesetzt wurden. Es werden also z.B. M_b und M_g (bei $T_{1b} = 100$ ms) statt SI_{KM}^b und SI_{KM}^g verwendet. Die Begründung liegt darin, dass die Signalintensität proportional zur Magnetisierung ist, mit Empfängerverstärkung, Spindichte und Flipwinkel als Vorfaktoren [109]. Da diese Vorfaktoren für die Untersuchung konstant gehalten wurden [5] kürzen sie sich in Gl. (3.10) weg.

Die Magnetisierungen werden durch Inversions- und Auslesepulse, der in der experimentellen Arbeit benutzten Sequenz, beeinflusst. Wie sich die Magnetisierung unter der benutzten Sequenz verhält zeigt Abbildung 2.1.

Die berechneten v_b^{wa} werden in Abhängigkeit von τ_b aufgetragen. Anschließend wird überprüft, bei welchem Wert von τ_b die Überschätzung von v_b^{wa} gegenüber dem angesetzten v_b der experimentell bestimmten Überschätzung des Blutvolumens von ca. 60% (vgl. Abschnitt 2.5) entspricht. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 4.1 aufgeführt.

3.2 Diffusionssimulation

Das Prinzip des FTCS-Verfahrens

Das in dieser Arbeit verwendete numerische Standardverfahren wird im Folgenden kurz vorgestellt. Ausführlichere Darstellungen können z.B. in [116–119] gefunden werden. Die Diffusionsgleichung für poröse Medien, die numerisch gelöst werden soll lautet:

$$\frac{\partial \langle C \rangle}{\partial t} = \frac{D}{\lambda^2} \nabla^2 \langle C \rangle + \langle Q(\mathbf{x}, t) \rangle. \quad (1.16)$$

Da die Diffusionsgleichung einen Prozess beschreibt, der sich in der Zeit entwickelt, müssen bei der numerischen Lösung sowohl der Raum also auch die Zeit diskretisiert werden. Genauer, die entsprechenden Differentialoperatoren $\partial/\partial t$ und ∇^2 müssen durch geeignete Differenzenquotienten approximiert werden. Da bei der diskretisierten Diffusionsgleichung finite Differenzen statt der infinitesimalen Differentiale benutzt werden, spricht man bei dieser Methode auch von der Methode finiter Differenzen. Im Folgenden wird zur Diskretisierung der Ansatz von Rudolf Gorenflo [118, 119] verwendet. Er entwickelte einen masse- und energieerhaltenden Diskretisierungsformalismus für die Diffusion mit finiten Differenzen. Aufgrund der Erhaltungseigenschaft wird dieses Verfahren auch als konservatives Differenzenverfahren bezeichnet.

Um das Prinzip des numerischen Verfahrens zu erläutern, soll zur Verbesserung der Übersichtlichkeit die Schreibweise der Diffusionsgleichung vereinfacht werden. Für folgende Ausführungen wird Gl. (1.16) für den eindimensionalen Fall betrachtet. Es wird $D_{\text{eff}} = D/\lambda^2$ und Q statt $Q(\mathbf{x}, t)$ geschrieben, sowie die eckigen Klammern $\langle \rangle$, welche die Mittelung andeuten, weggelassen. Auch der Quellterm $Q(x, t)$ wird weggelassen und kann problemlos jederzeit als additiver Term wieder dazugeholt werden. Somit erhält man die übersichtlichere Form:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{\text{eff}} \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}.$$

Zunächst müssen die Differentialoperatoren diskretisiert werden. Dazu denkt man sich den (eindimensionalen) Raum und die Zeit im einfachsten Fall in äquidistante Intervalle zerlegt. Für die numerischen Rechnungen werden dann nur die Mittelpunkte dieser Intervalle betrachtet. Bei dieser Raum- und Zeitdiskretisierung sei die Intervallgröße im Raum mit Δx und die in der Zeit mit Δt bezeichnet. Als Nächstes ersetzt man die Differentialquotienten entsprechend der Diskretisierung von Raum und Zeit durch die entsprechenden Differenzenquotienten. Für den vorliegenden Fall äquidistanter Diskretisierungsintervalle Δx und Δt ergibt sich:

$$\begin{array}{ccc}
 & \frac{\partial C}{\partial t} = D_{\text{eff}} \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} & \\
 & \swarrow \quad \searrow & \\
 \text{Vorwärts-Differenzenquotient} & & \text{Zentraler Differenzenquotient} \\
 \downarrow & & \downarrow \\
 \frac{C(x, t + \Delta t) - C(x, t)}{\Delta t} = D_{\text{eff}} \frac{C(x - \Delta x, t) + C(x + \Delta x, t) - 2C(x, t)}{\Delta x^2} & &
 \end{array}$$

Löst man diese Gleichung nach $C(x, t + \Delta t)$ auf, ergibt sich der genäherte Wert der Konzentration am Ort x nach einem Zeitschritt Δt :

$$C(x, t + \Delta t) = C(x, t) + \frac{D_{\text{eff}} \Delta t}{\Delta x^2} (C(x - \Delta x, t) + C(x + \Delta x, t) - 2C(x, t)) \quad (3.11)$$

Man sieht, dass man die Konzentration $C(x, t + \Delta t)$ direkt aus den Konzentrationen zum vorherigen Zeitpunkt berechnen kann. Unter der Vorgabe von Anfangsbedingungen auf dem gesamten Simulationsgebiet, lässt sich die zeitliche Entwicklung von $C(x, t)$ Zeitschritt für Zeitschritt berechnen. Desweiteren ist zu beachten, was an den Rändern des Simulationsgebietes geschieht. Jedes numerische Modell stellt ein räumliches Simulationsgebiet endlicher Größe dar. An den beiden räumlichen Enden des eindimensionalen Simulationsgebiets gibt es keinen linken bzw. rechten Raumpunkt mehr. Dem muss durch die Benutzung entsprechender Randbedingungen Rechnung getragen werden. Das ganze Verfahren entspricht also einem Anfangs-Randwertproblem.

Um die Konzentration $C(x, t + \Delta t)$ direkt aus den Konzentrationen zum vorherigen Zeitpunkt zu berechnen, muss bei der Diskretisierung der zeitlichen Ableitung ein anderer Differenzenquotient gewählt werden, als bei der Diskretisierung der Ortsableitung. Dem liegt Folgendes zugrunde: Bei der Näherung der zeitlichen Ableitung durch einen Differenzenquotient werden nur zwei Zeitpunkte berücksichtigt, t und $t + \Delta t$. Man spricht von einem 2-Punkt-Differenzschema bzw. 2-Punkt-(Differenzen)Stern. Das Wort Stern beschreibt, dass die bei der Diskretisierung berücksichtigten Punkte sternförmig angeordnet sind. Da die Zeit eindimensional ist, entsteht allerdings nie das herkömmliche Bild eines Sternes, auch dann nicht, wenn weitere Punkte zur Näherung benutzt werden (also z.B. die Zeitpunkte $t, t - \Delta t, t + \Delta t$, was einen 3-Punkt-Stern ergäbe, der anschaulich aber nichts anderes wäre, als drei Punkte auf einer Geraden, nämlich der Zeitachse). Eine Sternform erhält man bei der Diskretisierung des Laplace-Operators in zwei Dimensionen (vgl. Abbildung 3.1). Der 2-Punkt-Stern für die Diskretisierung der Zeitableitung berücksichtigt die Konzentration zur Zeit t und dem nächsten diskreten Zeitpunkt $t + \Delta t$, weshalb der damit erhaltene

Differenzenquotient einseitiger Differenzenquotient genannt wird (er berücksichtigt also nur die eine Seite des Zeitpunktes t). Das der nächste diskrete Zeitschritt vom Bezugszeitpunkt t (also $t + \Delta t$) benutzt wird, führt dazu, dass man von der Vorwärtsdifferenz spricht.

Im Vergleich dazu wurde bei der Näherung des Laplace-Operators ein 3-Punkt-Stern mit zentraler Differenz gewählt. D.h., es wurde die Konzentration an drei Raumpunkten berücksichtigt, um die Ableitung anzunähern, und zwar am Punkt x sowie seinen nächsten Nachbarn $x - \Delta x$ und $x + \Delta x$. Da der Bezugsraumpunkt x zentral liegt und die Differenzen zu den nächsten Nachbarn berücksichtigt werden, spricht man von zentraler Differenz.

Der Unterschied zwischen dem einseitigen Differenzenquotienten bei der Zeitableitung und dem zentralen Differenzenquotienten bei der räumlichen Ableitung besteht in der Genauigkeit der Näherung. Dadurch, dass hier nur zwei Zeitpunkte bzw. drei Raumpunkte für die Differenzenquotienten benutzt werden, erhält man einen Abbruchfehler. Dabei bezieht sich Abbruch darauf, dass, wie gleich gezeigt wird, der Differenzenquotient als eine abgebrochene Taylorreihe aufgefasst werden kann. Der Abbruchfehler ist die Differenz zwischen dem Differenzenquotienten und der tatsächlichen Ableitung. Im Fall der bisher behandelten Differenzenquotienten ergibt sich somit:

$$\text{Abbruchfehler Zeitabl.} := \frac{C(t + \Delta t) - C(t)}{\Delta t} - C'(t)$$

$$\text{Abbruchfehler Ortsabl.} := \frac{C(x - \Delta x) + C(x + \Delta x) - 2C(x)}{\Delta x^2} - C''(x).$$

Um den Abbruchfehler des entsprechenden Differenzenquotienten abzuschätzen, verwendet man die Taylor-Reihenentwicklung der entsprechenden Funktion. Wenn man die Variable t der Übersichtlichkeit halber nicht mitschreibt, ergibt sich für den Fall der Konzentrationsfunktion:

$$C(x \pm \Delta x) = C(x) \pm \Delta x C'(x) + \frac{1}{2} \Delta x^2 C''(x) \pm \frac{1}{6} \Delta x^3 C'''(x) + \mathcal{O}(\Delta x^4).$$

Eine analoge Reihenentwicklung kann man für die zeitlichen Differenzen $C(t + \Delta t)$ durchführen. Setzt man die jeweiligen Taylor-Reihenentwicklung in die Differenzenquotienten ein, ergibt sich:

$$\frac{C(t + \Delta t) - C(t)}{\Delta t} = C'(t) + \frac{1}{2} \Delta t C''(t) + \mathcal{O}(\Delta t^2)$$

$$\frac{C(x - \Delta x) + C(x + \Delta x) - 2C(x)}{\Delta x^2} = C''(x) + \frac{1}{12} \Delta x^2 C''''(x) + \mathcal{O}(\Delta x^4).$$

Da hier nur der Abbruchfehler berücksichtigt werden soll, können Δx und Δt beliebig klein werden. Daher bricht man die Taylorentwicklungen nach den Termen erster Ordnung in Δx bzw. Δt ab und löst sie nach der Differenz zwischen dem Differenzenquotienten und der

entsprechenden Ableitung auf. Damit ergibt sich die Abschätzung für den Abbruchfehler der Ableitungsnaherung:

$$\frac{C(t + \Delta t) - C(t)}{\Delta t} - C'(t) = \frac{1}{2}\Delta t C''(t)$$

$$\frac{C(x - \Delta x) + C(x + \Delta x) - 2C(x)}{\Delta x^2} - C''(x) = \frac{1}{12}\Delta x^2 C''''(x).$$

Der Abbruchfehler für den Differenzenquotienten mit Vorwärtsdifferenz ist von der Ordnung eins, während der Abbruchfehler für den Differenzenquotienten mit zentraler Differenz von der Ordnung zwei ist. Die für die Berechnung praktische Form von Gl. (3.11) wird also mit einem größeren Abbruchfehler erkauft, der durch die benutzte Vorwärtsdifferenz bedingt ist. Die Benutzung einer zentralen Differenz für den Differenzenquotienten der Zeitableitung hätte einerseits zu einem geringeren Abbruchfehler geführt, andererseits aber zur Folge gehabt, dass die Konzentration für den nächsten Zeitschritt $C(x, t + \Delta t)$ nicht mehr explizit hätte berechnet werden können. Tatsächlich wird das hier benutzte Verfahren auch als ein explizites Verfahren bezeichnet, da die Werte $C(x, t + \Delta t)$ für den nächsten Zeitschritt explizit berechnet werden können. Hätte man auch für den zeitlichen Differenzenquotienten eine zentrale Differenz verwendet, wäre $C(x, t + \Delta t)$ nicht mehr explizit berechenbar gewesen, sondern nur noch implizit. D.h., es müsste ein lineares Gleichungssystem mit so vielen Gleichungen wie diskreten Raumpunkten gelöst werden, um $C(x, t + \Delta t)$ an jedem Raumpunkt x des Simulationsgebietes zu bestimmen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird nur das oben vorgestellte explizite Verfahren (allerdings in zwei statt nur einer Dimension) verwendet. Es ist auch unter dem Namen FTCS-Verfahren bekannt (FTCS= Forward in Time Centered in Space). Das rührt daher, dass eine Vorwärtsdifferenz im Differenzenquotient für die zeitliche Ableitung (*forward in time*) und eine zentrale Differenz im Differenzenquotient für die räumliche Ableitung (*centered in space*) verwendet werden.

Der Nachteil dieser Methode ist, dass eine Stabilitätsbedingung erfüllt werden muss. Diese kann aus Gl. (3.11) abgeleitet werden, die dazu in die Form:

$$C(x, t + \Delta t) = \left(1 - \frac{2D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2}\right) C(x, t) + \frac{D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2} (C(x - \Delta x, t) + C(x + \Delta x, t)) \quad (3.12)$$

gebracht wird. Der erste Term auf der rechten Seite dieser Gleichung wird in jedem Zeitschritt, den das Verfahren durchführt, immer stärker potenziert. Nach einem Zeitschritt der Weite Δt erhält man Gl. (3.12). Nach einem zweiten Zeitschritt ergibt sich durch das iterative einsetzen von Gl. (3.12) dann:

$$C(x, t + 2\Delta t) = \left(1 - \frac{2D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2}\right)^2 C(x, t) + \frac{D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2} (\dots) \quad (3.13)$$

und dem dritten Zeitschritt:

$$C(x, t + 3\Delta t) = \left(1 - \frac{2D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2}\right)^3 C(x, t) + \frac{D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2} (\dots). \quad (3.14)$$

und so wird, je weiter man mit dem Verfahren fortschreitet, der erste Term auf der rechten Seite zu einer immer höheren Potenz genommen. Ein erster Schritt zu einer gesicherten Stabilität des Verfahrens ist dann getan, wenn

$$\left(1 - \frac{2D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2}\right) \leq 1 \quad (3.15)$$

erfüllt ist. Damit ist sichergestellt, dass die berechneten Werte auch nach vielen Zeitschritten (also bei hohen Potenzen) nicht übermäßig stark anwachsen. Die Bedingung der Ungleichung (3.15) wäre erfüllt, wenn

$$0 \leq \frac{2D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2} \leq 2 \quad (3.16)$$

gilt. Allerdings muss diese Bedingung noch eingeschränkt werden, um die Stabilität sicherzustellen. Wenn die Werte von $2D_{\text{eff}}\Delta t/\Delta x^2$ zwischen 1 und 2 liegen ergeben sich negative Werte die potenziert werden. Dies führt dazu, dass diese negativen Werte bei zwei aufeinander folgenden Zeitschritten einmal mit einer geraden und einmal mit einer ungeraden Zahl potenziert werden. Die Folge ist ein ständiger Vorzeichenwechsel des Terms aus Ungleichung 3.15. Um solche Vorzeichenwechsel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zeitschritten zu vermeiden fordert man

$$\frac{2D_{\text{eff}}\Delta t}{\Delta x^2} \leq 1. \quad (3.17)$$

Da üblicherweise die räumliche Auflösung und der Diffusionskoeffizient für eine gegebene Simulation vorgegeben werden, löst man diese Ungleichung meist nach Δt auf und bezeichnet das Resultat als **Stabilitätsbedingung**:

$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2D_{\text{eff}}}. \quad (3.18)$$

Eine Halbierung der räumlichen Auflösung Δx erfordert somit gleichzeitig eine Viertelung der Zeitschrittweite, wenn das Verfahren stabil bleiben soll.

Die Vorteile des Verfahrens bestehen in seiner leicht zu implementierenden Form und seiner Schnelligkeit, aufgrund der direkten Berechnung von $C(x, t + \Delta t)$. Ferner merkt man schnell, wenn die Stabilitätsbedingung nicht mehr erfüllt ist, da die berechneten Lösungen dann stark zu divergieren beginnen (weil die Bedingung (3.17) nicht mehr erfüllt ist). Diese Divergenzen werden schnell so stark, dass es praktisch ausgeschlossen ist, augenscheinlich sinnvolle aber faktisch falsche Ergebnisse zu erhalten. Von vornherein sollten alle Parameter so gewählt sein, dass die Stabilitätsbedingung erfüllt ist. Doch vor allem bei den ersten Probesimulationen, bei denen eine große Spanne von Parameterwerten ausprobiert wurden, kam es vor, dass versehentlich Parameter gewählt wurden, welche die Stabilitätsbedingung verletzen. Die starken Divergenzen waren dann ein klares Signal, welches auf den Fehler hinwies.

FTCS in 2D

Im Rahmen dieser Arbeit wird eine Diffusionssimulation in zwei Dimensionen durchgeführt. Diese Beschränkung auf zwei Dimensionen hat folgende Gründe: Zum einen liegen die Gewebeschnitte, welche die Grundlage für die Gestaltung der Simulationsgebiete liefern, nur in zwei-dimensionaler Form vor. D.h., selbst wenn eine dreidimensionale Simulation verwendet würde, so stünden keine Informationen über die dreidimensionale Struktur des Gewebes auf der Skala von einigen hundert Mikrometern zur Verfügung. Zum anderen werden die Gewebeschnitte nicht in ihrer vollen Komplexität in die Simulation eingehen, sondern nur einige Gewebeparameter, die für die KM-Perfusion (d.h. die Durchströmung mit KM) des Gewebes entscheidend sind, so etwa mittlere Gefäßabstände oder mittlere Gefäßradien.

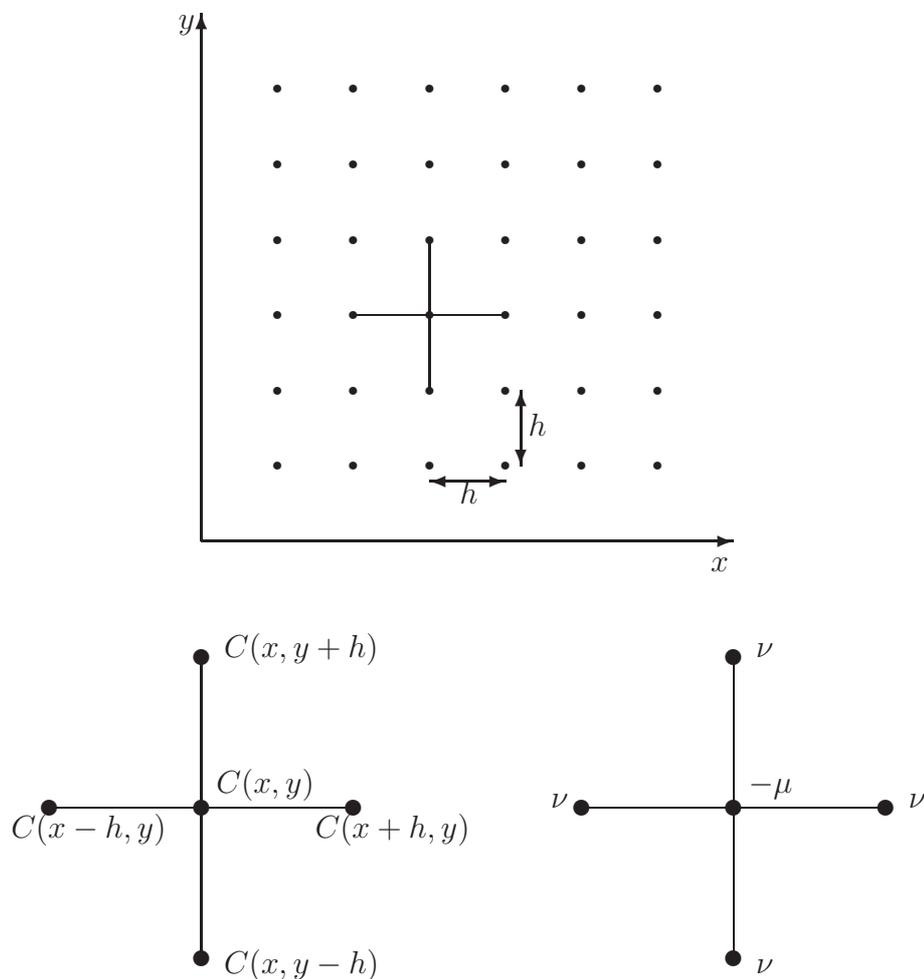


Abbildung 3.1: Ansatz für die Diskretisierung des Laplace-Operators mittels eines 5-Punkt-Sterns in einem äquidistant diskretisierten zweidimensionalen Raum. Erklärung der Symbole im Text.

Um das oben vorgestellte FTCS-Verfahren für den zweidimensionalen Fall zu verallgemeinern, muss der Laplace-Operator Δ in zwei Dimensionen diskretisiert werden. Dazu kann man analog zum eindimensionalen Fall vorgehen, indem man die x und die y Richtung jeweils für sich, wie den eindimensionalen Fall behandelt. Hier soll jetzt über die Taylorentwicklung ein allgemeinerer Ansatz zum Herleiten der Diskretisierung skizziert werden. Der Übersichtlichkeit halber wird bei den folgenden Herleitungen die Zeitvariable t in der Funktion $C(x, t)$ nicht mitgeschrieben.

In Abbildung 3.1 ist das Diskretisierungsschema für den Laplace-Operator gezeigt, welches analog zur Diskretisierung der partiellen Ableitung $\partial^2 C(x)/\partial x^2$ in einer Dimension erfolgt. Der Raum wurde durch äquidistante Punkte diskretisiert, wobei die Schrittweiten in x und y Richtung gleich gewählt werden und somit $\Delta x = \Delta y =: h$ gilt. Bei dem hier verwendeten Diskretisierungsschema handelt es sich um einen 5-Punkt-Stern. Es werden also insgesamt fünf Raumpunkte berücksichtigt. Jeder der fünf Raumpunkte hat ein Gewicht (ν bzw. μ). Wegen der angenommenen Isotropie der Diffusion (vgl. Abschnitt 1.1.1) werden dabei die vier Nachbarpunkte jeweils gleich gewichtet. Dann lautet der Ansatz für den über den 5-Punkt-Stern diskretisierten Laplace-Operator Δ_5 :

$$\Delta_5 C(x, y) = \frac{1}{h^2} \left(\nu \left[C(x-h, y) + C(x+h, y) \right. \right. \quad (3.19)$$

$$\left. \left. + C(x, y-h) + C(x, y+h) \right] - \mu C(x, y) \right).$$

Setzt man die Taylorentwicklungen der Konzentrationsfunktion $C(x, y)$ in Gl. (3.19) ein,

erhält man:

$$\Delta_5 C(x, y) = \nu \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + \frac{(4\nu - \mu)}{h^2} C(x, y).$$

Nun gilt es, die sogenannte Konsistenzbedingung zu erfüllen. D.h. für $h \rightarrow 0$ soll $\Delta_5 \rightarrow \Delta$. Daraus folgt, dass für die Gewichte $\nu = 1$ und $\mu = 4$ gelten muss. Damit gilt für den 5-Punkt-Stern des Laplace-Operators:

$$\Delta_5 C(x, y) = \frac{1}{h^2} \left(C(x-h, y) + C(x+h, y) \right. \quad (3.20)$$

$$\left. + C(x, y-h) + C(x, y+h) - 4C(x, y) \right).$$

Zusammen mit dem Differenzenquotienten mit Vorwärtsdifferenz für die zeitliche Ableitung, welcher analog zum eindimensionalen Fall ist, ergibt sich für das FTCS-Verfahren in zwei Dimensionen:

$$C(x, y, t + \Delta t) = C(x, y, t) + \frac{\Delta t D_{\text{eff}}}{h^2} \left(C(x-h, y, t) + C(x+h, y, t) \right. \quad (3.20)$$

$$\left. + C(x, y-h, t) + C(x, y+h, t) - 4C(x, y, t) \right). \quad (3.21)$$

Die Stabilität dieses Verfahrens wird, wie im eindimensionalen Fall, durch eine Stabilitätsbedingung sichergestellt. Eine zum eindimensionalen Fall analoge Betrachtung zeigt, dass das FTCS-Verfahren in zwei Dimensionen dann stabil ist, wenn die folgende Stabilitätsbedingung erfüllt ist:

$$\Delta t \leq \frac{h^2}{4D_{\text{eff}}}. \quad (3.22)$$

Ausgehend von einem stabil laufenden FTCS-Verfahren, bedeutet die Stabilitätsbedingung, dass jede Halbierung der räumlichen Auflösung eine Verkleinerung der zeitlichen Auflösung um ein Viertel erfordert, wenn das FTCS-Verfahren weiter stabil bleiben soll. Dies ist der größte Nachteil des Verfahrens: Für die Simulation eines Zeitraums der Länge t wächst die Rechenzeit quadratisch mit der Verfeinerung der räumlichen Auflösung.

Für den hier untersuchten Diffusionstransport von Kontrastmittel in Gewebe liegen die effektiven Diffusionskoeffizienten bei Werten $\approx 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Diese Werte beruhen auf Messungen der Diffusionskoeffizienten von Gd-DTPA in Modellsubstanzen biologischer Gewebe [120]. Die Blutkapillaren, die im Rahmen der Computersimulation modelliert werden sollen, haben nach histologischen Messungen einen Durchmesser von im Mittel etwa ca. $6 \mu\text{m}$ in Tumorgewebe und ca. $16 \mu\text{m}$ in gesundem Gewebe [5]. Kapillarwände haben eine Wanddicke $0.2 \mu\text{m}$ bis $2 \mu\text{m}$ [71, 101]. Um diese Struktur auflösen zu können wird in der Computersimulation eine Raumdiskretisierung von $h = 1 \mu\text{m}$ gewählt. In der vorliegenden Arbeit liegt somit D_{eff} bei $260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ und die untere Grenze für h bei $1 \mu\text{m}$. Damit ergibt sich nach der Stabilitätsbedingung (Gl. (3.22)) $\Delta t \leq 0.00096 \text{ s}$. Deshalb war der kleinste verwendete Zeitschritt in der Simulation 0.0008 s lang.

Es wurden periodische Randbedingungen implementiert, um ein quasi-unendliches Gewebemodell zu simulieren. Dabei waren die Simulationsgebiete quadratisch und hatten Kantenlängen von $30 \mu\text{m}$ bis $300 \mu\text{m}$ mit einer kreisförmigen Kapillare im Zentrum. Durch die Verwendung periodischer Randbedingungen, entsprach die Kantenlänge des quadratischen Simulationsgebiets dem Gefäßabstand (vgl. Abbildung 3.2). Mit der Wahl der Kantenlängen von $30 \mu\text{m}$ bis $300 \mu\text{m}$ wurden also Kapillarabstände von $30 \mu\text{m}$ bis $300 \mu\text{m}$ simuliert. Histologische Messungen ergaben, dass die mittleren Kapillarabstände in Prostatatumoren bei etwa $30 \mu\text{m}$ liegen und in gesundem Prostatagewebe bei etwa $300 \mu\text{m}$. Um diesen Bereich von Kapillarabständen in der Simulation zu berücksichtigen wurden die Kantenlängen zwischen $30 \mu\text{m}$ und $300 \mu\text{m}$ variiert.

3.2.1 Validierung

Um das implementierte FTCS-Verfahren zu validieren, wurden die numerischen Ergebnisse mit den analytischen Lösungen der Diffusionsgleichung für drei verschiedene Fälle verglichen: die instantane und kontinuierliche Punktquelle, sowie die instantane Kreisflächenquelle.

Unter instantaner Punktquelle versteht man, dass (instantan) zum Zeitpunkt t eine festgelegte Stoffmenge an Indikator an einem Punkt im Raum freigesetzt wird. Eine kontinuierliche Punktquelle liegt vor, wenn an einem Punkt im Raum kontinuierlich Indikator

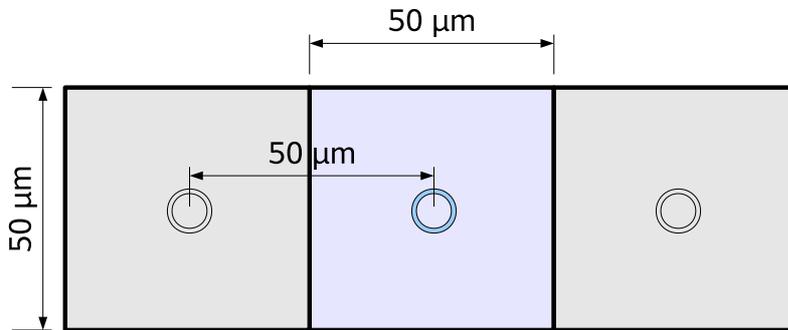


Abbildung 3.2: Über die periodischen Randbedingungen wurde der Einfluss von Nachbargefäßen berücksichtigt. Dabei entspricht die Kantenlänge des Simulationsgebiets, hier z.B. $50 \mu\text{m}$, auch dem Gefäßabstand zwischen zwei benachbarten Gefäßen.

(im Sinne von einer konstanten Stoffmenge pro Zeiteinheit) freigesetzt wird. Die instantane Kreisflächenquelle ist analog zur instantanen Punktquelle definiert, nur dass sich die Quelle nicht auf einen Punkt beschränkt, sondern eine Kreisfläche mit Radius r darstellt.

Die einzelnen Lösungen werden hier nicht hergeleitet, man kann sie (und viele weitere) in [121, 122] finden. Im Folgenden wird immer nur der zweidimensionale Fall betrachtet.

Instantane Punktquelle

Gegeben sei eine instantane Punktquelle, die zur Zeit $t = 0$ am Ort $x = y = 0$ eine Stoffmenge M freisetzt. Für die Diffusionsgleichung:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) \quad (3.23)$$

ergibt sich dann die Lösung [122]:

$$C(x, y, t) = \frac{M}{4\pi Dt} \exp\left(-\frac{(x^2 + y^2)}{4Dt}\right).$$

In Abbildung 3.3 sind die Ergebnisse des Vergleichs von numerischer Simulation und analytischer Lösung zu verschiedenen Zeitpunkten ($t = 0.9 \text{ s}$, $t = 9 \text{ s}$, $t = 90 \text{ s}$ und $t = 900 \text{ s}$) gezeigt. Die Orts- und Zeitdiskretisierungen betragen dabei $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ und $\Delta t = 0.09 \text{ s}$. Der Diffusionskoeffizient beträgt $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Bei den Simulationen bis zu den Zeitpunkten $t = 0.9 \text{ s}$, $t = 9 \text{ s}$ und $t = 90 \text{ s}$ ist das Simulationsgebiet ein Quadrat mit einer Kantenlänge von $2000 \mu\text{m}$. Bei der Simulation bis zum Zeitpunkt $t = 900 \text{ s}$ wurde ein quadratisches Simulationsgebiet mit Kantenlänge $20000 \mu\text{m}$ verwendet. Dies war erforderlich, da bei der vorliegenden Simulation die Konzentration auf dem Rand des Simulationsgebietes bei null gehalten wurde. Diese Randbedingung führte bei langen Simulationszeiten

zu einer Abweichung der numerischen Ergebnisse von der analytischen Lösung (die keine Randbedingungen bei $1000 \mu\text{m}$ wie die Simulation hat). Bei der verwendeten Simulationszeit von 900 s war die diffundierende Materie bereits weit über die $1000 \mu\text{m}$ Grenze hinaus und es ergaben sich zu große Unterschiede zwischen dem numerischen Ergebnis und der analytischen Lösung. Erst durch eine Vergrößerung des Simulationsgebietes lag der Rand von der Quelle so weit entfernt (bei $10000 \mu\text{m}$), dass innerhalb von 900 s der Rand von der diffundierenden Materie nicht erreicht wurde. Die instantane Punktquelle liegt in der Mitte des Simulationsgebietes und setzt zur Zeit $t = 0$ eine Stoffmenge von 250 mmol frei. Neben dem graphischen Vergleich sind noch die Residuen in $\%$ angegeben. Sie sind definiert als:

$$\text{Residuum in } \% = \left(\frac{C(\text{Simulation}) - C(\text{analytische Lösung})}{C(\text{analytische Lösung})} \right) \times 100.$$

Dabei ist $C(\text{Simulation})$ die Konzentration an einem Raumpunkt, die von der Diffusionssimulation geliefert wurde und $C(\text{analytische Lösung})$ die Konzentration am selben Raumpunkt, welche der analytischen Lösung entspricht. Es zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung (vgl. Abbildung 3.3). Eine maximale Abweichung von gut 5% ergibt sich, wenn die Simulation nur bis zum Zeitpunkt 0.9 s läuft. Da die zeitliche Auflösung $\Delta t = 0.09 \text{ s}$ beträgt, sind bis zum Zeitpunkt $t = 0.9 \text{ s}$ also zehn Zeitschritte von der Simulation durchgeführt worden. Diese Abweichung wird nach 100 Zeitschritten (also bis zum simulierten Zeitpunkt $t = 9 \text{ s}$) etwa um einen Faktor 10 kleiner. Nach 1000 Zeitschritten (also bis zum simulierten Zeitpunkt $t = 90 \text{ s}$) verringert sich die Abweichung um eine Faktor 100 (beträgt also nur gut 0.05%). Der Fehler der Diskretisierung macht sich also nur bei wenigen (z.B. zehn) Simulationsschritten bemerkbar. Diese Abweichungen nach 10 Zeitschritten, werden in Rahmen dieser Arbeit vernachlässigt. Dies findet seine Begründung darin, dass alle durchgeführten Simulationen bis zu einem Zeitpunkt von 600 s laufen (entspricht der Dauer der MRT-Messungen an den Ratten im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchungen aus Abschnitt 2) mit $\Delta t = 0.0008$. D.h. es werden von der Simulation 750000 Zeitschritte durchgeführt, was deutlich mehr als zehn sind.

Die Ortsdiskretisierung von $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ ist dafür verantwortlich, dass sich eine merkliche Abweichung bei 0.9 s einstellt: Die Simulation wurde zunächst bei gleicher Orstauflösung ($\Delta x = 10 \mu\text{m}$) aber feineren Zeitaufösungen ($\Delta t = 0.009 \text{ s}$, $\Delta t = 0.0009 \text{ s}$, $\Delta t = 0.00009 \text{ s}$) wiederholt. Die Abweichung bei einer Simulation bis zum Zeitpunkt $t = 0.9 \text{ s}$ blieb dabei praktisch identisch mit der, die in Abbildung 3.3 zu sehen ist. Und das obwohl, wegen der feineren Zeitauflösung, bis zum Erreichen der Zeit 0.9 s sehr viel mehr Zeitschritte durchgeführt wurden. Die Abweichung war also nicht auf die Zeitauflösung zurückzuführen. Erst als die Ortsauflösung auf $\Delta x = 1 \mu\text{m}$ verfeinert wurde, ergab sich bei der Simulation bis zum Zeitpunkt $t = 0.9$ eine gute Übereinstimmung zwischen numerischem und analytischem Ergebnis, wie Abbildung 3.4 zeigt. Dort ist zu sehen, dass die Verfeinerung um einen Faktor 10 (von $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ auf $\Delta x = 1 \mu\text{m}$) die Abweichung zwischen numerischer und analytischer Lösung um einen Faktor 100 verringert. Dies ist auch zu erwarten, da das FTCS-Verfahren einen Abbruchfehler der Ordnung zwei hat. Mit der Verfeinerung von Δx um den Faktor 10 muss parallel dazu die Zeitdiskretisierung um den

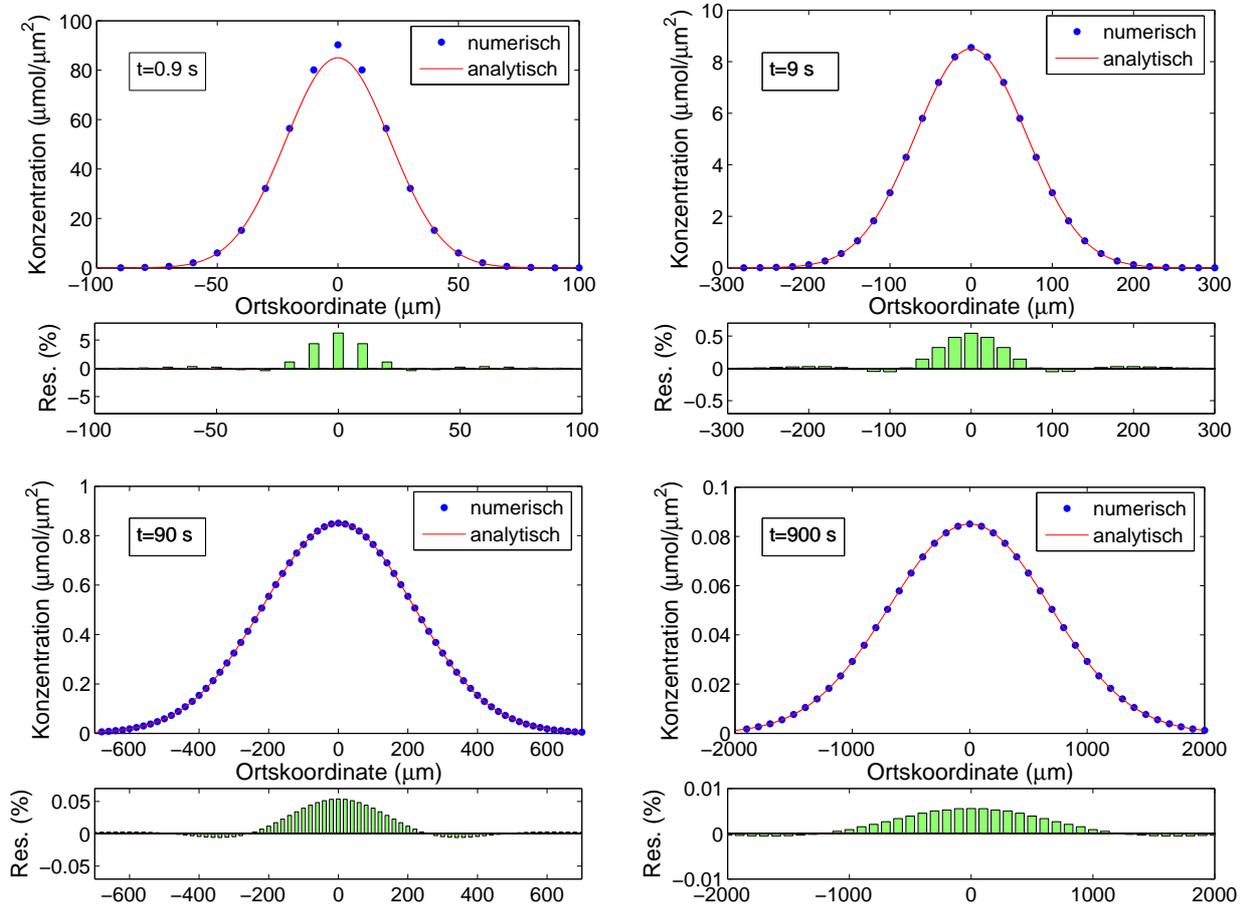


Abbildung 3.3: Vergleich der numerischen Ergebnisse mit der analytischen Lösung für eine instantane Punktquelle zu vier verschiedenen Zeitpunkten. Das Simulationsgebiet ist ein Quadrat mit einer Kantenlänge von $2000 \mu\text{m}$ (allerdings nicht bei der Simulation bis $t=900 \text{ s}$, dort betrug die Kantenlänge $20000 \mu\text{m}$, um Randeffekte zu verringern). Die Orts- und Zeitdiskretisierung ist $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ und $\Delta t = 0.09 \text{ s}$ und der Diffusionskoeffizient beträgt $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Die instantane Punktquelle liegt in der Mitte des Simulationsgebietes ($x = y = 0 \mu\text{m}$) und setzt zur Zeit $t = 0$ eine Stoffmenge von 250 mmol frei. Je länger die Simulation läuft, desto geringer wird die Abweichung zwischen der numerischen und der analytischen Lösung.

Faktor 100 verfeinert werden (auf $\Delta t = 0.0009$ s), damit die Stabilitätsbedingung (3.22) weiterhin erfüllt bleibt.

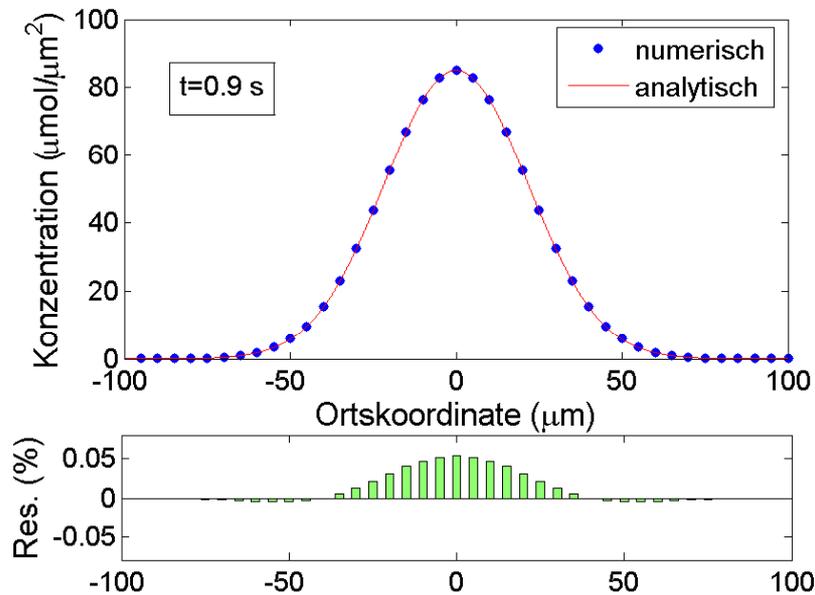


Abbildung 3.4: Simulierte räumliche Konzentrationsverteilung für eine Ortsdiskretisierung mit $\Delta x = 1 \mu\text{m}$. Es tritt eine deutlich kleinere Diskrepanz zwischen numerischem und analytischem Ergebnis zur Zeit $t = 0.9$ s auf, wenn $\Delta x = 1 \mu\text{m}$ statt $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ gewählt wird.

Kontinuierliche Punktquelle

Gegeben sei eine Punktquelle, die zur Zeit $t = 0$ am Ort $x = y = 0$ beginnt, kontinuierlich Stoffmenge in den zweidimensionalen Raum abzugeben. Dabei sei die Quellstärke, also die abgegebene Stoffmenge pro Zeiteinheit, zeitlich konstant. Diese zeitlich konstante Quellstärke sei mit q bezeichnet. Die analytische Lösung für die entsprechende Diffusionsgleichung

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + q$$

kann dadurch erhalten werden, dass man die Lösungen für die instantane Punktquelle über die Zeit integriert:

$$C(x, y, t) = \frac{q}{4\pi D} \int_0^t \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{4D(t-\tilde{t})}\right) \frac{1}{t-\tilde{t}} d\tilde{t}.$$

Diese Integral lässt sich durch eine Substitution der Form $u := (x^2 + y^2)/4D(t - \tilde{t})$ in die Form

$$C(x, y, t) = -\frac{q}{4\pi Dt} \text{Ei} \left(-\frac{(x^2 + y^2)}{4Dt} \right)$$

überführen [121]. Dabei ist $\text{Ei}()$ die Integraleponentialfunktion. Sie ist definiert, als:

$$\text{Ei}(z) = -\int_{-z}^{\infty} \frac{\exp(-u)}{u} du.$$

In Abbildung 3.5 sind die Ergebnisse des Vergleichs von numerischer Simulation und analytischer Lösung zu verschiedenen Zeitpunkten gezeigt. Die Ort- und Zeitdiskretisierung betragen dabei $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ und $\Delta t = 0.09 \text{ s}$. Der Diffusionskoeffizient beträgt $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Das Simulationsgebiet ist ein Quadrat mit einer Kantenlänge von $2000 \mu\text{m}$. Die kontinuierliche Punktquelle liegt in der Mitte des Simulationsgebietes ($x = y = 0 \mu\text{m}$) und setzt eine Stoffmenge von $250 \text{ mmol}/0.09 \text{ s}$ frei. Auch hier sieht man eine gute Übereinstimmung von numerischer und analytischer Lösung. Am Ort der kontinuierlichen Punktquelle ergibt die analytische Lösung eine Singularität. Die Ursache ist, dass u an dieser Stelle null wird (denn in der analytischen Lösung liegt die Quelle bei $x = y = 0$, d.h. am Ort der Quelle gilt $x^2 + y^2 = 0$) womit der Integrand von $\text{Ei}()$ singularär wird. Ein Vergleich der numerischen und analytischen Lösung in Abbildung 3.5 am Ort der Quelle ist somit nicht möglich. Die Flanken dienen in diesem Fall als Vergleichsmaßstab. Dort findet sich eine gute Übereinstimmung. Beim Zeitpunkt $t = 900 \text{ s}$ ist an den Rändern des Simulationsgebietes eine Abweichung des numerischen vom analytischen Verlauf. Dies ist, wie bei der instantanen Punktquelle, auf die Randbedingungen des endlichen Simulationsgebietes zurückzuführen: Dadurch, dass die Konzentration auf dem Rand des Simulationsgebietes bei null gehalten wird, *verschwindet* in der Simulation Materie am Rand. Deshalb zeigt die analytische Lösung eine etwas höhere Konzentration in der Nähe des Randes.

Instantane Kreisflächenquelle

Gegeben sei ein kreisförmiges Gebiet im zweidimensionalen Raum mit Radius a und dem Mittelpunkt am Ort $x = y = 0$. In diesem kreisförmigen Gebiet werde zur Zeit $t = 0$ eine Stoffkonzentration C_0 freigesetzt. D.h. auf der Kreisfläche πa^2 liegt gleichmäßig eine Stoffmenge M verteilt. Damit gilt $C_0 = M/\pi a^2$. Beim Aufschreiben der analytischen Lösung soll aufgrund der Kreissymmetrie des Problems die Polarkoordinate r statt der kartesischen Koordinaten x und y benutzt werden (wobei $r^2 = x^2 + y^2$). Die analytische Lösung für die Diffusionsgleichung (3.23) lautet dann [122]:

$$C(r, t) = \frac{C_0}{2Dt} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right) \int_0^a \exp\left(-\frac{r'^2}{4Dt}\right) I_0\left(\frac{rr'}{2Dt}\right) r' dr' \quad \text{für } r \neq 0. \quad (3.24)$$

Dabei ist I_0 die modifizierte Besselfunktion erster Art und nullter Ordnung. Sie ist für $r = 0$ null. Deshalb muss die Lösung am Ort $r = 0$ extra angegeben werden [122]:

$$C(r, t) = C_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{a^2}{4Dt}\right)\right). \quad (3.25)$$

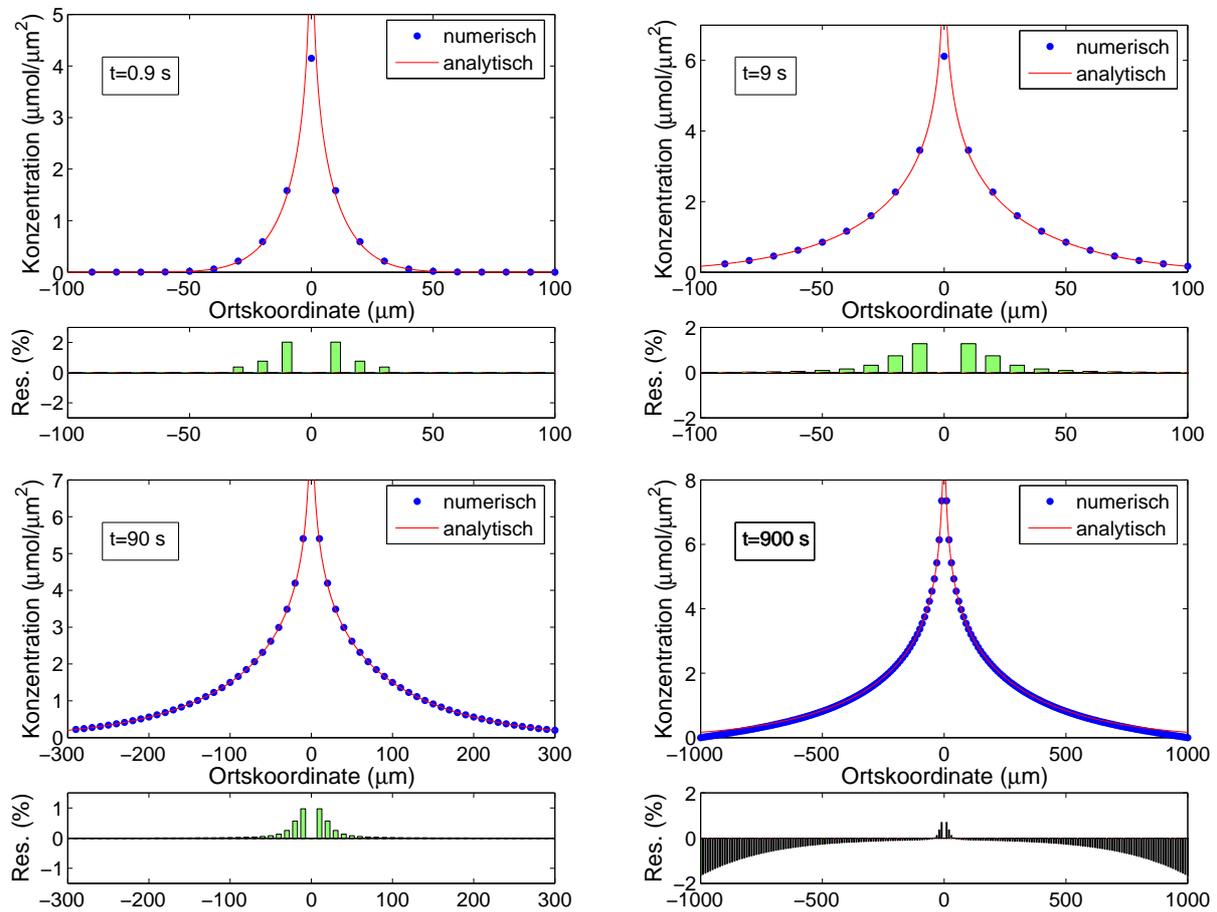


Abbildung 3.5: Vergleich der numerischen Ergebnisse mit der analytische Lösung für eine kontinuierliche Punktquelle zu vier verschiedenen Zeitpunkten. Das Simulationsgebiet ist ein Quadrat mit einer Kantenlänge von $2000 \mu\text{m}$. Die Orts- und Zeitdiskretisierung ist $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ und $\Delta t = 0.09 \text{ s}$ und der Diffusionskoeffizient beträgt $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Die kontinuierliche Punktquelle liegt in der Mitte des Simulationsgebietes ($x = y = 1000 \mu\text{m}$) und setzt eine Stoffmenge von $250 \text{ mmol}/0.09 \text{ s}$ frei.

In Abbildung 3.6 sind die Ergebnisse des Vergleichs von numerischer Simulation und analytischer Lösung zu verschiedenen Zeitpunkten gezeigt. Die Ort- und Zeitdiskretisierungen betragen dabei nach wie vor $\Delta x = 10 \mu\text{m}$ und $\Delta t = 0.09 \text{ s}$. Der Diffusionskoeffizient beträgt $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Das Simulationsgebiet ist ein Quadrat mit einer Kantenlänge von $20000 \mu\text{m}$. Wie bei der instantanen Punktquelle musste auch bei dieser Simulation ein derart großes Simulationsgebiet benutzt werden, um die Verlust-Effekte durch die Randbedingungen der Simulation zu vermeiden. Der Mittelpunkt der instantanen Kreisflächenquelle mit einem Radius von $100 \mu\text{m}$ liegt in der Mitte des Simulationsgebietes ($x = y = 0 \mu\text{m}$) und setzt eine Stoffmenge von $M = 313 \text{ mmol}$ frei. Die 313 ergibt sich dadurch, dass die Kreisscheibe im Simulationsgebiet aus 313 diskreten Punkten angenähert wurde. An jedem dieser Punkte wurde zur Zeit $t = 0$ eine Stoffmenge von 1 mmol freigesetzt, also 313 mmol . Bei kurzen Simulationszeiten von 0.9 s kam es zu Abweichungen zwischen analytischer und numerischer Lösung von bis zu 5% . Da aber, wie bereits weiter oben erwähnt, im Rahmen dieser Arbeit Simulationszeiten von 600 s interessieren, stellt die Abweichung bei kleinen Simulationszeiten kein Problem dar, denn sie beträgt zwischen analytischer und numerischer Lösung für simulierte Zeiten $\geq 90 \text{ s}$ weniger als 0.1% .

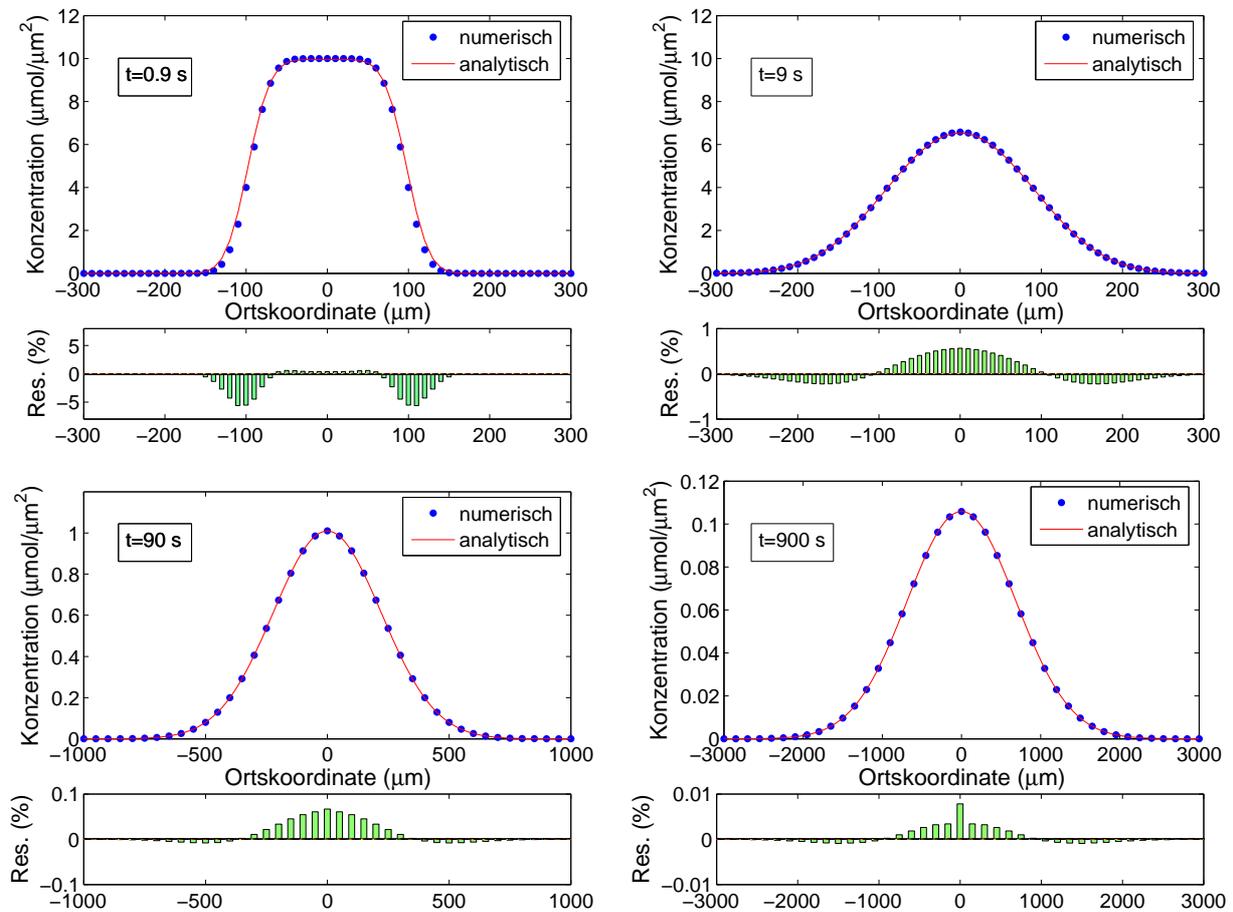


Abbildung 3.6: Vergleich der numerischen Ergebnisse mit der analytische Lösung für eine instantane Kreisflächenquelle. Das Simulationsgebiet ist ein Quadrat mit einer Kantenlänge von $20\,000\ \mu\text{m}$. Die Orts- und Zeitdiskretisierung ist $\Delta x = 10\ \mu\text{m}$ und $\Delta t = 0.09$ s und der Diffusionskoeffizient beträgt $D = 260\ \mu\text{m}^2/\text{s}$. Der Mittelpunkt der instantanen Kreisflächenquelle mit einem Radius von $100\ \mu\text{m}$ liegt in der Mitte des Simulationsgebietes ($x = y = 0\ \mu\text{m}$) und setzt eine Stoffmenge von $M = 313\ \text{mmol}$ frei. Je länger die Simulation läuft, desto geringer wird die Abweichung zwischen analytischem und numerischem Ergebnis.

3.3 Zwei-Kompartiment-Simulation

Im Rahmen dieser Arbeit werden sowohl das Toftsmodell (Gl. (1.29)) als auch das Wasseraustausch-Modell (Gl. (3.1)) numerisch behandelt. Beim Wasseraustausch-Modell sowie beim Toftsmodell wurde das Polygonzugverfahren nach Euler verwendet. Beim Toftsmodell wurde auch die numerische Integrationsroutine *quadl* aus dem Softwarepaket Matlab[®] verwendet um Gl. (1.30) zu lösen. In den folgenden beiden Unterabschnitten wird das verwendete Polygonzugverfahren für das Wasseraustausch- und das Toftsmodell validiert.

3.3.1 Toftsmodell

Beim Eulerschen Polygonzugverfahren wird analog zum FTCS-Verfahren die zeitliche Ableitung durch einen Differenzenquotienten mit Vorwärtsdifferenz genähert und dann nach der interessierenden Größe aufgelöst. Im Falle des Toftsmodells führt eine solche Diskretisierung von Gl. (1.29) zu der Form:

$$\frac{C_g(t + \Delta t) - C_g(t)}{\Delta t} = PS\rho \left(C_p(t) - \frac{C_g(t)}{v_e} \right)$$

und nach $C_g(t + \Delta t)$ aufgelöst:

$$C_g(t + \Delta t) = C_g(t) + PS\rho\Delta t \left(C_p(t) - \frac{C_g(t)}{v_e} \right). \quad (3.26)$$

Analog zum FTCS-Verfahren ist auch beim Eulerschen Polygonzugverfahren der Abbruchfehler für den Differenzenquotienten mit Vorwärtsdifferenz von der Ordnung eins. Ebenso gibt es eine Stabilitätsbedingung, die in diesem Fall die Form:

$$\Delta t \leq \frac{v_e}{PS\rho}. \quad (3.27)$$

annimmt. Für typische Gewebeparameter mit $P = 0.344 \mu\text{m/s}$, $S = 31.41 \cdot 10^8 \mu\text{m}^2/\text{g}$ und $\rho = 10^{-12} \text{g}/\mu\text{m}^3$ und $v_e = 0.2$ ergibt die rechte Seite der Gl. 3.27

$$\frac{v_e}{PS\rho} \approx 185 \text{ s}. \quad (3.28)$$

Um die Stabilitätsbedingung für die oben gegebenen Gewebeparameter zu erfüllen, sollte Δt kleiner als 185 s sein. Bei einem derart großen Δt ist die Stabilitätsbedingung leicht zu erfüllen.

Validierung

Um das implementierte Verfahren zu testen, wurde es mit der analytischen Lösung (1.32) aus dem Abschnitt 1.3.1 verglichen. Das Ergebnis des Tests zeigt Abbildung 3.7. Für die analytische Lösung wurde $C_p(t)$ als Stufenfunktion angesetzt. D.h. die Indikatorkonzentration war zunächst null, um zum Zeitpunkt $t = 500$ s auf eine konstante Konzentration

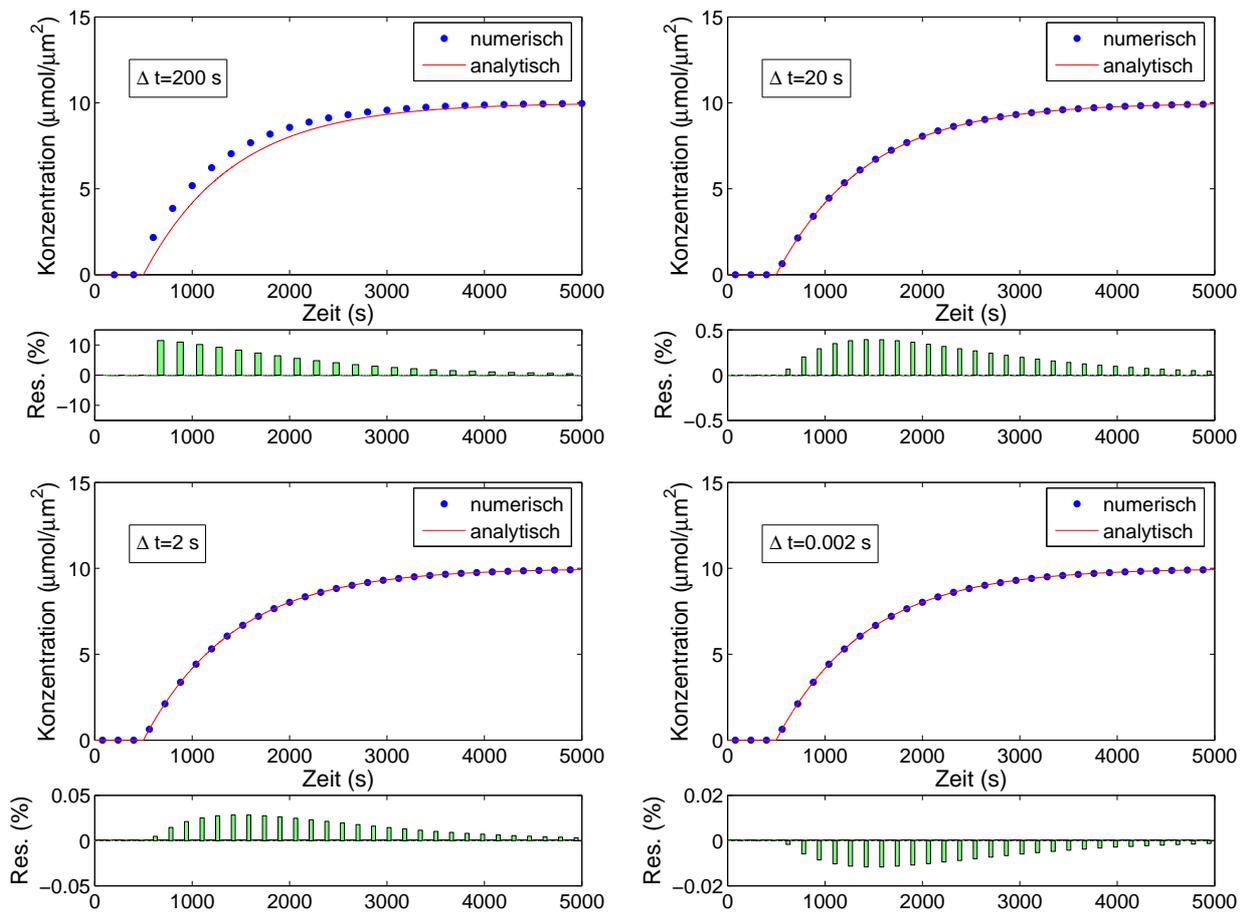


Abbildung 3.7: Vergleich der numerischen Ergebnisse mit der analytische Lösung für C_p in Form einer Stufenfunktion. Beim verwendeten Polygonzugverfahren wurden verschiedene Zeitdiskretisierungen verwendet ($\Delta t = 200$ s, 20 s, 2 s und 0.002 s). Die weiteren Parameter in dieser Testrechnung waren: $P = 0.344 \mu\text{m}/\text{s}$, $S = 31.41 \cdot 10^8 \mu\text{m}^2/\text{g}$ und $\rho = 10^{-12} \text{g}/\mu\text{m}^3$. Diese Werte entsprechen ihrer Größenordnung nach typischen Gewebeparametern (vgl. [5, 123])

von $10 \text{ mmol}/\mu\text{m}^2$ anzusteigen. Die benutzten Gewebeparameter waren $P = 0.344 \text{ }\mu\text{m}/\text{s}$, $S = 31.41 \cdot 10^8 \mu\text{m}^2/\text{g}$, $\rho = 10^{-12} \text{ g}/\mu\text{m}^3$ und $v_e = 1$. Die vier Unterabbildungen stehen für unterschiedlich feine Zeitdiskretisierungen, nämlich $\Delta t = 200 \text{ s}$, 20 s , 2 s und 0.002 s . Abweichungen von der analytischen Lösung von bis zu 10% erhält man bei $\Delta t = 200 \text{ s}$. Aber bereits $\Delta t = 20 \text{ s}$ vermindert die Abweichungen um einen Faktor 50. Verfeinert man die Zeitdiskretisierung weiter, zeigen sich kaum noch Verbesserungen. In dieser Arbeit wurde ein $\Delta t = 0.002 \text{ s}$ im Eulerschen Polygonzugverfahren für die Berechnungen des Toftsmodells verwendet.

3.3.2 Wasseraustausch-Modell

Zur numerischen Behandlung des Wasseraustauschmodells wurde ebenfalls das Eulersche Polygonzugverfahren verwendet, um die gekoppelten Gleichungen (3.1) zu lösen. Zunächst wurden sie nach dem Polygonzugverfahren diskretisiert:

$$\begin{aligned} M_b(t + \Delta t) &= M_b(t) + \Delta t \left(\frac{M_{0b} - M_b(t)}{T_{1b}} - \frac{M_b(t)}{\tau_b} + \frac{M_g(t)}{\tau_g} \right) \\ M_g(t + \Delta t) &= M_g(t) + \Delta t \left(\frac{M_{0g} - M_g(t)}{T_{1g}} - \frac{M_g(t)}{\tau_g} + \frac{M_b(t)}{\tau_b} \right). \end{aligned} \quad (3.29)$$

Auch in diesem Fall muss die Stabilität des Verfahrens durch eine entsprechende Bedingung sichergestellt werden. Hier sind es sogar zwei Stabilitätsbedingungen, für jede der beiden Gleichungen (3.29). Für $M_b(t + \Delta t) = \dots$ lautet die Stabilitätsbedingung

$$\Delta t \leq \frac{T_{1b}\tau_b}{T_{1b} + \tau_b} \quad (3.30)$$

und für $M_g(t + \Delta t) = \dots$

$$\Delta t \leq \frac{T_{1g}\tau_g}{T_{1g} + \tau_g}. \quad (3.31)$$

Im Rahmen dieser Arbeit lagen die gemessenen Werte von T_{1b} bei 100 ms (unter Einsatz von KM). Nach Literaturangaben liegt der Wert von τ_b um die 300 ms, während der von T_{1g} etwa 1000 ms beträgt. Für τ_g ergab sich nach dem Ansatz für die Berücksichtigung des Wasseraustausches (vgl. Abschnitt 3.1.2) ein Wert von etwa 30 s. Damit ergibt sich für die Stabilitätsbedingungen (3.30) und (3.31):

$$\Delta t \leq \frac{T_{1b}\tau_b}{T_{1b} + \tau_b} \approx 70 \text{ ms} \quad (3.32)$$

bzw.

$$\Delta t \leq \frac{T_{1g}\tau_g}{T_{1g} + \tau_g} \approx 900 \text{ ms} \quad (3.33)$$

Da aber bei der Berücksichtigung des Wasseraustausches in dieser Arbeit τ_b über einen physiologisch möglichen Bereich von 0.001 ms bis 4000 ms variiert wurde (vgl. Abschnitt 3.1.2) können die Stabilitätsbedingungen in Extremfällen die Form $\Delta t \leq 0.0009$ ms haben (vor allem bei $\tau = 0.001$ ms). Deshalb wurden in den Simulationen angepasste zeitliche Schrittweiten Δt zwischen 1 ms und 0.0001 ms verwendet.

Validierung

Für die Validierung wurde die Simulation mit der analytischen Lösung für den Fall freier Relaxation verglichen. Die analytische Lösung für die Gleichungen (3.1) lautet dann (vgl. [109]):

$$\begin{aligned} M_b(t) &= P_1 \exp(\psi t) + P_2 \exp(\phi t) + M_{0b} \\ M_g(t) &= P_3 \exp(\psi t) + P_4 \exp(\phi t) + M_{0g}, \end{aligned} \quad (3.34)$$

wobei ψ und ϕ durch

$$\begin{aligned} \psi &= -\frac{1}{2}(k_1 + \sqrt{k_1^2 - 4k_2}) \\ \phi &= -\frac{1}{2}(k_1 - \sqrt{k_1^2 - 4k_2}) \end{aligned}$$

und k_1 und k_2 durch

$$\begin{aligned} k_1 &= \frac{1}{T_{1b}} + \frac{1}{\tau_b} + \frac{1}{T_{1g}} + \frac{1}{\tau_g} \\ k_2 &= \frac{1}{T_{1b}T_{1g}} + \frac{1}{T_{1b}\tau_g} + \frac{1}{T_{1g}\tau_b} \end{aligned}$$

gegeben sind. Die Amplituden P_1 bis P_4 sind durch die Anfangsbedingungen $M_b(t=0) = -M_{0b}$ und $M_g(t=0) = -M_{0g}$ und den entsprechenden ersten Ableitungen von M_b und M_g zur Zeitpunkt $t=0$ festgelegt. Diese Anfangsbedingungen rühren daher, dass die Simulation direkt nach einem Inversionspuls erfolgt. Durch die Normierung der Gesamtmagnetisierung auf den Wert 1 (vgl. Abschnitt 3.1.1) weisen das Blut- und das Gewebekompartiment entsprechend ihrem Volumenanteil die Magnetisierungen $M_{0b} = 0.01M_{0total}$ und $M_{0g} = 0.99M_{0total}$ auf. Nach einem Inversionspuls der verwendeten MRT-Sequenz kehren sich die Vorzeichen dieser Magnetisierungen um, womit sie dann $-M_{0b}$ und $-M_{0g}$ betragen. Bei der Validierung betragen die verwendeten Parameter folgende Werte: $T_{1b} = 100$ ms (aus Messungen in [5]), $T_{1g} = 1022$ ms ([106]), $\tau_b = 333$ ms ([109]), $\tau_g = 32$ s (entsprechend Gl. (3.6), wobei $v_b = 0.01$ ist, nach Messungen in [5]). Abbildung 3.8 zeigt die Ergebnisse der numerischen Simulation und der analytischen Lösung für diese Parameter: einmal für die Magnetisierung im Blutkompartiment (also $M_b(t)$) unter Einsatz von KM und einmal für die Magnetisierung im Gewebekompartiment (also $M_g(t)$). Die Abweichungen zwischen analytischer und numerischer Lösung liegen bei 0.1 bis 0.3%.

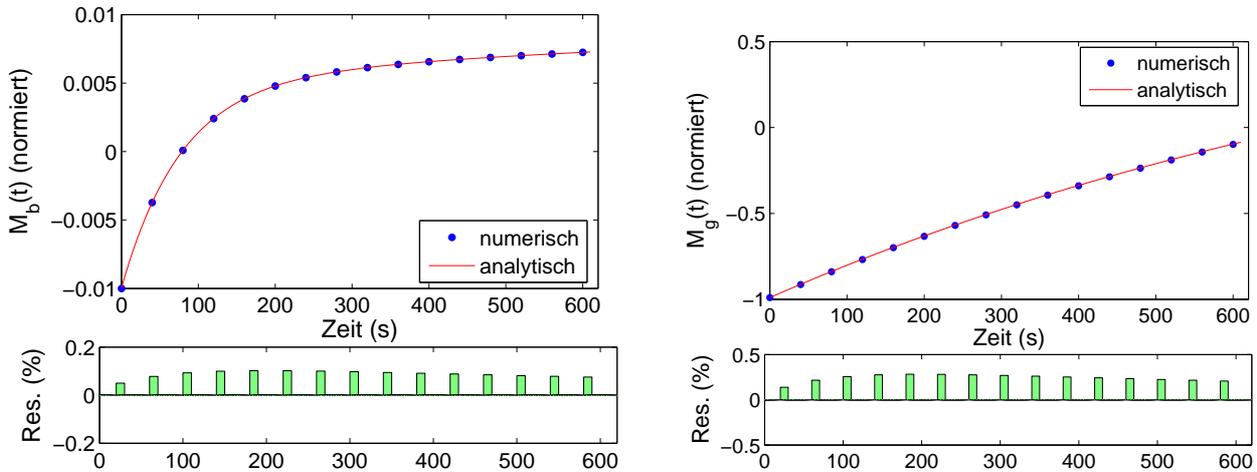


Abbildung 3.8: Vergleich von analytischer und numerischer Lösung für den Zeitverlauf der Magnetisierungen des Blut- bzw. Gewebekompartments entsprechend dem Wasseraustausch, welcher durch die Gleichungen (3.1) beschrieben ist. In diesem Fall ist der Einsatz von Kontrastmittel berücksichtigt. Die Abweichungen zwischen analytischer und numerischer Lösung betragen weniger als 0.3%.

3.4 Zusammenfassung von Kapitel 3

In diesem Kapitel wurden die Methoden beschrieben, die den Simulationen zur Überprüfung der in zweiten Kapitel formulierten Hypothesen zugrunde lagen.

Zunächst ist erläutert worden, wie der Einfluss des Wasseraustausches zwischen Blut und umgebendem Gewebe auf die kontrastmittelgestützte MRT berücksichtigt wurde: Verwendet man, wie bei den tierexperimentellen Vorarbeiten geschehen, ein intravasales (also innerhalb der Blutgefäße verbleibendes) Kontrastmittel, so erwartet man, dass die Wirkung des Kontrastmittels auf das Innere der Gefäße beschränkt bleibt. Doch durch den stetigen Austausch von Wasser wird der Einfluss des Kontrastmittels teilweise auch auf das umgebende Gewebe ausgedehnt. Der Austausch von Wasser wird in dieser Arbeit mittels eines in diesem Kapitel vorgestellten Kompartimentmodells beschrieben. In diesem Kapitel wurde gezeigt, wie Wasseraustausch zu einer Überschätzung des relativen Blutvolumens führen kann. Dabei wurde die vorhergesagte Überschätzung über ein einfaches numerisches Verfahren berechnet, welches durch den Vergleich mit einem analytisch lösbarer Fall validiert wurde. Die Abweichungen zwischen numerischem und analytischem Ergebnis betragen dabei zwischen 0.2% und 0.5%.

Ferner wurde der Einfluss der Gefäßstruktur sowie der porösen Natur von Gewebe auf die Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens mittels einer Computersimulation untersucht. Sie simulierte die Diffusion von Kontrastmittel in Gewebe, durch das numerische Lösen der Diffusionsgleichung für isotrope Diffusion in porösen Medien. Dabei wurde ein explizites Finite-Differenzen-Verfahren verwendet, welches an mehreren analytischen

Lösungen der Diffusionsgleichung validiert wurde. Die Abweichungen zwischen analytischer und numerischer Lösung betrug dabei 0.05% bis maximal 1%.

Kapitel 4

Ergebnisse und Diskussion

Die folgende Darstellung der Ergebnisse orientiert sich an den Hypothesen, die am Ende von Kapitel 1 formuliert wurden. Zunächst wird der Einfluss des Wasseraustausches auf die Bestimmung des relativen Blutvolumens, v_b , dargestellt.

Danach folgen die Ergebnisse zum Einfluss der Gewebemorphologie auf die Parameter des permeabilitätslimitierten Toftsmodells, welches in diesem Kapitel verkürzt als *Toftsmodell* bezeichnet werden soll. Diese Ergebnisse zum Einfluss der Gewebemorphologie auf die Parameter des Toftsmodells werden in zwei Schritten präsentiert. Zunächst wird ausschließlich der Einfluss von Gefäßstrukturen auf die vom Toftsmodell vorhergesagten Kapillarpermeabilität betrachtet. Im zweiten Schritt wird zusätzlich zum Einfluss der Gefäßstruktur auch der Einfluss der porösen Natur des Gewebes auf die Vorhersagen des Toftsmodells bzgl. Kapillarpermeabilität und relativem interstitiellen Volumen, v_e , berücksichtigt.

4.1 Wasseraustausch und v_b

In den experimentellen Vorarbeiten, die in Abschnitt 2 vorgestellt wurden, ist der Einfluss des Wasseraustauschs weder bei der histologischen noch bei der MRT-Bestimmung des relativen Blutvolumens berücksichtigt worden. Die Histologie kann dies prinzipiell nicht, da sie ex vivo nur entwässertes Gewebe untersucht. Zur Bestimmung des relativen Blutvolumens mittels MRT wurde der Quotient von ΔSI und SI_{KM}^{vb} berechnet (vgl. Abschnitt 2.4). Je nachdem, ob der Wasseraustausch eine Rolle spielt oder nicht, ergab dieser Quotient v_b^{wa} bzw. v_b^{kwa} . Man sieht also, dass die Messgröße (nämlich der Quotient von ΔSI und SI_{KM}^{vb}) für v_b^{wa} und v_b^{kwa} dieselbe ist. D.h. es ist von vornherein nicht entscheidbar, ob der Wasseraustausch eine Rolle spielt oder nicht. Wäre es möglich, die Wasserdurchlässigkeit der Kapillaren an- und auszuschalten, dann wäre bei eingeschalteter Wasserdurchlässigkeit das Blutvolumen aufgrund von Wasseraustauscheffekten größer (überschätzt) als bei ausgeschalteter bzw. vernachlässigbarer Wasserdurchlässigkeit (vgl. Gl. (3.10)).

Die hier zu überprüfende Hypothese lautet: Der Austausch von Wasser zwischen Blut und umgebendem Gewebe ist der Grund für die rund 60%ige Überschätzung des MRT-bestimmten relativen Blutvolumens gegenüber den histologischen Messungen. Um diese

Hypothese zu überprüfen, wurde der Einfluss des Wasseraustausches auf die Magnetisierungen von Blut bzw. Gewebe durch ein Kompartimentmodell modelliert (Gl. (3.1)). Der zeitliche Verlauf der Magnetisierung wurde durch die verwendete (und in Abschnitt 2.2.1 beschriebene) IR-FLASH Sequenz beeinflusst. Abbildung 4.1 zeigt den simulierten Verlauf der Gesamtmagnetisierung ($M_{\text{total}} = M_b + M_g$, wobei M_b bzw. M_g die Anteile der Gesamtmagnetisierung bezeichnen, die aus dem Blut bzw. Gewebe herrühren) für den Fall der benutzten IR-FLASH Sequenz. Im Bildteil (a) wird die Dynamik der ersten fünf Auslesezyklen gezeigt. Innerhalb eines Auslesezyklusses wird ein MRT Bild ausgelesen. In Bildteil (b) ist ein Auslesezyklus vergrößert dargestellt. Ein Auslesezyklus beginnt mit einem Inversionspuls, gefolgt von 30 ms freier Relaxation und schließlich aus 580 ms eigentlichem Auslesen, wobei alle 4.531 ms ein Auslesepuls eingestrahlt wird. Somit hat ein Auslesezyklus eine Gesamtdauer von 610 ms. Aus dem Magnetisierungsverlauf in Abbildung 4.1

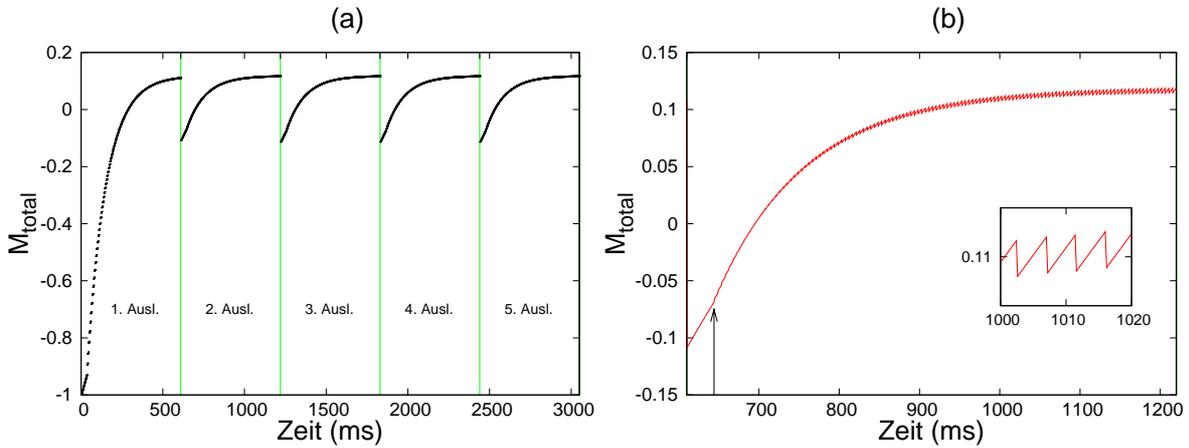
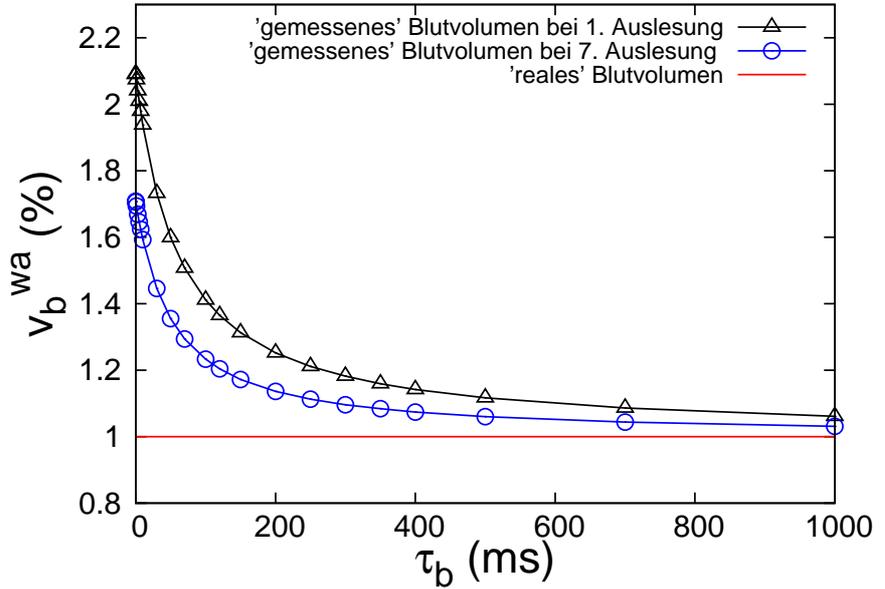


Abbildung 4.1: Simulierter Zeitverlauf der auf 1 normierten Gesamtmagnetisierung ($M_{\text{total}} = M_b + M_g$) bei Wasseraustausch und verwendeter IR-FLASH Sequenz mit KM (d.h. $T_{1b} = 100$ ms). (a): Die ersten fünf Auslesezyklen. (b): Der zweite Auslesezyklus im Detail. Der Pfeil zeigt den Startpunkt des eigentlichen Auslesens an. Das vergrößerte Feld zeigt den sägezahnförmigen Verlauf, welcher durch die Auslesepulse alle 4.531 ms verursacht wird.

wurde der durch den Wasseraustausch überschätzte Wert des relativen Blutvolumens v_b^{wa} bestimmt. Dazu wurde zunächst ein physiologisch realistischer Wert für das relative Blutvolumen von $v_b = 1\%$ angesetzt [5]. Anschließend wurde berechnet, welches (überschätzte) Blutvolumen die MRT-Bestimmung liefert, wenn ein Wasseraustausch gegebener Stärke vorherrscht (vgl. Abschnitt 3.1.2). Die Stärke des Wasseraustausches war dabei durch die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser im Blut (τ_b) gegeben, die über einen physiologisch relevanten Bereich von $\tau_b = 0.001$ ms bis 4000 ms variiert wurde (vgl. Abschnitt 3.1.2). Aus dem Magnetisierungsverlauf bei einem gegebenen τ_b wurden über Gl. (3.10) der überschätzte Wert des relativen Blutvolumens v_b^{wa} bestimmt. Das Ergebnis dieser Be-

Abbildung 4.2:

Berechnete überschätzte relative Blutvolumina v_b^{wa} in Abhängigkeit von der mittleren Aufenthaltszeit τ_b von Wasser im Blut für den ersten und siebten Auslesezyklus. Für immer größer werdende Aufenthaltszeiten nähert sich das überschätzte v_b^{wa} immer mehr dem tatsächlichen Wert des Blutvolumens von 1% an (horizontale Linie).



rechnungen zeigt Abbildung 4.2. Die dort aufgetragenen Kurven zeigen die zu erwartende Blutvolumenüberschätzung aufgrund des Wasseraustausches für zwei Auslesezyklen. Die oberste Kurve in Abbildung 4.2 zeigt die Blutvolumenüberschätzung, falls die Bestimmung des Blutvolumens auf Basis des ersten Auslesezykluses erfolgt. Die untere Kurve zeigt die zu erwartende Blutvolumenüberschätzung auf Basis des siebten Auslesezykluses. Dieser Unterschied basiert auf den leicht variierenden Magnetisierungsverläufen für den ersten und die nachfolgenden Auslesezyklen (vgl. Abbildung 4.1). Würde man also, etwa um Messzeit sparen zu wollen, immer nur den ersten Auslesezyklus wählen, würde man zu einem zusätzlich überschätzten Wert für das überschätzte v_b^{wa} gelangen. Die Kurve für den siebten Auslesezyklus zeigt das Ergebnis nachdem sich das System in einen gleichmäßigen Verlauf eingependelt hat. In der experimentellen Arbeit wurden sogar nur Auslesezyklen jenseits des 17. verwendet [5], um sicherzustellen, dass sich die Magnetisierungsverläufe auf einen gleichmäßigen Verlauf eingependelt hatten.

Der Kurvenverlauf in Abbildung 4.2 zeigt, wie der Wasseraustausch die Überschätzung des Blutvolumens v_b^{wa} beeinflusst. Man sieht erwartungsgemäß, dass für große mittlere Aufenthaltsdauern von Wasser das überschätzte v_b^{wa} sich dem wahren Wert v_b von 1% annähert (horizontale Linie). Nun soll Abbildung 4.2 vor dem Hintergrund betrachtet werden, die 60%ige Überschätzung des relative Blutvolumens in der experimentellen Arbeit zu erklären (vgl. Abschnitt 2.5). Für einen typischen Wert der Austauschkonstanten von Wasser zwischen Blut und umgebendem Gewebe von $\tau_b = 300$ ms [109] ergibt sich eine Überschätzung aufgrund des Wasseraustausches von lediglich 9.6% ($v_b^{wa} = 1.096\%$ statt 1%). Würde man (fälschlicherweise) den ersten Auslesezyklus heranziehen, ergäbe sich eine Überschätzung von 18.2% ($v_b^{wa} = 1.182\%$ statt 1%). Um zu einer Abweichung von etwa 60% zu gelangen, müsste die mittlere Aufenthaltsdauer in Blut einen Wert von $\tau_b = 10$ ms haben (dann wäre $v_b^{wa} = 1.593\%$ statt 1%).

Der Schlüssel für eine mögliche Erklärung der gemessenen 60%igen Blutvolumenüberschätzung im Tumor liegt also im Wert von τ_b , welcher die Geschwindigkeit des Wasseraustausches beschreibt. Wie in Abschnitt 2.5 erwähnt wurde, tritt eine Blutvolumenüberschätzung nur in Tumorgewebe auf, nicht aber in gesundem Gewebe. Wenn hier nun die Hypothese aufgestellt wird, dass der Wasseraustausch für diese Überschätzung im Tumor verantwortlich ist, könnte eine erste Frage lauten: Warum sollte der Wasseraustausch nur im Tumor und nicht auch im gesunden Gewebe merkbare Unterschiede bei der Blutvolumenbestimmung zwischen MRT und Histometrie verursachen? Dafür können zwei Ursachen angegeben werden: zum einen die Unterschiede in der Kapillargeometrie und zum anderen die Unterschiede in den Kapillarpermeabilitäten. Die beiden Punkten werden nun ausführlicher diskutiert.

4.1.1 Diskussion

Zunächst eine Bemerkung zur Nomenklatur in der folgenden Diskussion. Die jeweiligen Parameter in Tumor- bzw. Normalgewebe werden im folgenden mit einem unteren oder oberen Index *tumor* bzw. *norm* bezeichnet (z.B. v_b^{tumor} bzw. v_b^{norm} für relatives Blutvolumen im Tumorgewebe bzw. im Normalgewebe). Ob der Index oben oder unten steht richtet sich danach, ob ein weiterer Index vorhanden ist. Beim relativen Blutvolumen, v_b , gibt es bereits den unteren Index b , weshalb die Indizes *tumor* bzw. *norm* nach oben geschrieben werden. Wenn kein weiterer Index vorhanden ist, werden *tumor* bzw. *norm* nach unten geschrieben (z.B. r_{tumor} für den Kapillarradius in Tumorgewebe).

Zu den Unterschieden in der Kapillargeometrie: Zunächst sei darauf hingewiesen, dass in der Simulation des Wasseraustausches kein expliziter Parameter enthalten ist, der bestimmt, ob es sich im jeweiligen Fall um Normal- oder Tumorgewebe handelt. Allerdings kann τ_b als impliziter Parameter benutzt werden, um zwischen gesundem und tumorösem Gewebe zu unterscheiden. Das liegt daran, dass τ_b implizit über die Kapillargeometrie, hier insbesondere des Kapillarradius, bestimmt ist: Der Modellierung des Wasseraustausches zwischen Blut und umgebendem Gewebe durch ein Zweikompartimentmodell lag die einfache geometrische Überlegung zugrunde, dass die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser im Blutkompartiment durch das Verhältnis von Blutvolumen zu Oberfläche des Blutkompartiments gegeben ist (vgl. Gl. (3.3) in Abschnitt 3.1.1). Dies entspricht der Anschauung, dass je größer die Oberfläche des Blutkompartiments im Vergleich zum Blutkompartimentvolumen ist, desto wahrscheinlicher trifft ein Wassermolekül auf die Kompartimentwand (i.e. Kapillarwand) und verlässt das Blutkompartiment. Somit ist in diesem Fall die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser im Blutkompartiment relativ kurz im Vergleich zu dem Fall, dass die Oberfläche des Blutkompartiments im Vergleich zum Blutkompartimentvolumen klein ist. Die histologischen Untersuchungen im Rahmen der tierexperimentellen Arbeiten haben gezeigt, dass Tumore kleinere, dafür aber mehr, Kapillaren pro Flächeneinheit aufweisen. Es zeigt sich, dass der mittlere Kapillarabstand in gesundem Gewebe ca. 210 μm und im Tumor ca. 60 μm beträgt. Der mittlere Radius von Tumorkapillaren beträgt ca. $r_{tumor} = 3 \mu\text{m}$, der in gesundem Gewebe ca. $r_{norm} = 9 \mu\text{m}$ [5].

Um das Verhältnis von Blutvolumen zu Oberfläche des Blutkompartiments abzuschätzen,

sollen die Kapillaren als Zylinder der Höhe h betrachtet werden. Mit den geometrischen Angaben zu den Kapillarradien aus den histologischen Untersuchungen ergibt sich nach Gl. (3.3) die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser in einem Blutkompartiment (i.e. den Kapillaren) zu:

$$\tau_b^{tumor} = \frac{V_b^{tumor}}{P_{tumor}S} = \frac{h\pi r_{tumor}^2}{P_{tumor}h2\pi r_{tumor}} = \frac{r_{tumor}}{2P_{tumor}}$$

$$\text{bzw.} \quad \tau_b^{norm} = \frac{r_{norm}}{2P_{norm}}.$$

Man erhält somit einen Zusammenhang zwischen τ_b^{tumor} und τ_b^{norm} der Form:

$$\tau_b^{tumor} = \frac{r_{tumor}P_{norm}}{r_{norm}P_{tumor}}\tau_b^{norm}. \quad (4.1)$$

Unter der Annahme, dass die Permeabilitäten der Kapillarwände in Tumor, P_{tumor} , und normalem Gewebe, P_{norm} , gleich sind, ergibt sich dann:

$$\tau_b^{tumor} = \frac{r_{tumor}}{r_{norm}}\tau_b^{norm}. \quad (4.2)$$

Die Annahme, dass die Kapillarpermeabilitäten im Tumor und im gesunden Gewebe gleich sind, wurde durch Messungen im Rahmen der tierexperimentellen Arbeiten nahegelegt. Dabei wurden die Kapillarpermeabilität mittels des permeabilitätslimitierten Toftsmodells bestimmt, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in den Permeabilitäten zeigten [5]. Allerdings werden in den folgenden Abschnitten die Limitationen des Toftsmodells bei der Permeabilitätsbestimmung gründlicher untersucht werden. Doch zunächst soll hier in erster Näherung die Annahme gemacht werden, dass im Tumor und im gesunden Gewebe die Kapillarpermeabilitäten gleich sind.

Für die in der histologischen Untersuchung gefundenen Kapillarradien von $3 \mu\text{m}$ bzw. $9 \mu\text{m}$ und einem $\tau_b^{norm} = 300$ ms ergibt sich nach Gl. (4.2) also ein Verhältnis von $\tau_b^{tumor}/\tau_b^{norm} \approx 0.33$. D.h. die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser im Blut ist in Tumorgewebe um ein Drittel kleiner als in gesundem Gewebe. Mit anderen Worten, aufgrund der Kapillargeometrie (i.e. Kapillarradien) ist im Tumorgewebe der Wasseraustausch dreimal schneller als im gesunden Gewebe.

Für das oben angenommene τ_b^{norm} von 300 ms ergibt sich somit im Tumor ein τ_b^{tumor} von knapp 100 ms. Nach Abbildung 4.2 entspricht dies einer Überschätzung im Tumor von ca. 23%. Auch dies liefert noch nicht die 60% Überschätzung, welche die experimentelle Arbeit zeigte.

Der entscheidende Wert ist hier das τ_b^{norm} , für welches 300 ms als ein *typischer* Wert angesetzt wurde. Tatsächlich liegen für Prostatagewebe keine experimentell bestimmten τ_b vor. In der Literatur finden sich lediglich entsprechende Arbeiten zu Gehirn oder Herz (z.B. [108, 109]). Der Bereich physiologisch relevanter τ_b liegt dabei zwischen 140 ms und 1000 ms [108]. Da Messungen von τ_b in der Prostata nicht vorliegen, wurde hier ein Wert

von 300 ms für die mittlere Aufenthaltsdauer von Wasser in den Kapillaren des gesunden Gewebes angesetzt.

Nimmt man aber z.B. das oben erwähnte $\tau_b^{norm} = 143$ ms, dann entspräche das einem τ_b^{tumor} von ca. 50 ms, was nach Abbildung 4.2 eine Überschätzung von ca. 35% liefert. Auch das ist immer noch zu gering, um die 60%ige Überschätzung des MRT-bestimmten relativen Blutvolumens im Tumor durch den Einfluss des Wasseraustauschs zu erklären. Auf der anderen Seite kann man sagen, dass sich alleine durch die Kapillargeometrie in Tumoren und dem damit stärkeren Wasseraustausch eine Überschätzung des Blutvolumens von 35% erklären läßt. Allerdings gibt es noch einen zweiten Grund, warum der Wasseraustausch im Tumor stärker ist als im gesunden Gewebe: Unterschiede in den Kapillarpermeabilitäten.

Zu den Unterschieden in den Kapillarpermeabilitäten: Die Gefäßbildung in Tumoren weicht von der in gesundem Gewebe ab. Tumorgewebe wächst schneller als gesundes Gewebe und muss auch entsprechend schnell ein Gefäßsystem für seine Blutversorgung aufbauen (man spricht von Angiogenese). Eine Folge dieser beschleunigten Angiogenese in Tumoren ist, dass dort die Kapillarwände allgemein eine höhere Durchlässigkeit besitzen [11]. Dort kann es somit zu einem stärkeren Wasseraustausch kommen als im gesunden Gewebe, was zu einer zusätzlichen Überschätzung von v_b führt.

Oben wurden in erster Näherung die Kapillarpermeabilitäten P_{tumor} und P_{norm} gleichgesetzt. Vor dem Hintergrund der Hypothese erhöhter Kapillarpermeabilität im Tumor soll jetzt der Fall betrachtet werden, dass $P_{tumor} > P_{norm}$.

Wie stark sich die Kapillarpermeabilität im Tumor von der in gesundem Gewebe unterscheidet, soll Anhand der Literatur eingegrenzt werden. So zeigen die Untersuchungen von Padhani et al. Änderungen in der Kapillarpermeabilität in Prostatatumoren, die mit einer Hormontherapie behandelt wurden. Die Kapillarpermeabilität in tumorbefallenen Gebieten der Prostata sank nach einer erfolgreichen Hormonbehandlung im Mittel auf die Hälfte [124]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Permeabilitäten von Kapillaren im Tumor (mindestens) doppelt so hoch sind, wie die von Kapillaren in gesundem Gewebe. Bei der Arbeit von Padhani et al. wurde die Permeabilität des Kontrastmittels Gd-DTPA und nicht von Wasser bestimmt. Die Bestimmung der Kapillarpermeabilität beruhte dabei auf der Verwendung des Toftsmodells. Hier soll der von Padhani et al. veröffentlichte Wert als eine untere Grenze für die erhöhte Kapillarpermeabilität in Prostatatumoren angenommen werden.

Zur Abschätzung einer oberen Grenze für die erhöhte Kapillarpermeabilität im Tumor kann die Arbeit von Jain et al. [11] herangezogen werden. In ihr wurde die Permeabilität von Kapillaren mittels Fluoreszenzmikroskopie bestimmt, wobei die Permeabilität der Kapillarwände bzgl. des fluoreszierenden Stoffes gemessen wurde. Jain fand in Tumoren eine, im Vergleich zu gesundem Gewebe, etwa 6 bis 8-fach erhöhte Kapillarpermeabilität. Dabei handelte es sich um Messungen am Gewebe von Hasenohren und dort implantierten Tumore und nicht um Prostatatumore. Diese Werte können deshalb nur als grobe Richtschnur dafür dienen, wie stark die Kapillarpermeabilitäten in Prostatatumoren erhöht ist.

Somit soll hier davon ausgegangen werden, dass die Kapillarpermeabilitäten im Tumor etwa um einen Faktor 2 bis 10 gegenüber normalem Gewebe erhöht sind.

Allerdings ist zu Padhani et al. bzw. Jain et al. zu sagen, dass dort die Kapillarpermea-

bilität bzgl. Gd-DTPA bzw. (mit Fluoresceinisothiocyanat markiertes) Dextran* bestimmt wurde und nicht bzgl. Wasser. Möglicherweise sind die Permeabilitätsunterschiede zwischen Tumor und gesundem Gewebe bzgl. Wasser andere als bzgl. Gd-DTPA oder Dextran.

Trotzdem läßt sich physiologisch begründen, dass die Kapillarpermeabilität in Tumoren allgemein erhöht ist. Diese allegemeine Erhöhung der Kapillarpermeabilität hat zur Folge, dass sowohl Substanzen wie Gd-DTPA oder Dextran als auch Wasser leichter durch die Kapillarwand kommen. Am Anfang steht der empirische Befund zahlreicher Arbeiten mit unterschiedlichen Substanzen, bei denen festgestellt wurde, dass Tumorkapillaren permeabler sind als gesunde (z.B. [11, 124, 125]). Die physiologische Begründung dafür liegt in der Struktur der Kapillaren begründet. Neben Kanälen (wie z.B. Aquaporine), welche selektiv Substanzen durchlassen und inhibiert werden können, haben die Kapillaren (außer im Gehirn) auch sogenannte Fenestrierungen. Dies sind Lücken in der Kapillarwand mit einer Größe von etwa 10 bis 100 nm [71, 126]. Diese Lücken sind mit einer ca. 3 bis 5 nm dünnen Membran (einem sogenannten Diaphragma) überspannt [127, 128]. Das Diaphragma ist seinerseits porös, wobei die Poren eine Größe von etwa 5 bis 6 nm haben [129]. Schließlich gibt es auch sogenannte diskontinuierliche Kapillaren. Sie haben Lücken (ohne Diaphragmen) in ihren Wänden, die einen Durchmesser von bis zu 1 μm aufweisen [71] können. Nun sind Tumore durch eine beschleunigte Angiogenese charakterisiert, die zu einer Zunahme der Kapillarfenestrierung führt [11, 130]. Da Fenestrierungen unselektiv alle hinreichend kleinen Substanzen passieren lassen, erhöht sich bei beschleunigter Angiogenese die Kapillarpermeabilität für Wasser wie auch für andere Substanzen. Die Annahme, dass Tumorkapillaren sowohl für Wasser als auch für Gd-DTPA, Dextran oder andere Substanzen durchlässiger werden, liegt also in der Zunahme der Fenestrierungen begründet.

Insgesamt bleibt eine Quantifizierung der Permeabilitätsverhältnisse bzgl. Wasser im konkreten Fall der Prostata nur grob möglich. Wie oben erwähnt soll als Schätzung angenommen werden, dass die Permeabilität in Tumoren um einen Faktor 2 bis 10 mal größer ist, als in normalem Gewebe.

Nun soll abgeschätzt werden, wie stark der Einfluss des Wasseraustauschs auf die Bestimmung des relativen Blutvolumens ist, wenn Permeabilitäts erhöhungen im Tumor um einen Faktor 2 bis 10 berücksichtigt werden. Dazu soll zunächst ein τ_b^{norm} von 300 ms angesetzt werden. Wie oben erwähnt handelt es sich dabei um einen *typischen* Wert für gesundes Gewebe. Geht man vom dem Fall aus, dass die Permeabilität von Tumorkapillaren doppelt so hoch ist, wie die von Kapillaren in normalem Gewebe, dann ergibt nach Gl. (4.1) ein τ_b^{tumor} von 50 ms, was nach Abbildung 4.2 eine Überschätzung von 35% liefern würde. Für den Fall, dass die Permeabilität der Tumorkapillaren zehn mal so hoch ist wie die von Kapillaren in normalem Gewebe, ergibt sich entsprechend Gl. (4.1) ein τ_b^{tumor} von 10 ms, was nach Abbildung 4.2 eine Überschätzung von 59.3 % liefern würde. Das würde die 60%ige Überschätzung der tierexperimentellen Voruntersuchungen erklären. Allerdings müsste für dieses Ergebniss die obere Grenze der Kapillarpermeabilität, also eine zehn mal höhere Permeabilität angenommen werden.

*Dextran ist ein Polysaccharid, das als gutverträgliche, bioneutrale Substanz in der biomedizinischen Forschung eingesetzt wird.

Wird für τ_b^{norm} der kleinste Literaturwert von 143 ms angesetzt, dann ergibt sich für eine doppelt so hohe Tumorkapillarpermeabilität nach Gl. (4.1) ein τ_b^{tumor} von 23 ms, was nach Abbildung 4.2 einer Blutvolumenüberschätzung von 47% entspricht. Wird schließlich eine 10 mal höhere Permeabilität von Tumorkapillaren angenommen dann erhält man ein τ_b^{tumor} von rund 4.7 ms, was einer Blutvolumenüberschätzung von 65% entspricht.

Zusammenfassend: Um die beobachtete 60%ige Blutvolumenüberschätzung im Tumor im Rahmen des verwendeten Wasseraustauschmodells zu erklären, müssen sowohl die histologisch bestätigten Unterschiede in der Kapillargeometrie, als auch die Unterschiede in den Kapillarpermeabilitäten berücksichtigt werden. Allerdings muss dafür im Tumor eine Kapillarpermeabilität angenommen werden, die um einen Faktor 10 höher ist, als im gesunden Gewebe. Moderatere Werte liefern hingegen nur Blutvolumenüberschätzungen in einem Bereich von 30% bis 50%. Für eine genauere Abschätzung der zu erwartenden Blutvolumenüberschätzung fehlen spezifisch für die Prostata und Prostatakarzinome gemessene τ_b -Werte. Die hier gefundenen Ergebnisse können somit nur die ungefähren Größenordnungen umreißen.

4.2 Toftsmodell und Gefäßpermeabilität

In diesem Abschnitt wird untersucht, wie zuverlässig das permeabilitätslimitierte Toftsmodell die Kapillarpermeabilitäten voraussagt. Dazu wird ein einfaches Gewebemodell angesetzt, um die KM-Ausbreitung zu simulieren und Konzentrations-Zeit-Kurven für das Gewebe zu gewinnen. Anschließend wird das Toftsmodell (Gl. (1.29)) an die Konzentrations-Zeit-Kurve angepasst. Dabei wird der Parameter P des permeabilitätslimitierten Toftsmodells als Anpassungsparameter verwendet. Die Anpassung erfolgt nach der Methode der kleinsten Quadrate. Der Wert von P , der zu einer optimalen Anpassung führt, entspricht dann der vom permeabilitätslimitierten Toftsmodell vorhergesagten Kapillarpermeabilität. Diese wird mit der Kapillarpermeabilität verglichen, die in der Diffusionssimulation angesetzt war. In diesem Kapitel wird nur das permeabilitätslimitierte Toftsmodell betrachtet. Im Folgenden wird verkürzend nur noch *Toftsmodell* geschrieben werden, wobei jedoch immer das permeabilitätslimitierte Toftsmodell gemeint ist.

Das benutzte 2D Gewebemodell hat einen sehr einfachen Aufbau, was es der Einfachheit des Toftsmodells entgegen kommen sollte. Das in diesem Abschnitt verwendete 2D Gewebemodell berücksichtigt auch nicht die poröse Struktur des Gewebes. Formal bedeutet dies, dass die Tortuosität $\lambda = 1$ gesetzt ist. D.h. es wird hier vereinfachend angenommen, dass es um die Kapillare keine Zellen gibt.

Das 2D Gewebemodell besteht aus einem quadratischen Raumgebiet von $50 \mu\text{m}$ bzw. $200 \mu\text{m}$ Kantenlänge, um Tumor bzw. gesundes Gewebe zu simulieren. In der Mitte eines solchen Raumgebietes liegt eine Kapillare. Wie in Abschnitt 3.2 erwähnt wurde, führt die Verwendung periodischer Randbedingungen dazu, dass die Kantenlängen der Simulationsgebiete (also $50 \mu\text{m}$ bzw. $200 \mu\text{m}$) den Gefäßabständen entsprechen (vgl. Abbildung 3.2).

Die in der Mitte des Simulationsgebietes liegende Kapillare hat einen Innenradius von $4 \mu\text{m}$ für den Fall, dass Tumorgewebe simuliert werden soll. Für normales Gewebe wird ein Kapillarinnenradius von $9 \mu\text{m}$ angesetzt. In beiden Fällen beträgt die Wanddicke der Kapillaren $1 \mu\text{m}$. Diese Maße entsprechen den Ergebnissen histologischer Untersuchungen [5]. Der Diffusionskoeffizient außerhalb der Blutgefäße wurde auf $D = 260 \mu\text{m}^2$ gesetzt. Dieser Wert wurde der Literatur entnommen und wurde für die Diffusion des von Gd-DTPA in einem Agarose-Gel bestimmt, welches als eine Modells substanz für den interstitiellen Raum verwendet wird [16, 120].

Die Permeabilität der Kapillarwand wurde zwischen $0.01 \mu\text{m/s}$ und $5 \mu\text{m/s}$ variiert, was einem Bereich physiologisch gemessener Permeabilitätswerte entspricht [123, 131]. Innerhalb der Kapillare wird kein Diffusionskoeffizient festgelegt, vielmehr wird der zeitliche Verlauf der KM-Konzentration im Blut über eine arterielle Eingangsfunktion (*engl.*: *Arterial Input Function*: AIF) als Dirichlet-Randbedingung vorgegeben. Hier wird also die Annahme gemacht, dass sich im Blutgefäß die KM-Konzentration instantan gut durchmischt. Die verwendete AIF orientiert sich am Verlauf der an Ratten gemessenen AIF und ist in Abbildung 4.3 gezeigt. Bei der AIF wird der zeitliche Konzentrationsverlauf in einer der großen Arterien gemessen (bei den tierexperimentellen Untersuchungen, die zur AIF in Abbildung 4.3 gehören, war dies die Arteria iliaca interna). Dieses Vorgehen wird

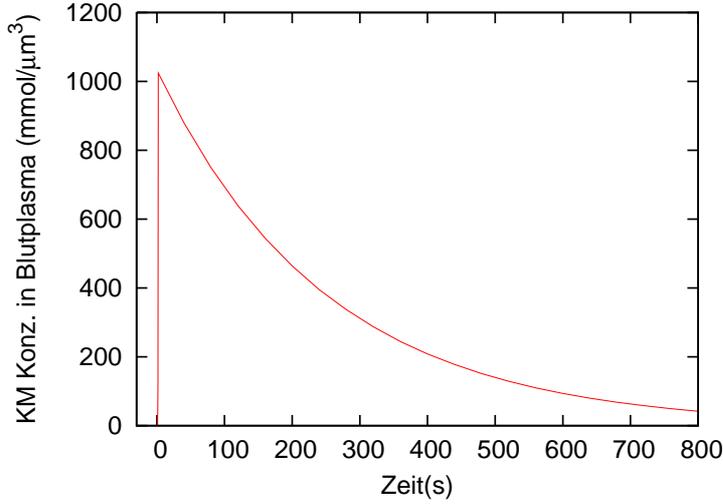


Abbildung 4.3: Arterielle Eingangsfunktion (AIF), welche die Konzentration von Kontrastmittel innerhalb der Kapillare beschreibt.

gewählt, da die direkte Messung des zeitlichen Konzentrationsverlaufs in den Kapillaren wegen der vergleichsweise niedrigen Ortsauflösung des MRT nicht möglich ist*. Man misst also in den Arterien und nimmt an, dass der dort gemessene zeitliche Konzentrationsverlauf demjenigen in den Kapillaren entspricht.

Für die in Abbildung 4.3 gezeigte schematische AIF wurde die Gleichung:

$$AIF(t) = \begin{cases} t^{10}, & \text{wenn } t < 2 \text{ s} \\ 1024 \cdot \exp(-0.004(t - 2)), & \text{wenn } t \geq 2 \text{ s} \end{cases} \quad (4.3)$$

verwendet. Die AIF in Abbildung 4.3 ist dabei auf den Maximalwert 1024 normiert, damit der exponentiell abfallende Teil der AIF direkt an den ersten Teil der AIF, der durch t^{10} gegeben ist, anschließt. Auf Basis dieser AIF lässt sich die KM-Ausbreitung im Gewebe simulieren, wie in Abbildung 4.2 exemplarisch gezeigt ist. Aus der simulierten Verteilung des KM im Gewebe wurde eine mittlere Konzentration für das Simulationsgebiet zu gegebenen Zeitpunkten bestimmt, um sie mit den Wert C_g des Toftsmodells vergleichen zu können. Dazu wurde über alle Gitterpunkte des Simulationsgebiets gemittelt, die nicht in der Kapillare lagen:

$$\bar{C}_g(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C(x_i, y_i, t).$$

Hierbei bezeichnet $\bar{C}_g(t)$ die gemittelte KM-Konzentration im Gewebe außerhalb der Kapillare zur Zeit t . N ist die Anzahl der Raumpgitterpunkte im diskretisierten Simulationsgebiet, welche nicht im Blutgefäß liegen und $C(x_i, y_i, t)$ die Konzentration zur Zeit t am Punkt (x_i, y_i) des Simulationsgebiets. Der Grund, warum nur Raumpunkte verwendet werden,

*Im Rahmen dieser Arbeit beträgt die Ortsauflösung der MRT etwa $600 \mu\text{m}$, während die Kapillardurchmesser etwa $20 \mu\text{m}$ betragen

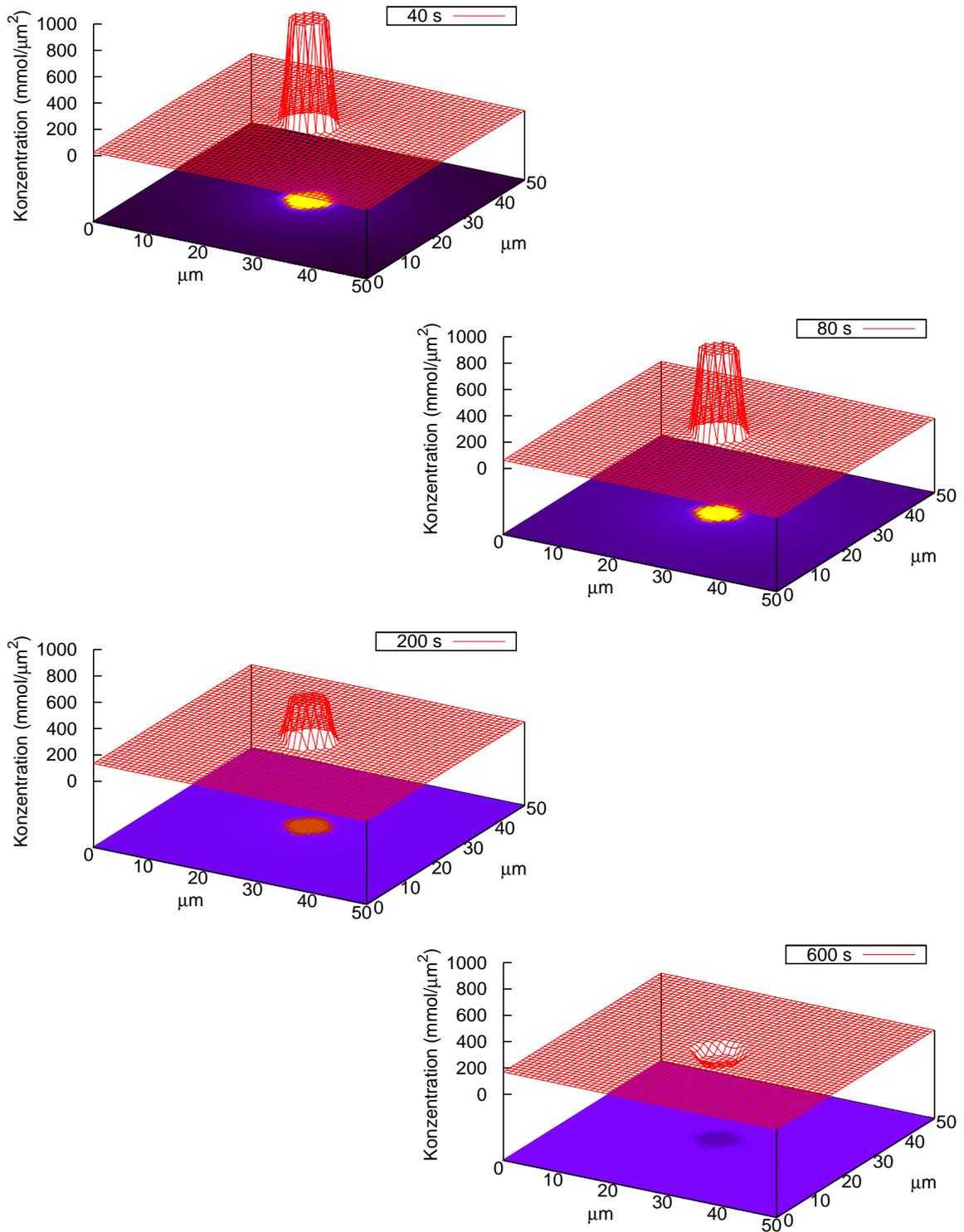


Abbildung 4.4: 2D Simulation der KM-Ausbreitung in einem Modellgewebe. Dabei ist die KM-Konzentration als Funktion des Ortes einmal als 3D Plot und einmal als 2D Farbplot aufgetragen.

die nicht im Blutgefäß liegen, ist, dass das Toftsmodell die Gewebekonzentration C_g bestimmt, also die Konzentration im Gewebekompartiment ohne das Blutkompartiment (vgl. Abschnitt 1.3.1). Dementsprechend wird das Blutgefäß auch bei der Berechnung von $\overline{C}_g(t)$ nicht berücksichtigt.

Die aus der 2D Simulation bestimmten zeitlichen Konzentrationsverläufe $\overline{C}_g(t)$ werden mit $C_g(t)$ aus dem Toftsmodell verglichen. Dabei werden im Toftsmodell dieselben Gewebeparameter benutzt, wie im 2D Modell, sofern sie vorhanden sind. D.h. im Toftsmodell werden dieselbe Kapillarpermeabilität und dasselbe v_e ($v_e=0.97$ für Tumorgewebe und $v_e=0.99$ für normales Gewebe) verwendet, wie in der 2D Diffusionssimulation. Allerdings kommen Gefäßabstand, Gefäßradius und Diffusionskoeffizienten im Toftsmodell nicht explizit vor, sondern sind nur in der Diffusionssimulation vorhanden.

Diese angegebenen v_e von 0.97 und 0.99 kommen dadurch zustande, dass das Volumen des Simulationsgebiets ausserhalb des Gefäßes durch das Gesamtvolumen des Simulationsgebiets geteilt wird. Entsprechend den histometrischen Untersuchungen [5] hat das Simulationsgebiet für Tumor die Maße $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$, also $2500 \mu\text{m}^2$, das für normales Gewebe die Maße $200 \mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ also $40000 \mu\text{m}^2$. Die Flächen (und Radien) der Tumorkapillaren bzw. normalen Kapillaren betragen $78.54 \mu\text{m}^2$ (und $5 \mu\text{m}$) bzw. $314.16 \mu\text{m}^2$ (und $10 \mu\text{m}$). Mit diesen Werten ergibt sich:

$$v_e = 1 - \frac{78.54\mu\text{m}^2}{2500\mu\text{m}^2} = 0.9685 \approx 0.97 \quad \text{für Tumorgewebe}$$

$$v_e = 1 - \frac{314.16\mu\text{m}^2}{40000\mu\text{m}^2} = 0.9921 \approx 0.99 \quad \text{für normales Gewebe.}$$

Oben wurde erwähnt, dass v_e durch die Division des Volumens des Simulationsgebiets außerhalb des Gefäßes durch das Gesamtvolumen des Simulationsgebiets bestimmt wurde. Nun wurden in der vorherigen Rechnung nur Flächen dividiert und nicht Volumina. Dieses Vorgehen ist dadurch gerechtfertigt, dass Zylindersymmetrie angenommen wird (vgl. Abbildung 4.6). Unter Annahme von Zylindersymmetrie kürzt sich die *Höhe* des Simulationsgebiets heraus, solange man für die Simulationsgebiete von Tumorgewebe und normalem Gewebe die gleiche Höhe annimmt. Es genügt dann, wie oben getan, nur die Flächen zu dividieren, um v_e zu berechnen.

In diesem Zusammenhang soll auch erklärt werden, wie die im 2D Modell bestimmte mittlere Konzentration $\overline{C}_g(t)$ (die eine Flächenkonzentration ist), mit der Konzentration $C_g(t)$ aus dem Toftsmodell (die eine Volumenkonzentration darstellt), verglichen werden kann. Um das 2D Modell mit dem, seinen Einheiten nach, drei-dimensionalem Toftsmodell zu vergleichen, ist wieder die Annahme der Zylindersymmetrie nötig. Es wird hier also angenommen, dass innerhalb einer Strecke von $1 \mu\text{m}$ senkrecht zur 2D Simulationsfläche Zylindersymmetrie herrscht. Dies ist für die Kapillaren an sich eine gerechtfertigte Annahme. Anatomische Studien zeigen, dass das Kapillarsystem aus sich immer feiner verzweigenden Armen besteht. Man findet, dass die Kapillarsegmente zwischen zwei Verzweigungspunkten etwa $50 \mu\text{m}$ lang sind [132]. Solche Kapillarsegmente sind nun nicht

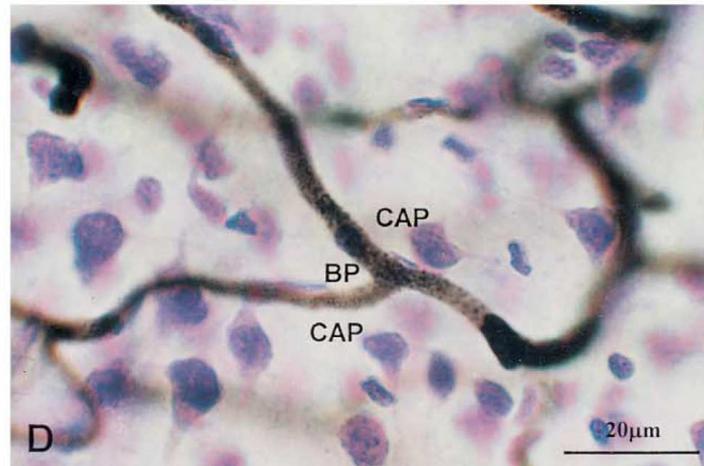


Abbildung 4.5: Lichtmikroskopische Aufnahme von Kapillarsegmenten, die mit *India Ink* gefüllt sind. Die Kapillarradien entlang eines Kapillarsegments variieren nur wenig. Über eine Strecke von $1 \mu\text{m}$ Länge entlang eines Kapillarsegments ist der Kapillarradius somit als konstant anzusehen. Abbildung aus [132] entnommen. Dort wurden mit *CAP* die Kapillarsegmente und mit *BP* sogenannte *branching points*, also Punkte an denen sich die Kapillaren verzweigen, bezeichnet.

schnurgerade, sondern weisen eine gewisse geschlängelte Form auf. Deshalb ist der euklidische Abstand zwischen zwei Verzweigungspunkten eines Kapillarsegments kleiner als $50 \mu\text{m}$. Das Verhältnis zwischen der Länge der Kapillarsegmente und dem euklidischen Abstand zwischen zwei Verzweigungspunkten liegt bei ca. 1.1 [132], was auf eine relativ schwache Krümmung der Kapillarsegmente hinweist. Zudem zeigen die Kapillarradien entlang eines Kapillarsegments kaum Schwankungen (vgl. Abbildung 4.5). Die bei der Konstruktion des Pseudo-3D-Modells betrachtete Schichtdicke von $1 \mu\text{m}$ entspricht also lediglich einem fünfzigstel der Länge eines Kapillarsegments, so dass die Zylindersymmetrie als eine gerechtfertigte lokale Näherung angesehen werden kann. Somit lässt sich das 2D Simulationsgebiet formal als ein 3D Gebiet der Dicke $1 \mu\text{m}$ auffassen, wie in Abbildung 4.6 gezeigt. Die Flächenkonzentration $\overline{C}_g(t)$ (z.B. mit der Einheit $\text{mmol}/\mu\text{m}^2$) des 2D Modells kann mittels Division durch $1 \mu\text{m}$ in eine Volumenkonzentration (z.B. mit der Einheit $\text{mmol}/\mu\text{m}^3$) umgerechnet werden. Somit kann unter der Annahme von Zylindersymmetrie das $\overline{C}_g(t)$ direkt mit $C_g(t)$ verglichen werden. Das Pseudo-3D-Modell wird zudem gebraucht, um einen Parameter des Toftsmodells zu bestimmen: die massenbezogene Gefäßoberfläche S , wie sie in Gl. (A.7) steht. Im Folgenden soll exemplarisch für den Fall einer Tumorsimulation die Bestimmung von S vorgeführt werden: Für die Tumorgewebesimulation wird ein quadratisches Simulationsgebiet von $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ angesetzt, in dessen Zentrum ein kreisförmiges Gefäß mit Innenradius $4 \mu\text{m}$ und einer Gefäßwanddicke von $1 \mu\text{m}$ liegt. Die Oberfläche des Gefäßes beträgt somit $2\pi(5 \mu\text{m})(1 \mu\text{m}) \approx 31.42 \mu\text{m}^2$. Hier wurde der äußere Radius angesetzt, da das Innere der Gefäßwand noch zum Blutkompartiment gerechnet werden soll. Die Gefäßaußenfläche stellt somit die Grenzfläche zwischen Blut- und

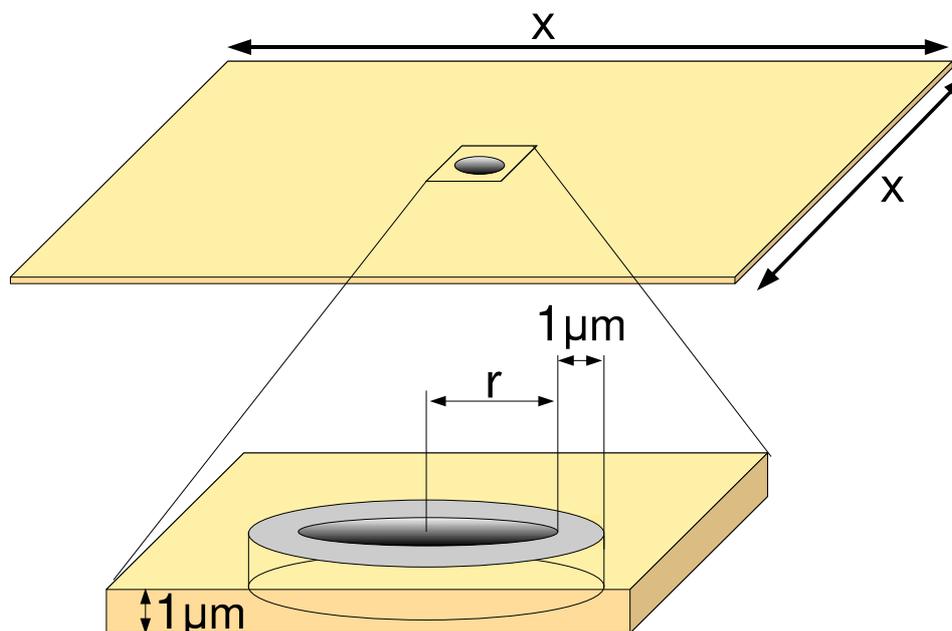


Abbildung 4.6: Das 2D Simulationsgebiet lässt sich unter Annahme von Zylindersymmetrie über eine Höhe von $1 \mu\text{m}$ formal als drei-dimensionales Gebiet auffassen. In diesem Pseudo-3D-Modell liegt im Zentrum des Simulationsgebiets mit Kantenlänge x ($x = 50 \mu\text{m}$ für Tumorgewebe und $x = 200 \mu\text{m}$ für normales Gewebe) ein Gefäß mit innerem Radius r ($r = 4 \mu\text{m}$ für Tumor, $r = 9 \mu\text{m}$ für normales Gewebe, im Bild nicht maßstabsgetreu) und einer Gefäßwanddicke von $1 \mu\text{m}$.

Gewebekompartment dar, wie sie im Toftsmodell vorkommt. Nun ist S im Toftsmodell nicht einfach nur die Gefäßoberfläche, sondern die massenbezogene Gefäßoberfläche. Somit muss die Gefäßoberfläche von $31.42 \mu\text{m}^2$ auf die Masse des betrachteten Gewebes bezogen werden. Das betrachtete Gewebe ist hier das Raumbereich des Pseudo-3D-Modells, also ein Gewebestück der Abmessungen $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ und somit mit dem Volumen $2500 \mu\text{m}^3$. Die Gewebedichte wurde auf den Literaturwert für Prostatagewebe von 1g/ml gesetzt [133]. Damit ergibt sich für das betrachtete Volumen von $2500 \mu\text{m}^3$ eine Masse von $2.5 \cdot 10^{-10} \text{g}$. Somit wird im Toftsmodell eine massenbezogene Oberfläche $S = 31.42 \mu\text{m}^2 / 2.5 \cdot 10^{-10} \text{g}$ benutzt, um dem 2D-Modell zu entsprechen.

Vergleicht man nach all diesen Vorarbeiten die zeitlichen Verläufe von $\bar{C}_g(t)$ und $C_g(t)$ miteinander, so stellt man eine Abweichung fest. Ein Beispiel für solch eine Abweichung zeigt Abbildung 4.7. Obwohl im 2D- wie auch im Toftsmodell dieselben Parameter angesetzt werden, überschätzt das Toftsmodell die Konzentration bis ca. 300 ms, um sie anschließend zu unterschätzen. Führt man eine Anpassung mittels der Methode der kleinsten Quadrate durch, wobei der Parameter P des Toftsmodells variiert wird, ergibt sich eine optimale Anpassung bei $P = 0.443 \mu\text{m/s}$ (vgl. Abbildung 4.8). Somit liefert das Toftsmodell eine Kapillarpermeabilität von $0.433 \mu\text{m/s}$, obwohl die in der Simulation angesetzte

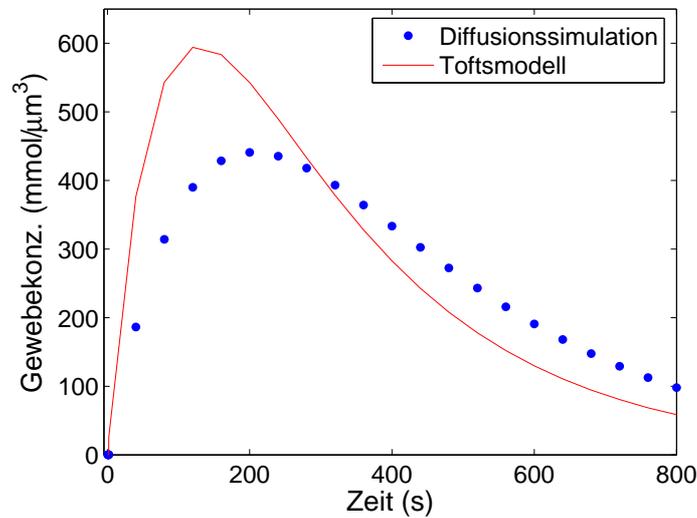


Abbildung 4.7: Abweichung des Toftsmodells von der 2D Simulation, hier für eine Wandpermeabilität im 2D Modell von $1 \mu\text{m}/\text{s}$. Auch im Toftsmodell wurde eine Permeabilität von $P = 1 \mu\text{m}/\text{s}$ angesetzt. Man sieht, dass das Toftsmodell den Konzentrations-Zeit-Verlauf zunächst über- und dann unterschätzt.

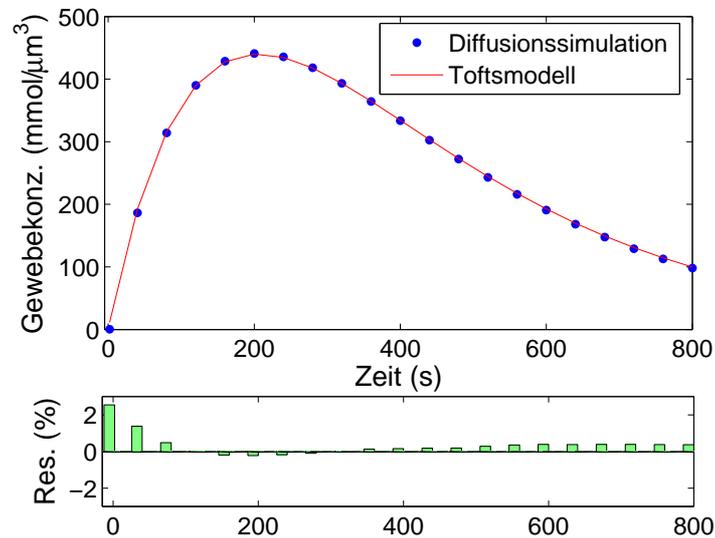


Abbildung 4.8: Toftsmodell und 2D Simulation nach der durchgeführten Anpassung. Diese Anpassung wird dadurch erreicht, dass der Wert von P im Toftsmodell den Wert $0.443 \mu\text{m}/\text{s}$ annimmt. Jetzt decken sich die beiden Konzentrations-Zeit-Verläufe, aber dafür weicht der Wert P von der angesetzten Permeabilität von $1 \mu\text{m}/\text{s}$ ab.

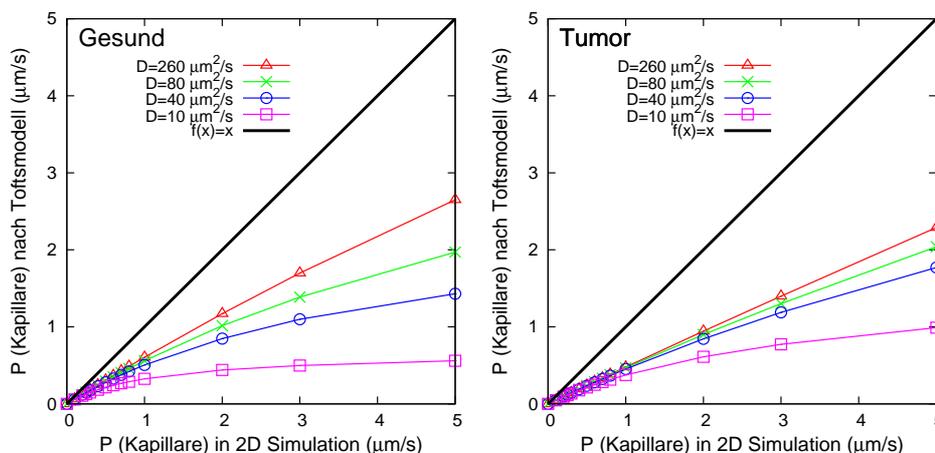


Abbildung 4.9: Gegenüberstellung von Kapillarpermeabilitäten, welche einerseits das Toftsmodell liefert und andererseits in der Diffusionssimulation angesetzt wurden. Die schwarze Diagonale ($f(x)=x$) zeigt den Idealfall, dass das Toftsmodell die in der Simulation angesetzte Permeabilität reproduziert. Das Toftsmodell unterschätzt stets die in der Diffusionssimulation angesetzte Permeabilität. Die Unterschätzung ist dabei umso stärker je größer die Kapillarpermeabilität und je kleiner der Diffusionskoeffizient D im Gewebe ist. Im Tumor ist die Unterschätzung bei hohen D größer und bei niedrigen D kleiner als im gesunden Gewebe.

Permeabilität $1 \mu\text{m}/\text{s}$ beträgt. Das Toftsmodell unterschätzt also die Kapillarpermeabilität.

Das gerade beschriebene Verfahren entspricht dem Vorgehen bei klinischen Forschungen mittels dynamischer kontrastmittelgestützter MRT. Tofts- und andere Kompartimentmodelle werden an gemessene Signal-Zeit-Kurven angepasst und die gewonnenen Parameter sollen dann bestimmten Gewebeeigenschaften zugeordnet sein (in oben beschriebenen Fall ist der Parameter P im Toftsmodell der Kapillarpermeabilität zugeordnet).

Wie sich Kapillarwandpermeabilität, Gewebediffusionskoeffizient sowie Kapillarabstand auf die Bestimmung der Kapillarpermeabilität durch das Toftsmodell auswirken wurde systematisch untersucht. Dabei wurden in der Diffusionssimulation die Kapillarwand-, Gewebepерmeabilitäten sowie Kapillarabstände und Kapillarradien variiert und anschließend, analog zum obigen Beispiel (vgl. Abbildungen 4.7 und 4.8), das Toftsmodell an die Konzentrationskurven angepasst. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4.9 bzw. 4.10 zusammengefasst. Die Variation der Kapillarwandpermeabilität, des Gewebediffusionskoeffizienten sowie der Kapillarabstände und Kapillarradien erfolgte derart, dass sie histologisch bestimmten Werten in Prostatatumoren bzw. gesundem Prostatagewebe entsprachen. Histometrische Untersuchungen zeigten, dass Tumore kleinere, dichter beieinanderliegende Kapillaren aufweisen als normales Gewebe. Der mittlere Kapillarabstand in gesundem Gewebe beträgt ca. $214 \mu\text{m}$ und ca. $57 \mu\text{m}$ im Tumorgewebe. Der mittlere Radius von Tumorkapillaren beträgt $r_{\text{tumor}} = 3.02 \mu\text{m}$, der in gesundem Gewebe $r_{\text{norm}} = 8.70 \mu\text{m}$ [5]. An diesen Werten orientierten sich auch die Simulationen. So wurde bei der Diffusionssimula-

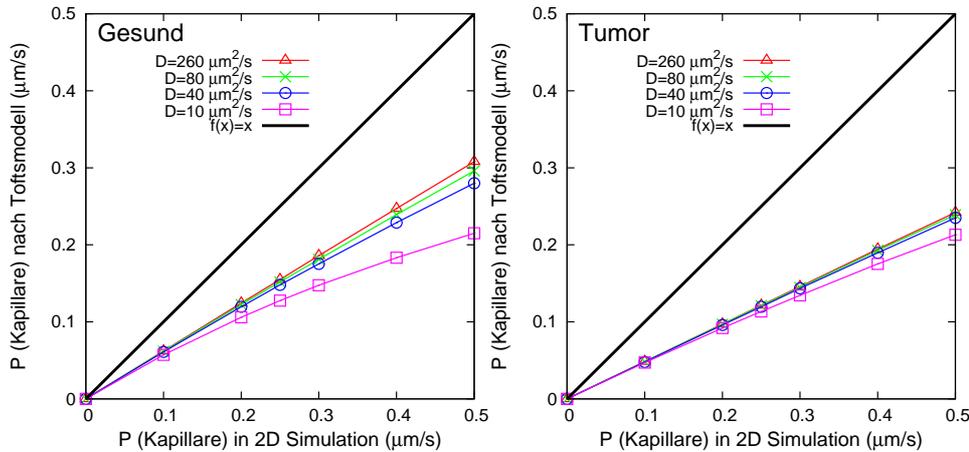


Abbildung 4.10: Reskalierung von Abbildung 4.9 auf den physiologisch relevanteren Permeabilitätsbereich bis $0.5 \mu\text{m/s}$

tion von gesundem Gewebe ein Kapillarradius von $3 \mu\text{m}$ und ein Gefäßabstand von $50 \mu\text{m}$ angesetzt. Für die Simulation von Tumorgewebe wird entsprechend ein Kapillarradius von $9 \mu\text{m}$ und ein Gefäßabstand von $200 \mu\text{m}$ angesetzt. Die in der Diffusionssimulation angelegten Kapillarpermeabilitäten orientierten sich Literaturwerten (insbesondere aus [123]). Variiert man die Kapillarpermeabilität $P(\text{Kapillare})$ in der 2D Diffusionssimulation und passt das Toftsmodell an die entsprechenden Konzentrations-Zeit-Kurven an, ergeben sich Abweichungen zwischen der Kapillarpermeabilität, die in der Diffusionssimulation angesetzt wurde und der Kapillarpermeabilität, welche das Toftsmodell bei einer Anpassung liefert. Im Idealfall sollte das Toftsmodell dieselbe Permeabilität liefern, die in der 2D Diffusionssimulation angesetzt wurde. Dieser Idealfall ist in Abbildung 4.9 (und auch Abbildung 4.10) durch die schwarze Gerade mit Steigung eins angedeutet. Man erkennt, dass das Toftsmodell die Permeabilitäten unterschätzt, da alle Kurven unterhalb der schwarzen Geraden liegen. Dabei ist die Unterschätzung der Permeabilitäten um so größer, je kleiner der Diffusionskoeffizient D im Gewebe ist. Wenn der Diffusionskoeffizient im Gewebe $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ beträgt, dann ist im Permeabilitätsbereich zwischen $1 \mu\text{m/s}$ und $5 \mu\text{m/s}$ die Permeabilität nach dem Toftsmodell nur etwa halb so groß, wie die in der Simulation angesetzte Permeabilität. Für kleinere Diffusionskoeffizienten im Gewebe wird die Diskrepanz noch größer und die Permeabilitäten, welche das Toftsmodell liefert, noch kleiner im Vergleich zu den in der Simulation angesetzten Werten.

Es zeigt sich auch ein Unterschied zwischen Tumor und gesundem Gewebe. Die Abweichung ist bei Tumorgewebe etwas größer als in normalem Gewebe. Für $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ und einem $P(\text{Kapillare})$ in 2D Simulation von $5 \mu\text{m/s}$ liefert das Toftsmodell für normales Gewebe eine Kapillarpermeabilität von lediglich $2.65 \mu\text{m/s}$ bzw. für Tumor eine von $2.29 \mu\text{m/s}$. Die Kapillarpermeabilität in normalem Gewebe wird vom Toftsmodell also etwas weniger stark unterschätzt, als im Tumorgewebe.

Physiologisch ist der Permeabilitätsbereich unter $1 \mu\text{m/s}$ interessanter. Ein typischer

Wert für die Kapillarpermeabilität liegt im Bereich von $0.3 \mu\text{m/s}$ [123]. In Abbildung 4.10 ist deshalb nochmal der physiologisch bedeutsamere Bereich herausvergrößert. Auch hier liegen die unterschätzten Permeabilitäten beim höchsten Diffusionskoeffizienten von $260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ nur bei gut der Hälfte des tatsächlichen Wertes. Man sieht auch, dass der Diffusionskoeffizient im Gewebe einen relativ geringen Einfluss auf die Abweichung hat.

Bevor die Ergebnisse genauer diskutiert werden, sollen noch zwei Punkte zur Simulation besprochen werden. Zum einen muss gewährleistet sein, dass mit den verwendeten Kapillarpermeabilitäten und der verwendeten AIF in der 2D Diffusionssimulation auch tatsächlich der permeabilitätslimitierte Fall gegeben ist. Zum zweiten soll genauer auf die Wahl der in der Simulation angesetzten Werte für die Kapillarpermeabilitäten und Diffusionskoeffizienten eingegangen werden.

In der Simulation ist der permeabilitätslimitierte Fall gewährleistet. Im Rahmen dieser Arbeit wird nur das permeabilitätslimitierte Toftsmodell verwendet. Um dieses Toftsmodell mit der Diffusionssimulation vergleichen zu können muss also sichergestellt werden, dass in der Simulation der permeabilitätslimitierte Fall tatsächlich gegeben ist. Wie in Abschnitt 1.3.1 erwähnt wurde, ist der permeabilitätslimitierte Fall durch $PS \ll F$ gekennzeichnet. Es wird nun gezeigt werden, dass für das hier vorliegende 2D Simulationsgebiet, das nach Abbildung 4.6 als ein Pseudo-3D-Modell aufgefasst wird, tatsächlich $PS \ll F$ gilt.

Man betrachte zum Beispiel ein Simulationsgebiet für Tumorgewebe, d.h. mit einer Kantenlänge von $50 \mu\text{m}$. Zunächst soll PS bestimmt werden. Die Kapillare im Zentrum des Simulationsgebiets habe einen Außenradius von $5 \mu\text{m}$ ($4 \mu\text{m}$ Innenradius + $1 \mu\text{m}$ Wanddicke) und damit eine Oberfläche von $31.42 \mu\text{m}^2$. Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, entspricht das einer massenbezogenen Oberfläche von $S = 31.42 \mu\text{m}^2 / 2.5 \cdot 10^{-10} \text{g}$. Die Kapillarpermeabilität P wurde zwischen $0.01 \mu\text{m/s}$ bis $5 \mu\text{m/s}$ variiert. Das bedeutet, dass die Werte von PS zwischen $1.26 \cdot 10^{-4} \text{ ml/g}$ und $6.3 \cdot 10^{-2} \text{ ml/g}$ liegen.

Nun soll der massenbezogene Blutfluss F abgeschätzt werden. In der Simulation wird ein Zeitschritt von $\Delta t = 0.0008 \text{ s}$ verwendet. Über die AIF wird also alle 0.0008 s die Blutkonzentration neu gesetzt, oder, um im Bild des Pseudo-3D-Modells zu sprechen, alle 0.0008 s wird das Blutvolumen innerhalb des Kapillarenabschnitts der Höhe von $1 \mu\text{m}$ (vgl. Abbildung 4.6) ausgetauscht. Dieses Blutvolumen dividiert durch Δt und die Masse des Pseudo-3D-Gebiets ergibt den massenbezogenen Fluss F . Das Blutvolumen beträgt $\pi r^2 \cdot 1 \mu\text{m}$, wobei sich mit $r = 4 \mu\text{m}$, dem Innenradius der Kapillare, ein Wert von $50.27 \mu\text{m}^3$ ergibt, der pro 0.0008 s durch die Kapillare fließt. Die Strömungsgeschwindigkeit beträgt also $1 \mu\text{m} / 0.0008 \text{ s} = 1.25 \text{ mm/s}$ und ist konsistent mit den Literaturwerten für innerkapillare Strömungsgeschwindigkeiten, die zwischen 0.3 und 1.6 mm/s liegen [134,135]. Bezieht man dieses strömende Volumen auf die Masse des betrachteten Gewebevolmens des Pseudo-3D-Modells (analog, wie in Abschnitt 4.2), so ergibt sich ein massenbezogener Fluss von $F = 50.27 \mu\text{m}^3 / (0.0008 \text{ s} \cdot 2.5 \cdot 10^{-10} \text{ g}) = 25.135 \text{ ml/g}$.

Damit sind alle Größen bestimmt, die notwendig sind, um zu überprüfen, ob die Simulation den permeabilitätslimitierten Fall darstellt. Wie oben erwähnt lautet die dafür zu erfüllen Bedingung: $PS/F \ll 1$ (vgl. Abschnitt 1.3.1). Diese Bedingung ist um so besser erfüllt, je kleiner PS bei einem gegebenen F ist. Es soll zunächst von dem in dieser Arbeit

ungünstigsten Fall ausgegangen werden und die höchste Permeabilität betrachtet werden ($5 \mu\text{m/s}$). Für diese Permeabilität ergibt sich $PS/F = 6.3 \cdot 10^{-2}/25.135 = 0.0025$. Womit selbst für den ungünstigsten Fall (i.e. höchste Permeabilität) die permeabilitätslimitierte Bedingung als gut erfüllt angesehen werden kann. Für realistischere Permeabilitäten in der Größenordnung von $0.3 \mu\text{m/s}$ ist die Bedingung noch einmal entsprechend um den Faktor 10 besser erfüllt.

In der Simulation, die diesen Ergebnissen zugrunde liegt, wurde auch angenommen, dass sich im Blutgefäß die KM-Konzentration instantan durchmischt. Das ist im permeabilitätslimitierten Fall eine sinnvolle Annahme, da dort der vaskuläre KM-Fluss sehr viel größer ist als der KM-Fluss über die Kapillarmembran. Es fließt also sehr viel schneller frisches KM nach, als über die Kapillarwand in den EZR übertritt. Der vaskuläre KM-Fluss wiederum besteht aus gut durchmischem Blut. Dies liegt daran, dass das intravenös gegebene KM, bevor es die Prostata erreicht, durch die vier Herzkammern und die Lungenkapillaren gegangen ist.

Die Wahl der Simulationsparameter. Im Folgenden wird zunächst genauer auf die Kapillarpermeabilität und anschließend auf den Diffusionskoeffizienten im Gewebe eingegangen werden. In Abschnitt 4.2 wurde als typischer Wert für die Kapillarpermeabilität $0.3 \mu\text{m/s}$ angesetzt. Dieser Wert ist der Arbeit von Fu et al. entnommen [123], in der mittels Fluoreszenzmikroskopie die Permeabilität von Kapillaren bzgl. Natriumfluoreszin gemessen wurde. Bei experimentellen Bestimmung von Kapillarpermeabilitäten werden verschiedenen Substanzen eingesetzt. Wenn allgemein die Permeabilität für niedermolekulare Stoffe untersucht wird, verwendet man häufig Natriumfluoreszin. Für makromolekulare Stoffe wählt man häufig Polysaccharide wie Dextran, die zusätzlich mit Natriumfluoreszin markiert werden.

In dieser Arbeit wurde die Permeabilität von Natriumfluoreszin verwendet, um die Permeabilität von Gd-DTPA zu beschreiben, weil das Molekulargewicht beider Substanzen von vergleichbarer Größenordnung ist. Natriumfluoreszin hat ein Molekulargewicht von 332 Da [136] während das KM Gd-DTPA eines von 583 Da [37] hat. Im Vergleich dazu haben Dextran-Moleküle für Permeabilitätsmessungen an Kapillaren, je nach Länge der Polysaccharidketten, ein Molekulargewicht von 75000 Da bis 300000 Da (z.B. [137, 138]). Was in der Literatur der unbekanntesten Kapillarpermeabilität bzgl. Gd-DTPA am nächsten kommt, sind die Messungen mit Natriumfluoreszin.

Die Unterschiede in den Permeabilitäten bzgl. Natriumfluoreszin und Gd-DTPA sind wahrscheinlich nicht sehr entscheidend. Man kann sie mit Hilfe der Gleichungen (1.3) und (1.24) abschätzen. Die Kapillarwände haben eine Dicke von $1 \mu\text{m}$. Damit ergibt sich nach Gl. (1.24) aus der gemessenen Kapillarpermeabilität von $0.3 \mu\text{m/s}$ ein Diffusionskoeffizient von $0.3 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Wenn man ferner die Moleküle von Gd-DTPA und Natriumfluoreszin als kugelförmig und mit gleicher Massendichte annimmt, so folgt, dass der Molekülradius r proportional zur dritten Wurzel der Molekülmasse M ist. Aus den Molekülmassen von Gd-DTPA und Natriumfluoreszin und dem Diffusionskoeffizienten von Natriumfluoreszin in der Kapillarwand, ergibt sich mit Gl. (1.3) ein Diffusionskoeffizient für Gd-DTPA in der Kapillarwand von $0.25 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Das entspricht nach Gl. (1.24) einer Permeabilität für Gd-DTPA von $0.25 \mu\text{m/s}$. Diese liegt immer noch sehr nahe bei der gemessenen Permeabilität

von $0.3 \mu\text{m}/\text{s}$ für Natriumfluoreszin, vor allem vor dem Hintergrund, dass die Permeabilitätsmessungen mittels Natriumfluoreszin mit einem Fehler von 10% bis 40% behaftet sind [123, 131, 139].

Nun soll genauer auf den Diffusionskoeffizienten im Gewebe eingegangen werden. Der aus der Arbeit von Gordon et al. [120] übernommene Diffusionskoeffizient von $260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ist spezifisch für das Gd-DTPA in einem PVA Hydrogel gemessen worden. In der grundlegenden Arbeit von Nicholson und Phillips [15] zur Diffusion im Zellzwischenraum ergaben sich Diffusionskoeffizienten, die etwa um einen Faktor von vier größer sind. Dabei wurde allerdings eine Substanz namens TMA^+ (Tetramethylammonium) als Indikator verwendet und nicht Gd-DTPA. TMA hat eine Molekularmasse von 74 Da [20], während Gd-DTPA mit 583 Da [37] knapp acht mal mehr Masse hat. Es ist also nicht verwunderlich, dass der Diffusionskoeffizient von Gd-DTPA kleiner ist. Der gut viermal höhere Diffusionskoeffizient von TMA ist konsistent mit dem empirisch gefundenen Potenzgesetz, welches den Diffusionskoeffizienten D in Gewebe mit der Molekularmasse M des diffundierenden Stoffes verbindet. Für Molekularmassen < 1000 Da gilt danach [140]:

$$D \sim M^{-0.75}. \quad (4.4)$$

Nach diesem Potenzgesetz hätte TMA, im Vergleich zu Gd-DTPA mit seinem knapp acht mal größeren Molekulargewicht, einen 4.7 mal höheren Diffusionskoeffizienten (also etwa $2200 \mu\text{m}^2/\text{s}$). Zudem verwendet Nicholson bei der Bestimmung des gut vier mal größeren Diffusionskoeffizienten von TMA ein Agarose-Gel von 3% (w/v). Im Gegensatz dazu verwendet Gordon ein 10%iges Polyvinylalkohol-Hydrogel (kurz PVA Hydrogel) (ohne dabei genauere Gehaltsangaben zu machen). In der Literatur wird die Porengröße eines 10% (w/w)* PVA Hydrogel mit ca. 30 nm angegeben [141]. In Vergleich dazu hat ein Agarose-Gel eine Porengröße von mehreren 100 nm (die Angaben variieren, z.B. für ein 2% (w/v) Agarose-Gel finden Pluen et al. ca. 800 nm [142], während Pernodet et al. für ein 2% bzw. 3% Agarose-Gel (ohne genauere Gehaltsangabe) 364 nm bzw. 289 nm findet [143]). Insgesamt können sowohl die größeren Poren in Agarose als auch die kleineren Moleküle des Indikators TMA Gründe dafür sein, dass Nicholson zu einem höheren Diffusionskoeffizienten kommt als Gordon. Es gibt also keinen Anhaltspunkt, warum der Diffusionskoeffizient von Gd-DTPA in Gewebe deutlich größer angesetzt werden sollte.

Zudem würde eine Vergrößerung des Diffusionskoeffizienten z.B. um den Faktor vier nach Gl. (3.22) eine Vervierfachung der Rechenzeit bedeuten. Die Frage, in wie weit dies zu substanziell anderen Ergebnissen führen würde, bleibt hier unbeantwortet. Allerdings deuten die Kurvenverläufe in den Abbildungen 4.9 und 4.10 darauf hin, dass mit wachsendem Diffusionskoeffizienten die Änderungen der Kurvenverläufe immer kleiner werden. So liegen die Kurven für $D = 80 \mu\text{m}^2/\text{s}$ sehr nahe bei $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$. D.h. obwohl sich der Diffusionskoeffizient von 80 auf $260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ um einen Faktor 3.25 erhöht hat, ist die Kurve bei $P(\text{Kapillare})$ in $2D$ Simulation ($\mu\text{m}/\text{s}$)=0.5 nur um einen Faktor 1.04 größer

*Dabei steht (w/w) für *weight/weight*. Es handelt sich dabei um die Gehaltsgröße *Massenanteil* und ist über die Rechenvorschrift: Masse des zu lösender Stoffes dividiert durch Masse des Lösungsmittels $\times 100$ definiert.

geworden (von 0.296 auf 0.308 $\mu\text{m}/\text{s}$). Entsprechend ist auch bei einer Vergrößerung des Diffusionskoeffizienten $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ auf einen viermal so großen Wert keine substantielle Verringerung der Abweichung zwischen 2D und Toftsmodell zu erwarten. Nachdem die verwendeten Voraussetzungen und Parameter der Simulation betrachtet wurden, folgt nun die Diskussion der Ergebnissen.

4.2.1 Diskussion

Die Kurvenverläufe in den Abbildungen 4.9 und 4.10 zeigen, dass mit wachsenden Diffusionskoeffizienten D in der Diffusionssimulation die Unterschätzung der Permeabilitäten durch das Toftsmodell kleiner werden. Dies ist auch zu erwarten, da das Toftsmodell als Kompartimentmodell von einer instantanen Ausbreitung und Durchmischung von KM innerhalb der Kompartments ausgeht, was einem unendlich großen Diffusionskoeffizienten entspricht.

Ferner zeigen die Kurvenverläufe in den Abbildungen 4.9 und 4.10 für den realistischen Diffusionswert $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ einen weitestgehend linearen Zusammenhang zwischen der Kapillarpermeabilität in der 2D Simulation und der Kapillarpermeabilität im Toftsmodell. Wäre das Toftsmodell absolut zuverlässig in seiner Vorhersage der Permeabilitäten, wäre der lineare Zusammenhang zwischen der Kapillarpermeabilität in der 2D Simulation und der Kapillarpermeabilität im Toftsmodell durch eine Ursprungsgerade mit der Steigung eins gegeben. Nun haben die Steigungen bei gesundem Gewebe und bei Tumorgewebe einen Wert unter eins, d.h. die vom Toftsmodell gelieferten Permeabilitäten unterschätzen immer die Permeabilitäten, die im 2D Modell angesetzt sind. Zudem unterscheiden sich die Steigungen bei gesundem Gewebe und bei Tumorgewebe voneinander. Die Steigung im gesunden Gewebe ist steiler als im Tumorgewebe, womit die Unterschätzung der Permeabilitäten durch das Toftsmodell im gesunden Gewebe geringer ausfallen, als im Tumorgewebe. Die Steigung für gesundes Gewebe beträgt 0.62 und für Tumorgewebe 0.48.

Hieran lässt sich erkennen, dass die Kapillarradien und/oder Kapillarabstände für sich genommen einen deutlichen Einfluss auf die vom Toftsmodell gelieferten Permeabilitätswerte haben. Man betrachte den Fall, dass in der 2D Simulation sowohl für Tumor- als auch für Normalgewebe dieselbe Kapillarpermeabilität angesetzt wird. In diesem Fall unterscheiden sich die 2D Simulationen nur durch die Kapillarabstände und Kapillarradien, also können nur diese Parameter etwaige Unterschiede in der anschließenden Bestimmung der Permeabilitäten durch das Toftsmodell verursachen. In diesem Fall liest man dann aus den Abbildungen 4.9 und 4.10 ab, dass der Unterschied zwischen den vom Toftsmodell für Tumor- und Normalgewebe vorhergesagten Permeabilitäten umso größer wird, je höher die im 2D Modell angesetzte Permeabilität ist. D.h. obwohl in der 2D Simulation derselbe Permeabilitätswert für Tumorgewebe und normales Gewebe angesetzt wurde, liefert das Toftsmodell unterschiedliche Permeabilitätswerte. Mit Hilfe einer einfachen geometrischen Überlegung (vgl. Abbildung 4.11), ergibt sich, dass der Unterschied zwischen den vom Toftsmodell gelieferten Permeabilitätswerten dabei 14% des in der 2D Simulation angesetzten Permeabilitätswertes beträgt.

Dies kann für die klinische Diagnostik folgende Bedeutung haben: Sehr langsam wach-

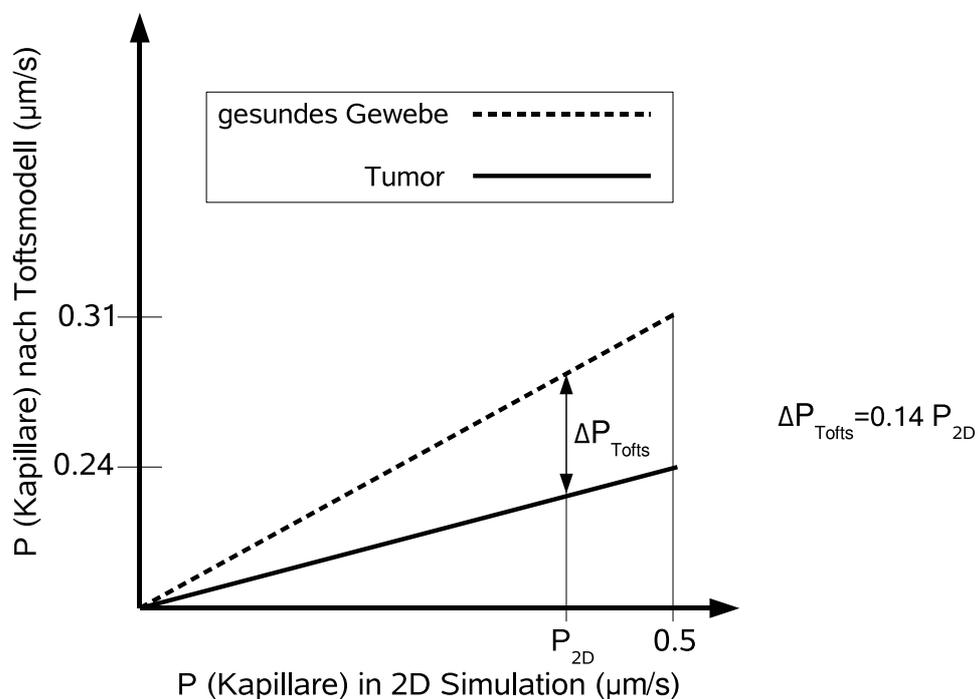


Abbildung 4.11: Einfache geometrische Überlegung, welche den Unterschied (ΔP_{Tofts}) zwischen den vom Toftsmodell gelieferten Permeabilitäten liefern. Dabei ist in den 2D Simulationen für Tumor- und Normalgewebe dieselbe Permeabilität P_{2D} angesetzt. Die beiden Geraden sind aus der Abbildung 4.10 für den Diffusionskoeffizienten $D = 260 \mu\text{m}^2/\text{s}$ entnommen. Aus dem Verlauf der beiden Geraden folgt, dass der Unterschied der Permeabilitäten, die das Toftsmodell liefert, 14% von P_{2D} beträgt.

sende Tumore, die sich in ihrer Kapillarpermeabilität praktisch nicht von gesundem Gewebe unterscheiden, würden vom Toftsmodell als Regionen etwas erniedrigter Permeabilität gesehen werden. Damit könnte das Toftsmodell bei der Beurteilung der Malignität im Rahmen der Tumordiagnostik nützlich sein. Wenn das Toftsmodell eine relativ niedrige Permeabilität im Tumor (verglichen mit gesunden Bereichen) zeigt, könnte dies darauf hinweisen, dass es sich um einen langsam wachsenden Tumor handelt.

Nun ist aber in der Regel mit einer allgemein erhöhten Kapillarpermeabilität in Tumoren zu rechnen, wie schon in Abschnitt 4.2.1 diskutiert. Dort wurde auch der Bereich eingegrenzt, innerhalb dessen sich die relativen Permeabilitätserhöhungen bei Tumorkapillaren bewegen. Danach sind die Permeabilitäten von Tumorkapillaren um einen Faktor 2 bis 10 mal höher als die Permeabilitäten von Kapillaren im gesunden Gewebe.

Nun soll betrachtet werden, wie sich die vom Toftsmodell vorhergesagten Kapillarpermeabilitäten verhalten, wenn sich die Permeabilitäten in der 2D Simulation zwischen

Tumor und gesundem Gewebe um den Faktor 2 bzw. 10 unterscheiden.

Zunächst sei der Fall betrachtet, dass die Kapillarpermeabilität im Tumor doppelt so hoch ist, wie im normalen Gewebe. D.h. in die 2D Simulation für gesundes Gewebe bzw. Tumor werden (der oben diskutierte) Literaturwert für die Kapillarpermeabilität von $0.3 \mu\text{m/s}$ bzw. $0.6 \mu\text{m/s}$ angesetzt. Das Toftsmodell liefert dann (vgl. Abbildungen 4.9 und 4.10) eine Permeabilität im gesunden Gewebe bzw. Tumorgewebe von $0.19 \mu\text{m/s}$ bzw. $0.29 \mu\text{m/s}$. D.h. die Permeabilitäten des Toftsmodells spiegeln korrekt wieder, dass die Permeabilität im Tumor höher ist als im gesunden Gewebe. Aber der Faktor, um den sich die Permeabilitäten aus dem Toftsmodell unterscheiden, entspricht nicht dem im 2D Modell. Im 2D Modell war die Permeabilität um einen Faktor 2 höher als im normalen Gewebe, beim Toftsmodell nur um einen Faktor 1.5.

Für den Fall, dass die Kapillarpermeabilität im 2D Modell für gesundes Gewebe bzw. Tumor auf den Wert $0.3 \mu\text{m/s}$ bzw. $3 \mu\text{m/s}$ gesetzt wird, ergibt das Toftsmodell Permeabilitätswerte von $0.19 \mu\text{m/s}$ bzw. $1.39 \mu\text{m/s}$. Auch hier werden die Permeabilitätsverhältnisse der 2D Simulationen für gesundes Gewebe und Tumor vom Toftsmodell qualitativ richtig wiedergegeben, nämlich: Die Permeabilität im Tumor ist höher als in gesundem Gewebe. Allerdings ist auch hier der Faktor nicht korrekt. Statt um einen Faktor 10, wie in der 2D Simulation, ist die Permeabilität, die das Toftsmodell im Tumor liefert, nur um einen Faktor 7.3 gegenüber der Permeabilität im gesunden Gewebe erhöht. D.h. das Toftsmodell zeigt zwar an, dass eine Permeabilitätserhöhung im Tumor vorliegt, allerdings ist der Faktor, um den die Permeabilität erhöht ist um 25% verkleinert.

Aus dieser Analyse kann gefolgert werden, dass das Toftsmodell lediglich qualitativ eine erhöhte Kapillarpermeabilität detektieren kann. Sowohl die absoluten Permeabilitäten als auch das Verhältnis von Kapillarpermeabilitäten in Tumor und gesundem Gewebe werden unterschätzt.

4.3 Toftsmodell, Gefäßpermeabilität und Interstitium

Die tierexperimentellen Untersuchungen aus Abschnitt 2 zeigten neben der Diskrepanz zwischen Toftsmodell und Histologie beim relativen Blutvolumen, auch Inkonsistenzen bei der Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens [5]. Das relative interstitielle Volumen v_e wurde vom Toftsmodell im Tumor etwa um einen Faktor 2 überschätzt und im gesunden Gewebe etwa um einen Faktor 0.35 unterschätzt [5]. Hier soll die Hypothese überprüft werden, dass der Kapillarabstand, Kapillarradien und die poröse Struktur des Gewebes Einfluss auf die v_e -Bestimmung des Kompartimentmodell haben, welche die beobachteten Über- und Unterschätzungen des interstitiellen Volumens erklären kann. In Abschnitt 4.2 wurde bereits diskutiert, dass Kapillarabstände und Kapillarradien einen Einfluss auf die vom Toftsmodell bestimmten Kapillarpermeabilitäten haben. Dort wurden im Tumor bzw. im gesunden Gewebe $v_e = 0.97$ bzw. $v_e = 0.99$ angesetzt. Bei der Anpassung des Toftsmodells an die simulierten Signal-Zeit-Kurven wurde im Toftsmodell das entsprechende v_e eingesetzt (also $v_e = 0.97$ im Falle von Tumor bzw. $v_e = 0.99$ im Falle von gesundem Gewebe) und als einziger Anpassungsparameter die Permeabilität P verwendet. Ferner wurde dort die Tortuosität $\lambda = 1$ gesetzt, d.h. es wurde davon ausgegangen, dass es im Simulationsgebiet um die Kapillare keine Zellen gab, sondern nur ein homogenes und isotropes Medium.

In diesem Abschnitt soll v_e als weiterer Anpassungsparameter (neben dem Parameter P) für die Anpassung des Toftsmodells an simulierte Konzentrations-Zeit-Verläufe dienen. Damit soll überprüft werden, wie v_e und P vom Toftsmodell vorhergesagt werden, wenn man beide als frei variierbare Parameter zulässt. Ferner werden in den Diffusionssimulationen sowohl die Tortuosität λ als auch der Kapillarabstand und der Kapillarradius variiert. Wie sich schon in Abschnitt 4.2.1 gezeigt hat, haben Kapillarabstand und/oder Kapillarradius einen Einfluss auf die Bestimmung der Parameter des Toftsmodells. Diese beiden Größen unterscheiden sich auch spezifisch für gesundes Gewebe und Tumor, wie die Histologie gezeigt hat (vgl. Abschnitt 4.2).

Unter Variation der Gewebetortuosität, des relativen interstitiellen Volumens sowie der Permeabilität, Radien und Abstände der Kapillaren wurde die Ausbreitung von KM simuliert. An die erhaltenen Konzentrations-Zeit-Kurven wurde anschließend das Toftsmodell angepasst mit der Kapillarpermeabilität P und dem relativen interstitiellen Volumen v_e als Anpassungsparameter. Zur Anpassung wurde die Matlab[®]-Routine *fminsearch* verwendet, die auf einem Nelder-Mead Simplex-Verfahren zum Auffinden lokaler Extrema beruht. Minimiert wurde dabei die Summe der quadratischen Abweichungen zwischen der Konzentrations-Zeit-Kurve der Diffusionssimulation und des Toftsmodells.

Es wurden folgende Tortuositäten, interstitielle Volumina, sowie Permeabilitäten, Radien und Abstände untersucht: Die Tortuositätswerte bildeten mit interstitiellen Volumina drei Wertepaare: $\lambda = 1 \alpha = 1$, $\lambda = 1.6 \alpha = 0.2$ und $\lambda = 2.3 \alpha = 0.04$. Das erste Wertepaar entspricht dem Grenzfall, dass die poröse Struktur des Gewebes nicht zum tragen kommt. Das kann etwa der Fall sein, wenn man sich die Umgebung der Kapillaren als ein homogenes Medium denkt, indem also keine Zellen die Ausbreitung von Kontrastmitteln beeinflussen. So ein Fall könnte ein Laborexperiment sein, bei dem Kapillaren in ein Agarose-Gel ein-

gebettet sind. Analog kann der Grenzfall $\lambda = 1$ und $\alpha = 1$ auch als Situation beschrieben werden, bei der die Zellen vollkommen durchlässig für das sich ausbreitende Kontrastmittel ist. Im Fall der tierexperimentellen Vorarbeiten war dies nicht gegeben, denn die Zellen sind für Gd-DTPA undurchlässig. Hier wird der Fall $\lambda = 1$ und $\alpha = 1$ nur als Grenzfall betrachtet, um die Trends bei verschiedenen λ und α zu untersuchen. Die beiden anderen Fälle $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$ und $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$ sind aus der Literatur übernommen. Es handelt sich dabei um Ergebnisse von Messungen der diffusiven Ausbreitung von TMA im Gehirn von Ratten [15, 144]. Das Wertepaar $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$ entspricht dabei normalem Gewebe, während das Wertepaar $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$ dem Fall von Gewebe unter ischämischen Stress beschreibt. Mit Ischämie bezeichnet man eine Unterversorgung mit Blut. Solch ein ischämischer Stress kann z.B. bei schnell wachsenden Tumoren auftreten, die so schnell wachsen, dass die Angiogenese nicht nachkommt.

Als Permeabilitäten wurden die Werte $0.03 \mu\text{m/s}$, $0.3 \mu\text{m/s}$ und $3.3 \mu\text{m/s}$ verwendet. Dabei ist $0.3 \mu\text{m/s}$ ein Literaturwert für Kapillarpermeabilitäten in gesundem Gewebe [123]. Dieser Wert wurde um eine Größenordnung nach oben und unten variiert, um die Tendenz des Einflusses der Kapillarpermeabilitäten auf das Toftsmodell zu untersuchen. Es wurden zwei Kapillarradien verwendet: $4 \mu\text{m}$ als typischer Wert für Tumorkapillaren und $12 \mu\text{m}$ als typischen Wert für Kapillaren in gesundem Gewebe. Diese Werte beruhen auf histologischen Messungen in Tumoren und gesundem Gewebe [5]. Als Kapillarabstände wurden die Werte $30 \mu\text{m}$, $45 \mu\text{m}$, $60 \mu\text{m}$, $80 \mu\text{m}$, $100 \mu\text{m}$, $125 \mu\text{m}$, $150 \mu\text{m}$, $200 \mu\text{m}$, $250 \mu\text{m}$ und $300 \mu\text{m}$ gewählt. Auch diese Werte orientieren sich an den histologischen Messungen aus [5].

Für all diese Gewebeparameter wird im Folgenden die diffusive KM-Ausbreitung simuliert. Dabei wird die KM-Konzentration in den Kapillaren durch dieselbe arterielle Inputfunktion (AIF) festgelegt, wie im vorigen Abschnitt auch (vgl. Gl. (4.3)). Die Ergebnisse werden jeweils für die drei verwendeten Kapillarpermeabilitäten vorgestellt. Für eine gegebene Kapillarpermeabilität werden dann die Ergebnisse für die Kapillarradien $4 \mu\text{m}$ (typisch für Tumorgewebe) bzw. $12 \mu\text{m}$ (typisch für gesundes Gewebe) zusammengefasst und zwar für die drei Wertekombinationen $\lambda = 1$ $\alpha = 1$, $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$ und $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$. Die Ausbreitung von Kontrastmittel wurde jeweils für einen Zeitraum von 600 Sekunden simuliert, was in etwa der Messdauer einer MRT-Untersuchung bei den tierexperimentellen Vorarbeiten entspricht [5]. Es wurden die mittleren Konzentrationen für das jeweilige Simulationsgebiet nach dem Verfahren berechnet, welches in Abschnitt 4.2 beschrieben ist (vgl. Abbildung 4.6). An die Zeitverläufe dieser mittleren Konzentrationen wurde das Toftsmodell angepasst, wobei die Anpassungsparameter die Kapillarpermeabilität P und das interstitielle Volumen v_e waren. Dabei wurden beide Versionen des PS-limitierten Toftsmodells, die in Abschnitt 1.3.1 besprochen wurden, zur Anpassung verwendet. Zum einen wurde die Version verwendet, in welcher die KM-Konzentration im Blut, im Vergleich zur KM-Konzentration im Gewebe, nicht vernachlässigt wird. D.h. der Term $v_p C_p$ aus Gl. (1.37) wird nicht vernachlässigt. Zum anderen wurde die Version verwendet, in welcher die KM-Konzentration im Blut, im Vergleich zur KM-Konzentration im Gewebe, vernachlässigt wird. D.h. der Term $v_p C_p$ aus Gl. (1.37) wird vernachlässigt. Im Folgenden wird statt von "dem Fall, bei dem die KM-Konzentration im Blut, im Vergleich

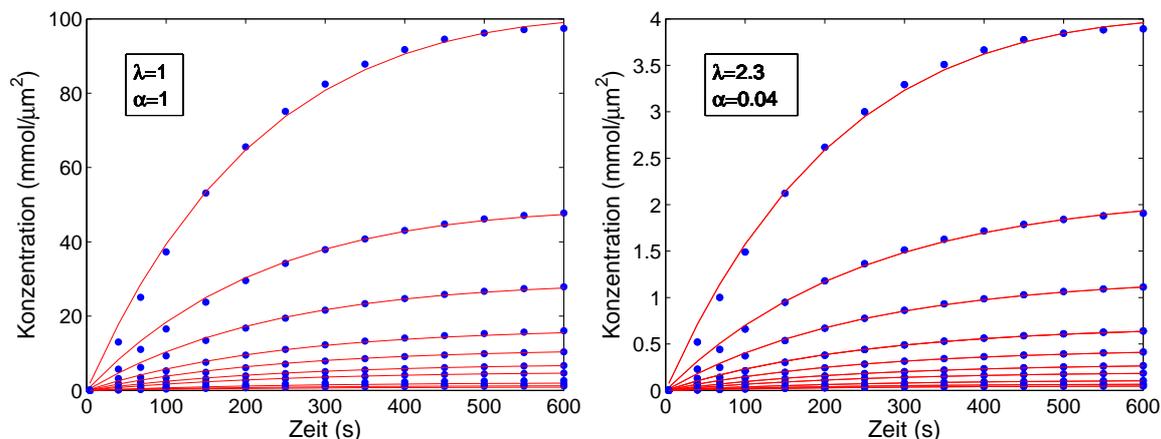


Abbildung 4.12: Anpassungen für 10 Gefäßabstände und den Fall, dass $v_p C_p$ vernachlässigt wird. Die Punkte stellen den simulierten Konzentrations-Zeit-Verlauf dar, die durchgezogenen Linien den Konzentrationsverlauf nach dem Toftsmodell. Die zehn Kurven gehören, von oben nach unten, zu folgenden Gefäßabständen: $30 \mu\text{m}$, $45 \mu\text{m}$, $60 \mu\text{m}$, $80 \mu\text{m}$, $100 \mu\text{m}$, $125 \mu\text{m}$, $150 \mu\text{m}$, $200 \mu\text{m}$, $250 \mu\text{m}$ und $300 \mu\text{m}$.

zur KM-Konzentration im Gewebe, nicht vernachlässigt wird lediglich kurz von "dem Fall, bei dem $v_p C_p$ nicht vernachlässigt wird" geschrieben. Entsprechendes gilt für "den Fall, bei dem $v_p C_p$ vernachlässigt wird".

der Term $v_p C_p$ vernachlässigt wird (Gl. (1.30)) und Zum anderen die Version, die den Term $v_p C_p$ berücksichtigt (Gl. (1.37)).

In den Abbildungen 4.12 und 4.13 sind Anpassungen des Toftsmodells an den Zeitverlauf der gemittelten KM-Konzentration für die niedrigste Kapillarpermeabilität ($0.03 \mu\text{m/s}$) gezeigt. Analog zeigen die Abbildungen 4.14 und 4.15 Anpassungen für die höchste Kapillarpermeabilität ($0.03 \mu\text{m/s}$).

Dabei zeigt Abbildung 4.12 insbesondere den Fall, in dem beim Toftsmodell $v_p C_p$ vernachlässigt wird, während Abbildung 4.13 den Fall zeigt, dass beim Toftsmodell $v_p C_p$ nicht vernachlässigt wird. Es sind jeweils zehn Kurven parallel dargestellt, welche zu den zehn simulierten Gefäßabständen gehören. Die jeweils oberste Kurve gehört zum Gefäßabstand $30 \mu\text{m}$, die darunter liegende zu $45 \mu\text{m}$, die darunter liegende zu $60 \mu\text{m}$ usw.. Dass die Kurve für $30 \mu\text{m}$ Gefäßabstand die größte Amplitude hat, liegt daran, dass sich zwischen den eng beieinanderliegenden Gefäßen relativ wenig Gewebe interstitielles Volumen zur Verfügung steht. Folglich füllt sich das vorhandene interstitielle Volumen relativ schnell mit KM und entsprechend hoch steigt auch die Konzentration. Im Falle großer Gefäßabstände, steht mehr interstitielles Volumen zwischen den Kapillaren zur Verfügung, auf welches sich das KM verteilen kann. Entsprechend langsamer, als bei kleineren Gefäßabständen, steigt die gemittelte Konzentration im Simulationsgebiet. Die gemittelte Konzentration erreicht auch nicht die Höhe, die sie bei kleineren Gefäßabständen erreicht.

Dass sich die Kurven in den Abbildungen 4.12 und 4.13 in ihrer Form stark unter-

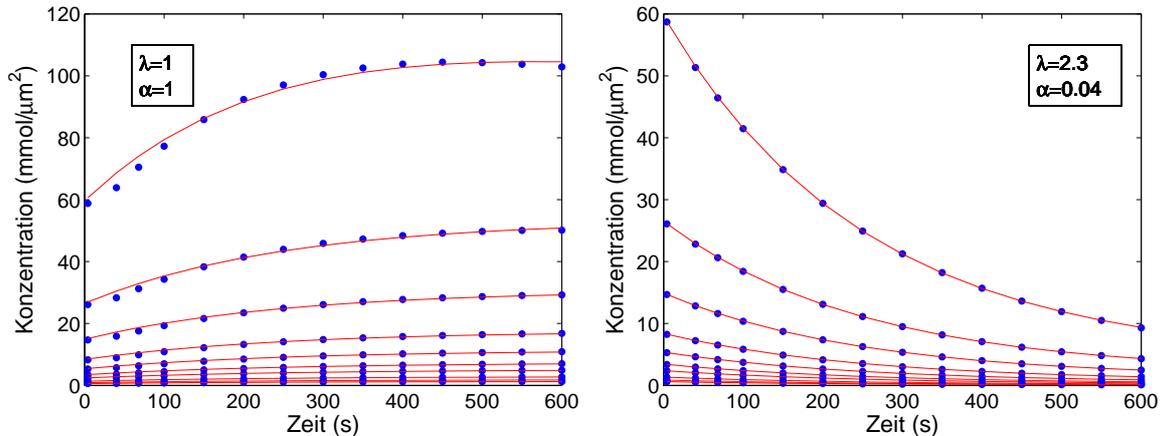


Abbildung 4.13: Anpassungen für 10 Gefäßabstände und den Fall, dass $v_p C_p$ nicht vernachlässigt wird und damit der Konzentrations-Zeit-Verlauf sowohl von der extravaskulären als auch der intravaskulären Konzentration beeinflusst wird. Die Punkte stellen den simulierten Konzentrations-Zeit-Verlauf dar, die durchgezogenen Linien den Konzentrationsverlauf nach dem Toftsmodell.

scheiden zeigt, dass $v_p C_p$ auf den Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven einen großen Einfluss hat. In Abbildung 4.12 wird $v_p C_p$ vernachlässigt. Entsprechend wird nur die KM-Konzentration ausserhalb der Gefäße im EZR berücksichtigt. Man sieht ein stetiges Anwachsen der Konzentration vom Wert null an in Richtung einer Sättigung.

Im Gegensatz dazu wird in Abbildung 4.13 $v_p C_p$ nicht vernachlässigt, d.h. sowohl der Beitrag der KM-Konzentration im EZR als auch der im Blut wird berücksichtigt. Bei den Kurven für die Tortuosität $\lambda = 1$ scheinen die Konzentrationen nicht bei null anzufangen. Das liegt an der Form der verwendeten AIF, die der in Abbildung 4.3 entspricht. Die Konzentration springt in den ersten zwei Sekunden auf einen Wert deutlich größer null. Anschließend fällt die AIF exponentiell ab, allerdings so langsam, dass der Konzentrationsgradient zwischen Blutgefäß und Gewebe immer noch einen Nettofluss in das Gewebe erzeugt.

Dass bei $\lambda = 2.3$ der Kurvenverlauf gänzlich anders ist, als bei $\lambda = 1$, liegt daran, dass hier α nur 0.04 groß ist. Dabei ist zu beachten, dass α in der 2D Simulation dem v_e des Toftsmodells entspricht. Da aber nach Gl. (1.36) die KM-Konzentration des EZR mit v_e gewichtet ist spielt die Konzentration des EZR eine viel kleinere Rolle als bei $\lambda = 1$ und $\alpha = 1$. Da das EZR eine sehr viel kleinere Rolle spielt, schlägt der Konzentrationsverlauf im Gefäß, also der AIF, stark durch. Genau das sieht man in den Kurvenverläufen, welche den exponentiellen Abfall der AIF widerspiegeln.

Analog zum Fall der geringsten simulierten Permeabilität zeigt die Abbildung 4.14 die Anpassungen für die höchste Kapillarpermeabilität ($3.3 \mu\text{m/s}$). Dabei wird der Fall betrachtet, dass im Toftsmodell der Term $v_p C_p$ vernachlässigt wird. Abbildung 4.15 zeigt die Anpassungen für die höchste Kapillarpermeabilität für den Fall, dass im Toftsmodell $v_p C_p$

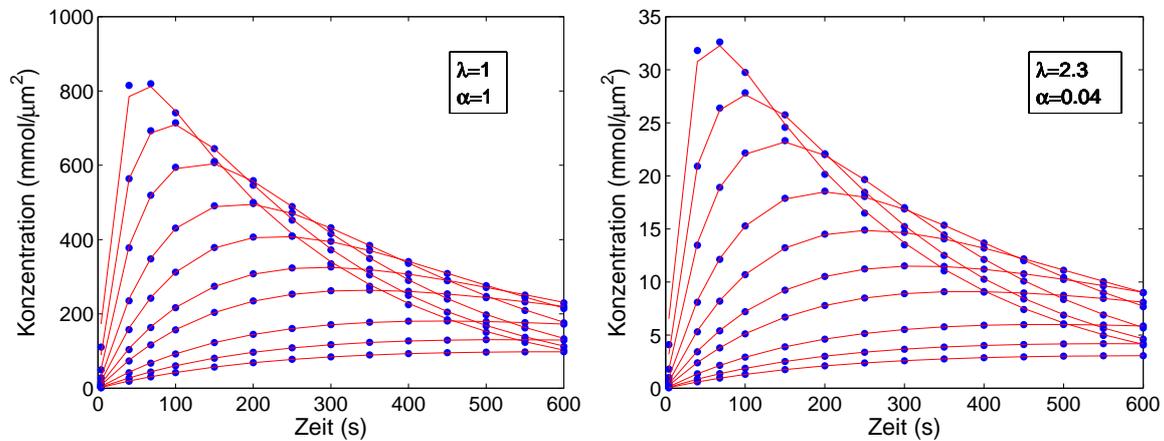


Abbildung 4.14: Anpassungen für 10 Gefäßabstände und den Fall, dass $v_p C_p$ vernachlässigt wird. Die Punkte stellen den simulierten Konzentrations-Zeit-Verlauf, die durchgezogenen Linien den Konzentrationsverlauf nach dem Toftsmodell dar.

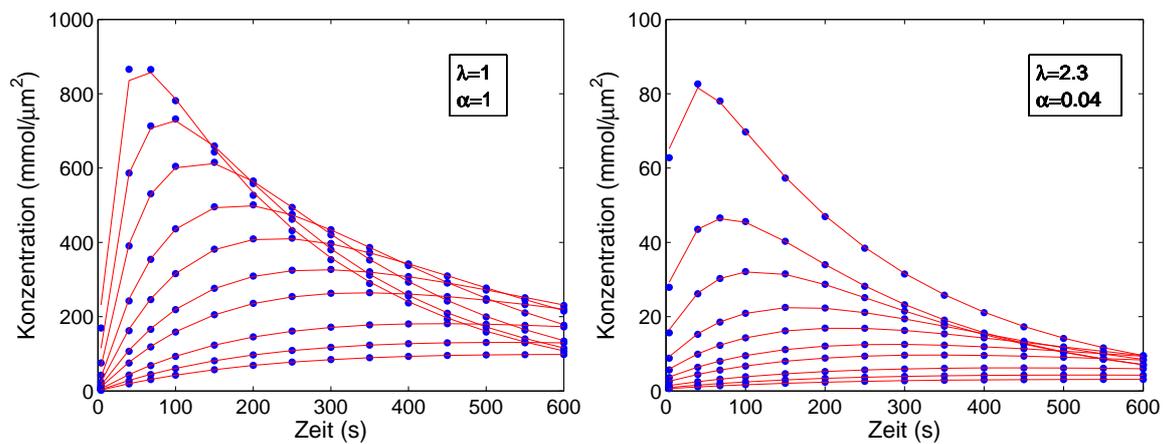


Abbildung 4.15: Anpassungen für 10 Gefäßabstände und den Fall, dass $v_p C_p$ nicht vernachlässigt wird. Die Punkte stellen den simulierten Konzentrations-Zeit-Verlauf, die durchgezogenen Linien den Konzentrationsverlauf nach Toftsmodell dar. Die zehn Kurven gehören, von oben nach unten, zu folgenden Gefäßabständen: 30 μm , 45 μm , 60 μm , 80 μm , 100 μm , 125 μm , 150 μm , 200 μm , 250 μm und 300 μm .

nicht vernachlässigt wird. Man erkennt an den Kurvenverläufen der Abbildungen 4.14 und 4.15, dass nach etwa 100 s ein sogenanntes *washout* beginnt, also ein Rückfluss von KM aus dem Gewebe in die Kapillaren. Das *washout* spiegelt das Abfallen der AIF wieder. Das ist auch zu erwarten, da hier durch die hundertfach höhere Permeabilität der Kapillarmembran ($P = 3.3 \mu\text{m}$), im Vergleich zu den vorherigen Simulationen (mit $P = 0.03 \mu\text{m}$), die Reaktion der Gewebekonzentration auf die AIF nicht mehr so stark gedämpft ist.

Es sind zwei Komponenten, die den Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurven beeinflussen: die Kapillarpermeabilität und λ . Eine hohe Permeabilität und ein kleines λ erhöhen die Durchlässigkeit des Gewebes und erlauben auch, dass die Gewebekonzentration schneller dem Verlauf der AIF folgen kann. Eine hohe Permeabilität und ein großes λ verhalten sich dagegen antagonistisch. Zwar sorgt eine hohe Permeabilität für einen stärkeren Ausfluss von KM aus den Kapillaren in das umgebende Gewebe, aber dort angekommen diffundiert das KM nur langsam wegen des kleineren effektiven Diffusionskoeffizienten.

Es folgen nun die durch die Anpassung an das Toftsmodell gefundenen Permeabilitäten und relativen interstitiellen Volumina, geordnet nach Kapillarpermeabilitäten und Kapillarradien.

4.3.1 Kapillarpermeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$

Kapillarradius $4 \mu\text{m}$

In Abbildung 4.16 oben sind die vom Toftsmodell bestimmten Werte für das relative interstitielle Volumen v_e und der Permeabilität $P(\text{Tofts})$ über die Gefäßabstände aufgetragen für den Fall, dass $v_p C_p$ nicht vernachlässigt wird. Zwar liefert das Toftsmodell relativ konstante Werte für die verschiedenen λ und α Kombinationen, allerdings liegen diese relativ weit von den tatsächlichen Werten entfernt. Dies lässt sich besser veranschaulichen, wenn die $P(\text{Tofts})$ und v_e , die vom Toftsmodell vorhergesagt werden, auf die entsprechenden Werte bezogen werden, die in der 2D Simulation angesetzt wurden (i.e. $P(\text{Sim})$ und α). Eine solche Normierung auf die vorgegebenen Simulationswerte wird in Abbildung 4.16 unten gezeigt.

Die vom Toftsmodell gelieferten Kapillarpermeabilitäten sind etwa um einen Faktor 0.5 bzw. 0.1 bzw. 0.03 kleiner als der in der 2D Simulation angesetzte Wert von $0.03 \mu\text{m/s}$, je nachdem ob $\lambda = 1 \alpha = 1$ bzw. $\lambda = 1.6 \alpha = 0.2$ bzw. $\lambda = 2.3 \alpha = 0.04$ betragen. Das gefundene v_e weicht ebenfalls von den vorgegebenen Werten ab. Bei $\lambda = 1 \alpha = 1$ liefert das Toftsmodell ein v_e , das um einen Faktor von ca. 2, bei $\lambda = 1.6 \alpha = 0.2$ ein v_e , das um einen Faktor von knapp 6 zu groß ist. Bei $\lambda = 2.3 \alpha = 0.04$ liefert das Toftsmodell bei einem Kapillarabstand von $30 \mu\text{m}$ ein v_e , welches um einen Faktor von knapp 2 zu groß ist. Diese Überschätzung nimmt mit zunehmendem Kapillarabstand ab, um sich dann ab $100 \mu\text{m}$ auf eine Unterschätzung um einen Faktor von ca. 0.025 einzupegeln.

Die entsprechenden Ergebnisse für den Fall, dass $v_p C_p$ vernachlässigt wird, finden sich in Abbildung 4.17. Für die Permeabilitäten ergibt sich das gleiche Bild wie im Falle des nicht vernachlässigten $v_p C_p$. Allerdings lässt sich über den Verlauf von v_e wenig Systematisches sagen, außer, dass er im Prinzip ebenfalls eine Tendenz zu konstanten Werten zeigt.

Im Groben liefert der Suchalgorithmus meist ein v_e , das dem korrekten Wert entspricht, also $v_e \approx 1$ bei $\lambda = 1$ $\alpha = 1$, $v_e \approx 0.2$ bei $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$, $v_e \approx 0.04$ bei $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$). Die sprunghaften Veränderungen sind auf Probleme bei der Anpassung zurückzuführen. Die Anpassung bei der hier verwendeten Permeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$, zeigte sich sehr empfindlich gegenüber moderaten Änderungen des Verlaufs der simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven (aufgrund der Variation der Kapillarabstände). Dementsprechend zeigten die Anpassungsparameter bei unterschiedlichen Kapillarabständen stark schwankende Werte. Wenn im Toftsmodell $v_p C_p$ berücksichtigt wurde, stabilisierte dies die Ergebnisse. Die v_e in Abbildung 4.17 sind nicht Ausdruck eines physiologischen Zusammenhangs, sondern ein Zeichen für die Begrenztheit des Toftsmodell sich an die entsprechende simulierte Konzentrations-Zeit-Kurve anpassen zu lassen.

Kapillarradius $12 \mu\text{m}$

Führt man die Simulationen und Anpassungsprozeduren für den Fall durch, dass die Kapillarradien $12 \mu\text{m}$ entsprechen, was typisch für Kapillaren in gesundem Gewebe ist, dann ergeben sich die Permeabilitäten und v_e gemäß Abbildung 4.18 oben. Dabei wurde $v_p C_p$ nicht vernachlässigt. Die entsprechende normierte Darstellung zeigt Abbildung 4.18 unten. Im Unterschied zu den Kapillaren mit kleinen Radien sind hier die Kapillarpermeabilitäten bei $\lambda = 1$ mindestens um den Faktor von knapp 1.5 überschätzt. Bei $\lambda = 1.6$ und $\lambda = 2.3$ wird die Kapillarpermeabilität etwa um den Faktor 0.3 bzw. 0.06 unterschätzt.

Die v_e werden nur für Kapillarabstände von $30 \mu\text{m}$ richtig vorhergesagt, steigen dann aber bei $\lambda = 1$ und $\lambda = 1.6$ mit wachsendem Kapillarabstand stark an. Dabei kommt es bei $\lambda = 1$ zu unphysiologischen Werten von v_e , nämlich $v_e > 1$. Bei $\lambda = 2.3$ wird v_e zunächst leicht überschätzt, um dann mit wachsenden Kapillarabständen zunehmend unterschätzt zu werden.

Die entsprechenden Ergebnisse für den Fall, dass $v_p C_p$ vernachlässigt wird, finden sich in Abbildung 4.19. Während sich bei der Permeabilität im Vergleich zur Berücksichtigung von $v_p C_p$ nichts ändert, sieht man für v_e , dass die Fälle $\lambda = 1.6$ und $\lambda = 2.3$ ihre Rollen tauschen. In Abbildung 4.19 unten ist die entsprechende normierte Abbildung dargestellt. Auch hier sieht man, wie bei Abbildung 4.17, sprunghafte Kurvenverläufe, die auf Probleme beim Anpassen des Toftsmodells zurückzuführen sind.

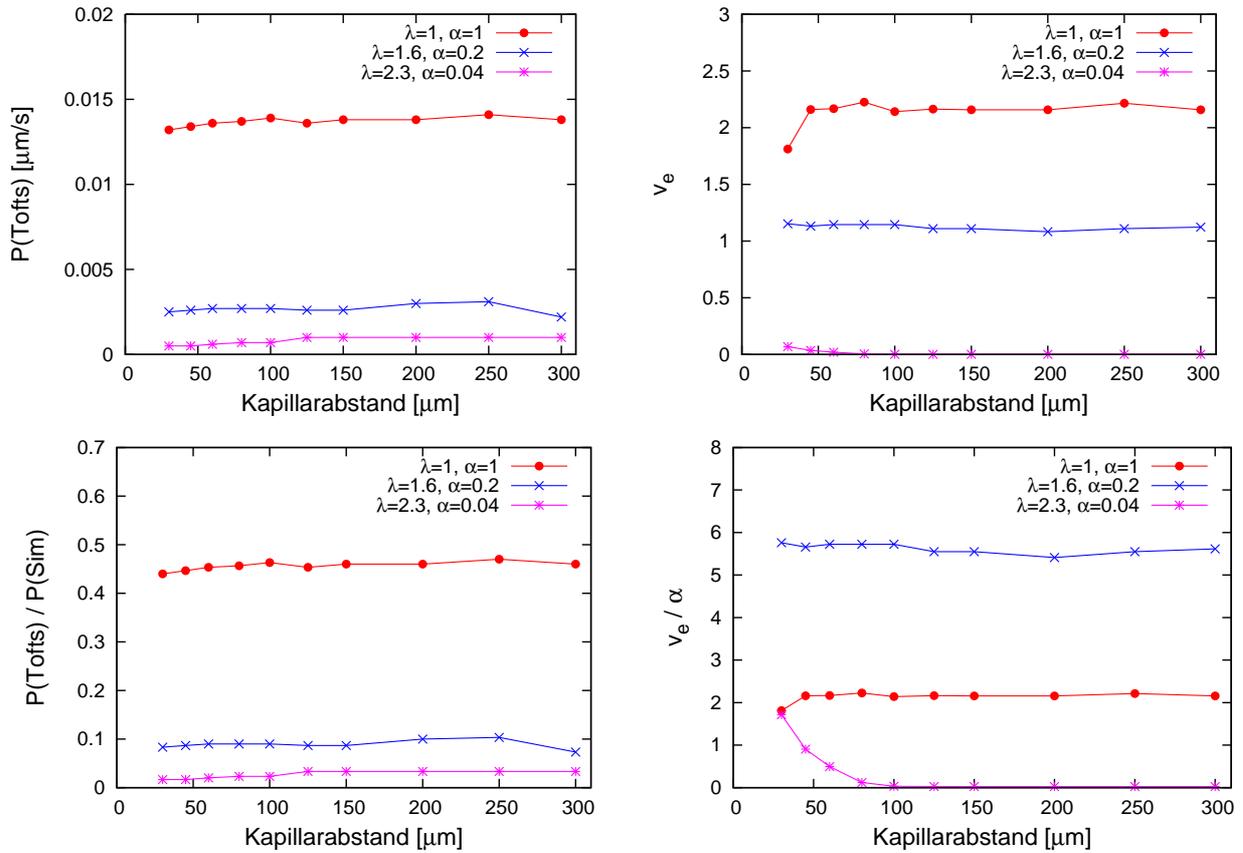


Abbildung 4.16: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=0.03 \mu\text{m/s}$ und der Kapillarradius mit $4 \mu\text{m}$. In diesem Fall wird beim Toftsmodell $v_p C_p$ **nicht** vernachlässigt.

4.3.2 Kapillarpermeabilität von $0.3 \mu\text{m/s}$

Kapillarradius $4 \mu\text{m}$

In Abbildung 4.20 sind die vom Toftsmodell vorhergesagten interstitiellen Volumina (v_e), Kapillarpermeabilitäten ($P(\text{Tofts})$) sowie die entsprechenden normierten Werte als Funktion des Kapillarabstandes aufgetragen. Hierbei wurde $v_p C_p$ nicht vernachlässigt. Das Toftsmodell weicht immer deutlich von diesem Wert ab. Die Permeabilität wird deutlich unterschätzt und das umso stärker, je größer die Tortuosität λ ist. In der normierten Darstellung (Abbildung 4.20 unten) zeigt sich, dass das Toftsmodell bei $\lambda = 1$ die Kapillarpermeabilität um eine Faktor von ca. 0.5 unterschätzt. Bei $\lambda = 1.6$ wird die Permeabilität

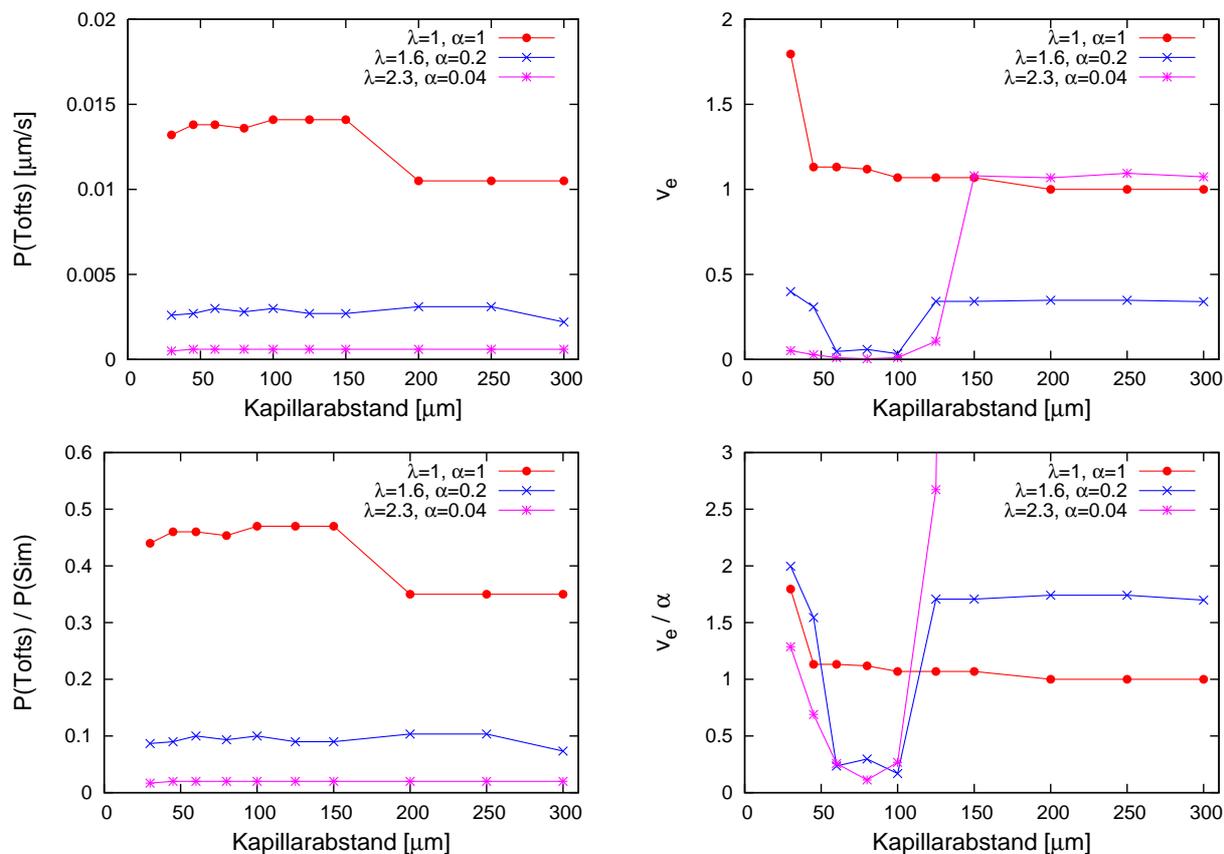


Abbildung 4.17: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=0.03 \mu\text{m}/\text{s}$ und der Kapillarradius mit $4 \mu\text{m}$. In diesem Fall wird beim Toftsmodell $v_p C_p$ vernachlässigt.

um einen Faktor von ca. 0.1 und bei $\lambda = 2.3$ um einen Faktor von ca. 0.02 unterschätzt. Die v_e werden für kleine Kapillarabstände richtig vorhergesagt. Allerdings werden die v_e mit zunehmendem Kapillarabstand immer stärker überschätzt und das umso stärker, je kleiner das λ ist. Für realistische Werte wie $\lambda = 1.6$ und einen passenden Kapillarabstand von $60 \mu\text{m}$ ergibt sich lediglich eine Überschätzung um den Faktor 1.02. Für den Fall, dass $v_p C_p$ vernachlässigt wird, zeigen sich keine Unterschiede zur Abbildung 4.20. Somit ist in diesem Fall der Einfluss von $v_p C_p$ vernachlässigbar.

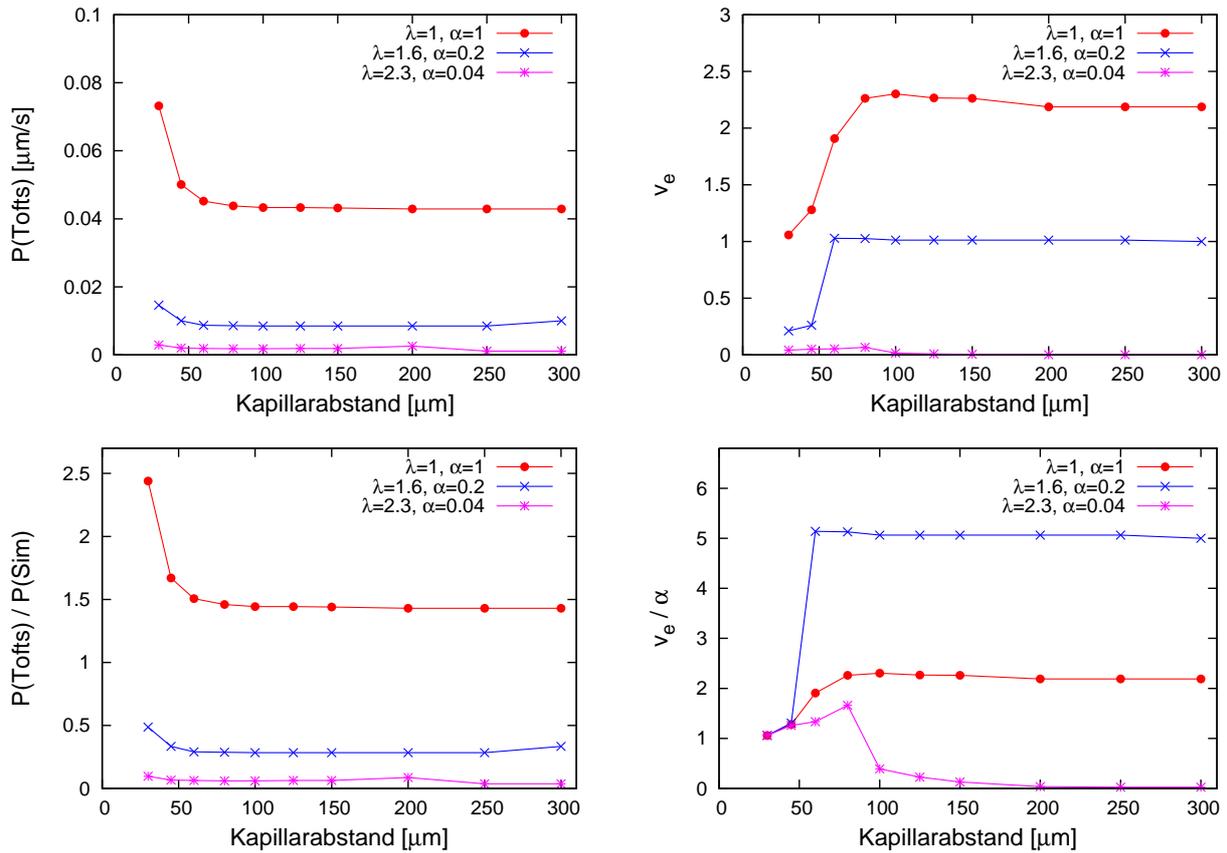


Abbildung 4.18: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=0.03 \mu\text{m/s}$ und der Kapillarradius mit $12 \mu\text{m}$. In diesem Fall wird beim Toftsmodell $v_p C_p$ **nicht** vernachlässigt.

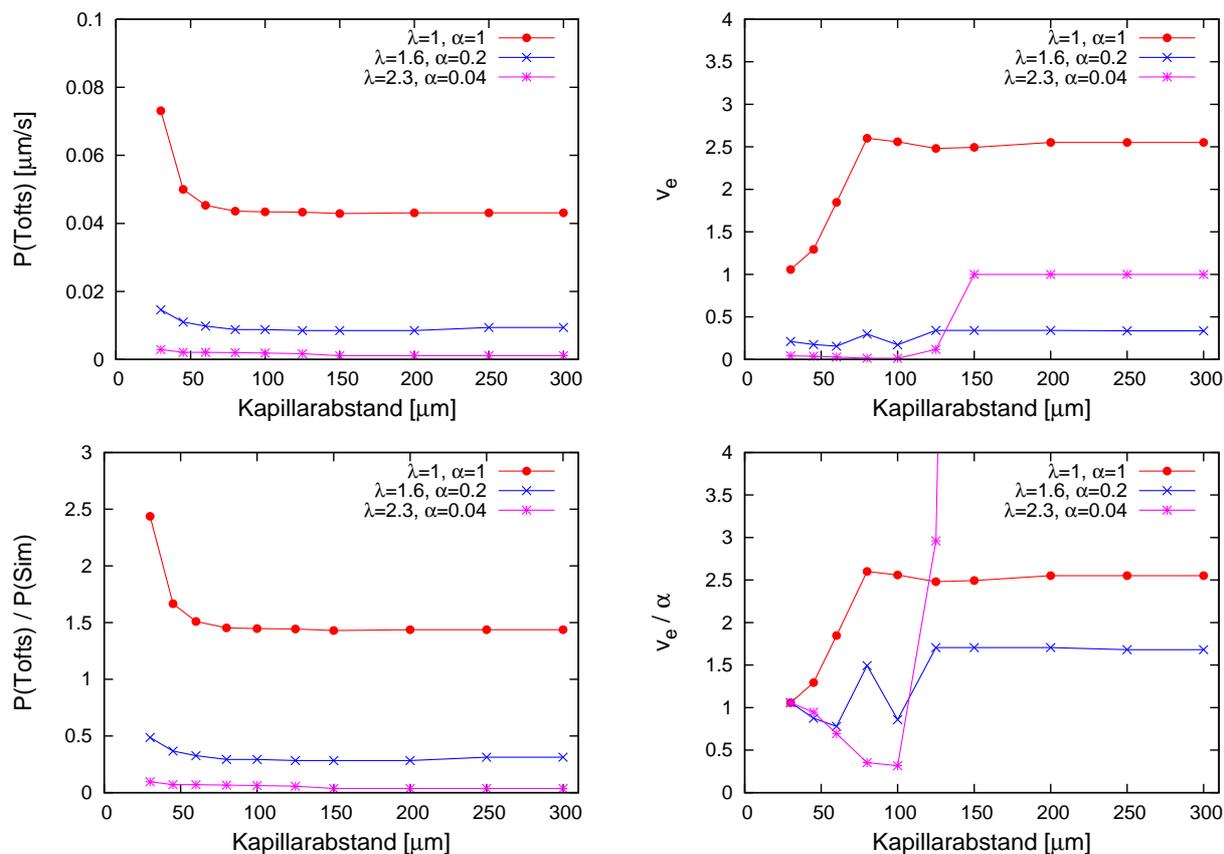


Abbildung 4.19: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=0.03 \mu\text{m/s}$ und der Kapillarradius mit $12 \mu\text{m}$. In diesem Fall wird beim Toftsmodell $v_p C_p$ vernachlässigt.

Kapillarradius $12 \mu\text{m}$

Auch in diesem Fall führt die Vernachlässigung von $v_p C_p$ zu denselben Ergebnissen bzgl. der Vorhersagen der Permeabilitäten und relativen interstitiellen Volumina durch das Toftsmodell. Also auch in diesem Fall ist $v_p C_p$ vernachlässigbar. Führt man die Simulationen und Anpassungsverfahren für einen Kapillarradius von $12 \mu\text{m}$ durch, dann ergeben sich $P(\text{Tofts})$ und v_e sowie die entsprechenden normierten Werte gemäß Abbildung 4.21. Die Kapillarpermeabilitäten bei $\lambda = 1$ sind mindestens um einen Faktor von etwa 1.5 überschätzt. Bei $\lambda = 1.6$ und $\lambda = 2.3$ wird die Kapillarpermeabilität etwa um den Faktor 0.3 bzw. 0.06 unterschätzt. Die v_e werden nur für kleine Kapillarabstände richtig angegeben und

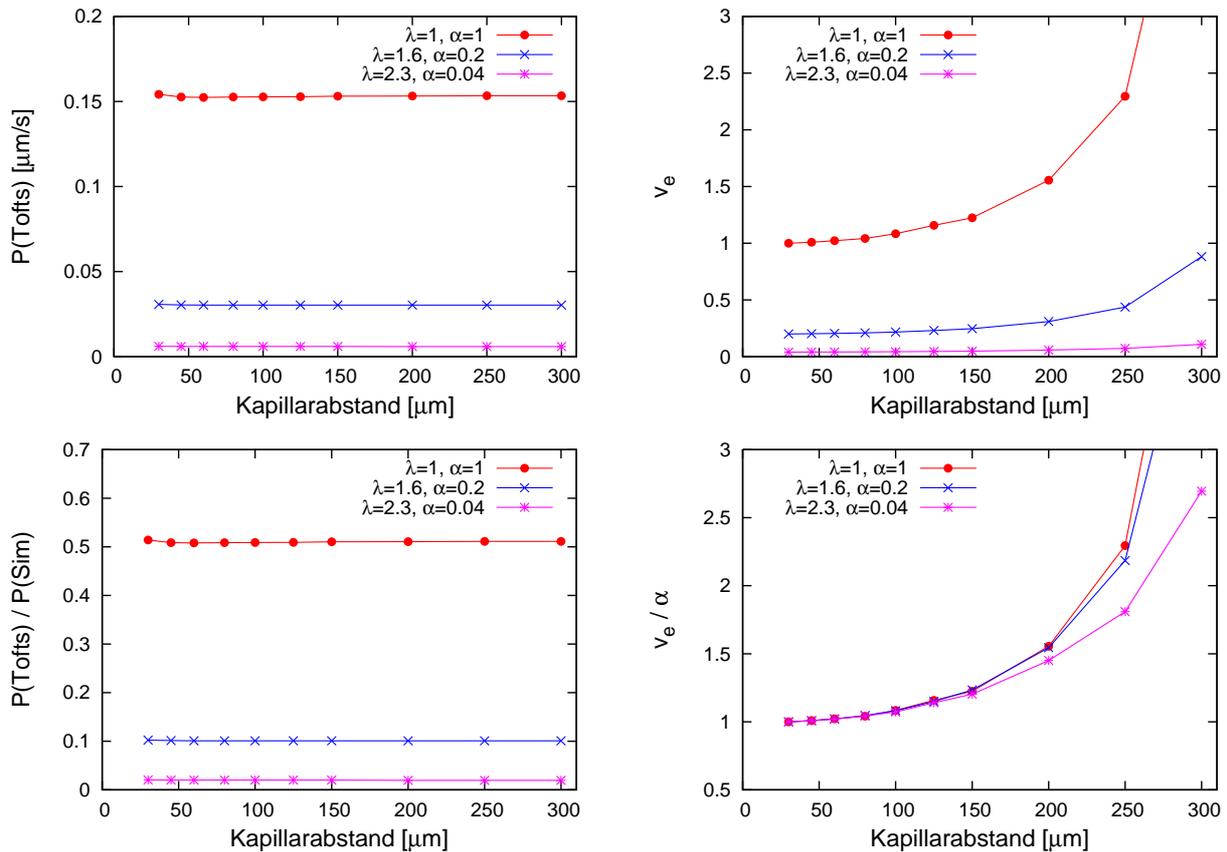


Abbildung 4.20: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=0.3 \mu\text{m/s}$ und der Kapillarradius mit $4 \mu\text{m}$. Die Kurvenverläufe zeigen denselben Verlauf, unabhängig davon, ob im Toftsmodell $v_p C_p$ vernachlässigt wird oder nicht.

wachsen leicht mit zunehmendem Kapillarabstand. Am stärksten ist die Abhängigkeit der v_e -Überschätzung vom Kapillarabstand bei $\lambda = 1$ und $\lambda = 1.6$ und wird mit wachsendem λ schwächer. Für realistische Werte wie $\lambda = 1.6$ und einem Kapillarabstand von $200 \mu\text{m}$ ergibt sich lediglich eine Überschätzung um den Faktor 1.098. Dabei ergeben sich bei $\lambda = 1$ unphysiologische v_e -Werte größer als 1.

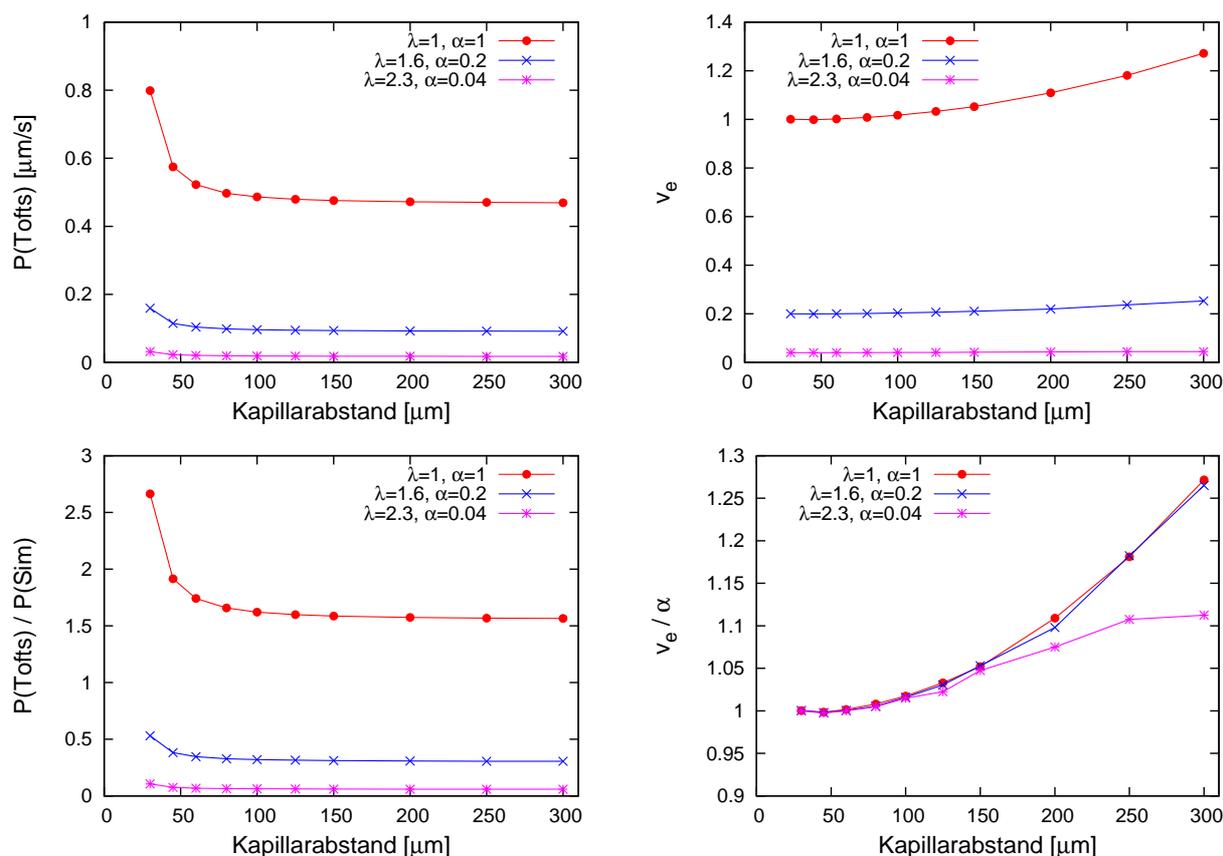


Abbildung 4.21: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=0.3 \mu\text{m/s}$ und der Kapillarradius mit $12 \mu\text{m}$. Die Kurvenverläufe zeigen denselben Verlauf, unabhängig davon, ob im Toftsmodell $v_p C_p$ vernachlässigt wird oder nicht.

4.3.3 Kapillarpermeabilität von $3.3 \mu\text{m/s}$

Kapillarradius $4 \mu\text{m}$

Die in der Simulation angesetzte Kapillarpermeabilität betrug hier $3.3 \mu\text{m/s}$. In Abbildung 4.22 sind die vom Toftsmodell vorhergesagten Kapillarpermeabilitäten und v_e als Funktion des Kapillarabstandes aufgetragen. Wie schon bei der vorigen Permeabilität von $0.3 \mu\text{m/s}$ sind auch hier die Ergebnisse unabhängig davon, ob $v_p C_p$ im Toftsmodell berücksichtigt wird oder nicht. Das Toftsmodell unterschätzt den in der Simulation angesetzten Permeabilitätswert von $3.3 \mu\text{m/s}$ deutlich und das umso stärker, je größer die Tortuosität λ ist. In Abbildung 4.22 ist dazu die normierte Darstellung der Permeabilitäten und relativen interstitiellen Volumina dargestellt. Bei $\lambda = 1$ unterschätzt das Toftsmodell die Permeabilität um einen Faktor von gut 0.4, bei $\lambda = 1.6$ um einen Faktor 0.078 und bei $\lambda = 2.3$ um einen Faktor 0.012. Die v_e werden für kleine Kapillarabstände bis $100 \mu\text{m}$ relativ gut vorhergesagt (also $v_e = 1$ bei $\lambda = 1$ $\alpha = 1$, $v_e = 0.2$ bei $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$, $v_e = 0.04$ bei $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$). Allerdings erkennt man bei $\lambda = 1$ eine Tendenz v_e mit wachsenden Kapillarabständen zu überschätzen. Die vom Kapillarabstand abhängige v_e -Überschätzung war für $P = 0.3 \mu\text{m/s}$ (Abbildung 4.20 unten rechts) viel deutlicher ausgeprägt. Bei $\lambda = 1$ kommt es mit wachsendem Kapillarabstand nur zu einer sehr leichten v_e -Überschätzung, die sich aber mit weiter wachsenden Kapillarabständen in Richtung einer Unterschätzung bewegt. Bei $\lambda = 2.3$ wird v_e mit wachsendem Kapillarabstand zunehmend unterschätzt.

Kapillarradius $12 \mu\text{m}$

Führt man die Simulationen und Anpassungsprozeduren für einen Kapillarradius von $12 \mu\text{m}$ durch, ergeben sich die Permeabilitäten und v_e sowie die entsprechenden normierten Werte gemäß Abbildung 4.23. Zunächst wurde $v_p C_p$ nicht vernachlässigt. Die Vernachlässigung von $v_p C_p$ führt allerdings zu denselben Ergebnissen. Also ist auch in diesem Fall $v_p C_p$ vernachlässigbar. Das Toftsmodell weicht wieder deutlich von den tatsächlichen Werten $P(\text{Sim})$ und α ab. Die Permeabilität wird umso stärker unterschätzt, je größer die Tortuosität λ ist. Die Kapillarpermeabilitäten bei $\lambda = 1$ sind um einen Faktor von ca. 1.3 überschätzt. Bei $\lambda = 1.6$ und $\lambda = 2.3$ wird die Kapillarpermeabilität etwa um den Faktor 0.3 bzw. 0.06 unterschätzt. Die v_e verhalten sich tendenziell wie im vorigen Abschnitt (vgl. Abbildung 4.22). Allerdings ist die leichte Überschätzung von v_e mit wachsenden Kapillarradien bei $\lambda = 1$ hier noch schwächer. Bei $\lambda = 1.6$ ist bei großen Kapillarabständen eine leichte Unterschätzung von v_e vorhanden. Für $\lambda = 2.3$ ändert sich praktisch nichts. Bei einem Kapillarabstand von $300 \mu\text{m}$ unterschätzt das Toftsmodell v_e maximal um einen Faktor von etwa 0.9 (bei $\lambda = 2.3$).

Mangelnde Sensitivität des Toftsmodells bzgl. v_e

Obwohl die Kurven des Toftsmodells sich relativ gut an die simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven anpassen ließen, war bei der niedrigsten Permeabilität ($0.03 \mu\text{m/s}$) die Anpassungen sehr empfindlich gegen Änderungen der Anfangsschätzwerte von v_e und P , die dem Optimierungsalgorithmus *fminsearch* in Matlab[®] übergeben wurden. Um dies genauer zu untersuchen wurde die mittlere quadratische Abweichung (MQA) des Toftsmodells

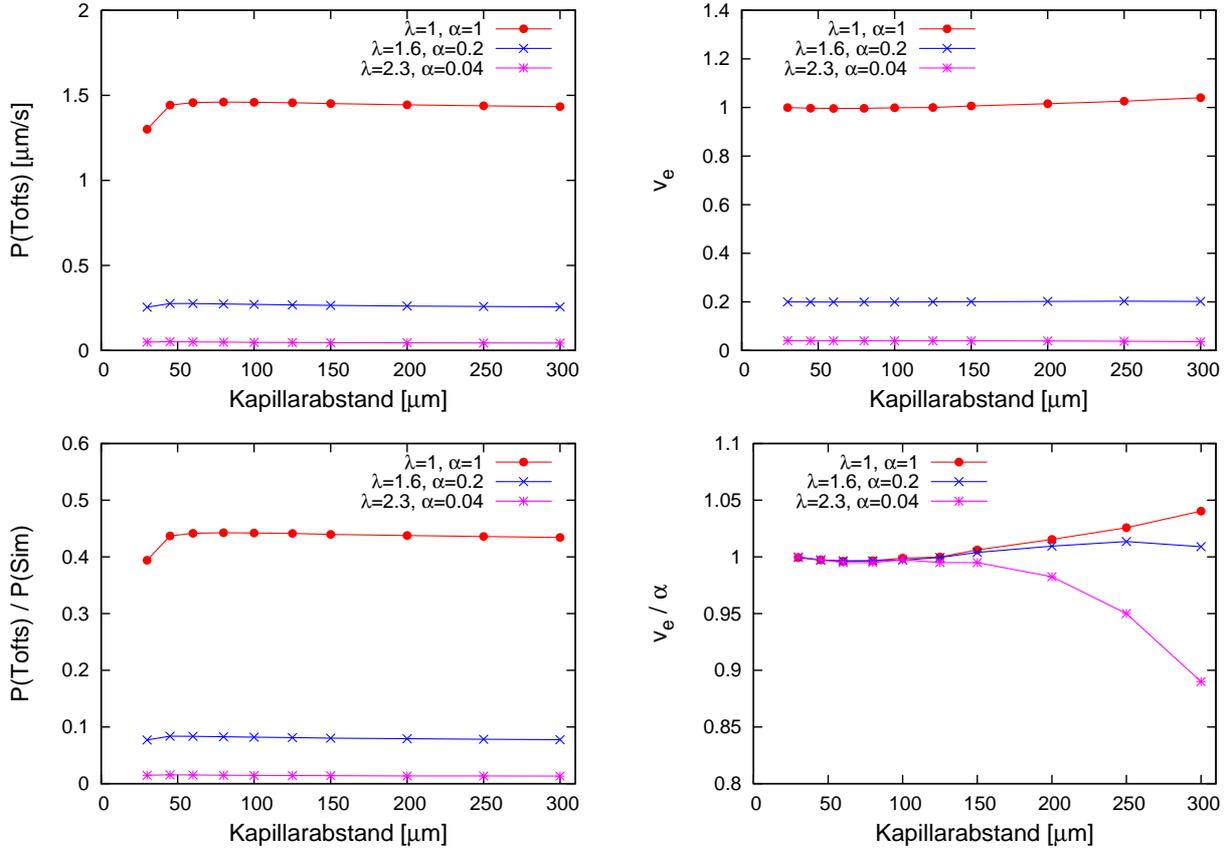


Abbildung 4.22: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung der vom Toftsmodell gelieferten Werte $P(\text{Tofts})$ und v_e auf die entsprechenden Werte, die in der 2D Simulation angesetzt wurden ($P(\text{Sim})$ und α). Die in der 2D Simulation angesetzten Werte sind dabei die Kapillarpermeabilität $P(\text{Sim})=3.3 \mu\text{m/s}$ und der Kapillarradius mit $4 \mu\text{m}$. Die Kurvenverläufe zeigen denselben Verlauf, unabhängig davon, ob im Toftsmodell $v_p C_p$ vernachlässigt wird oder nicht.

gegenüber der simulierten Konzentrations-Zeit-Kurve für verschiedene Wertepaare von v_e und P bestimmt. Die MQA ist dabei so definiert:

$$MQA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(C_g(t_i) - C_{2D}(t_i) \right)^2. \quad (4.5)$$

Die MQA wurde über $N = 14$ Zeitpunkte bestimmt. Dabei ist $C_g(t_i)$ die KM-Konzentration im Gewebekompartiment des Toftsmodell zum Zeitpunkt t_i und $C_{2D}(t_i)$ die entsprechende gemittelte Gewebekonzentration im 2D Modell. Die Abbildung 4.3.3 zeigt zwei MQA-Reliefs für die Kapillarabstände $30 \mu\text{m}$ und $200 \mu\text{m}$. Die übrigen Parameter sind für beide Reliefs $\lambda = 1.6$, $\alpha = 0.2$ und es wurde ein Kapillarradius von $4 \mu\text{m}$ verwendet. Man

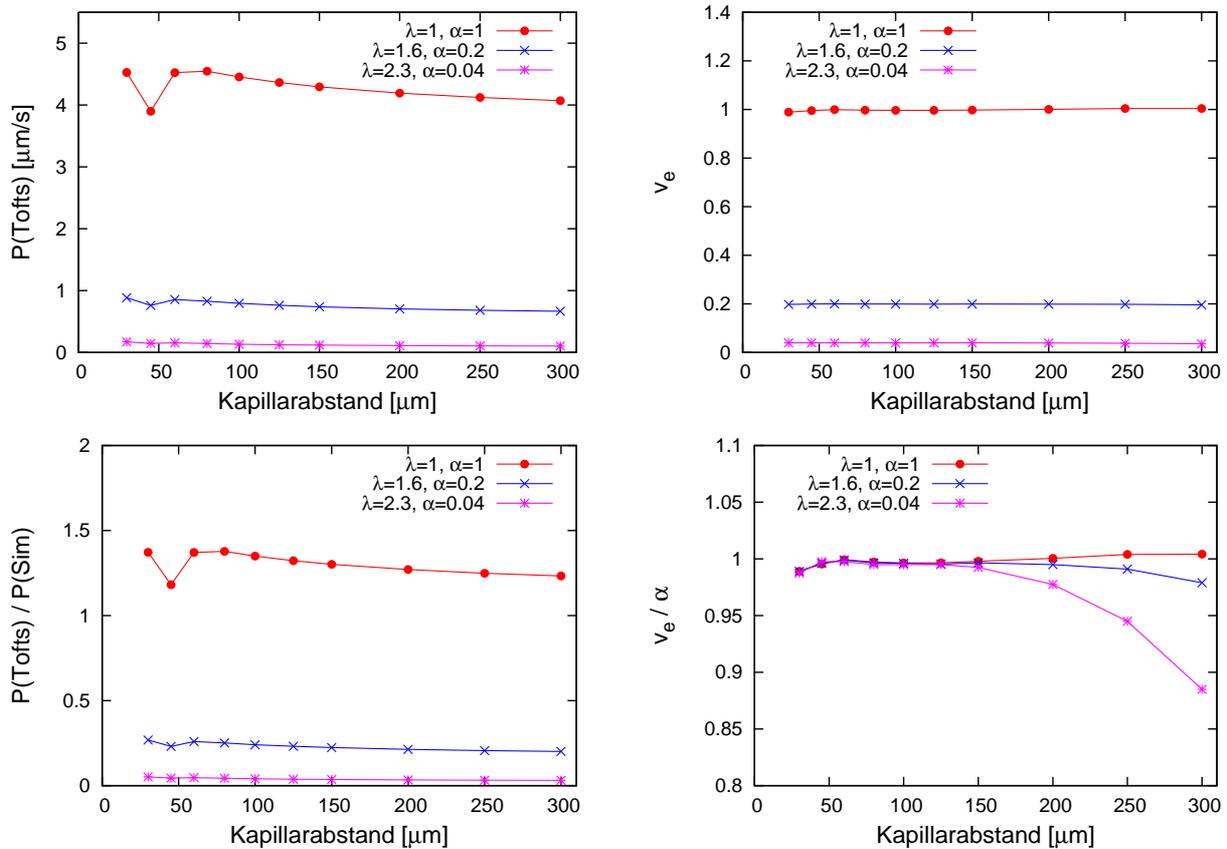


Abbildung 4.23: Oben: Die vom Toftsmodell vorhergesagten Werte für Permeabilität $P(\text{Tofts})$ und relatives interstitielles Volumen v_e in Abhängigkeit vom Kapillarabstand. Unten: Normierung auf die tatsächlichen Werte, die in der Simulation für Permeabilität, $P(\text{Sim})$, und relatives interstitielles Volumen, α , angesetzt wurden. Die tatsächliche Kapillarpermeabilität beträgt $P(\text{Sim})=3.3 \mu\text{m/s}$, der Kapillarradius $12 \mu\text{m}$ und $v_p C_p$ wird nicht vernachlässigt.

erkennt bei $30 \mu\text{m}$, dass, soweit der Parameterraum dargestellt ist, ein absolutes Minimum existiert. Hier ist es für einen Suchalgorithmus einfach durch die Minimierung der MQA Werte für die Permeabilität und v_e zu bestimmen. Allerdings ist diese Situation nur für kleine Kapillarabstände gegeben. Bei größeren Kapillarabständen ergibt sich ein MQA-Relief, welches dem Suchalgorithmus keine sensitive Bestimmung von v_e mehr erlaubt. Bei Kapillarabständen von $200 \mu\text{m}$ ist es für einen Suchalgorithmus schwerer ein eindeutiges Minimum zu finden, da das MQA-Relief ein flaches Tal parallel zur v_e -Achse aufweist. D.h. abhängig davon, wie fein man die Abbruchbedingung für den Suchalgorithmus wählt kann ein weiter Bereich von v_e -Werten als Minimum des MQA-Relief angenommen werden. Wenn das Toftsmodell also auf Gewebe mit großen Kapillarabständen angewendet wird, so kann es an Sensitivität bzgl. der v_e -Bestimmung verlieren.

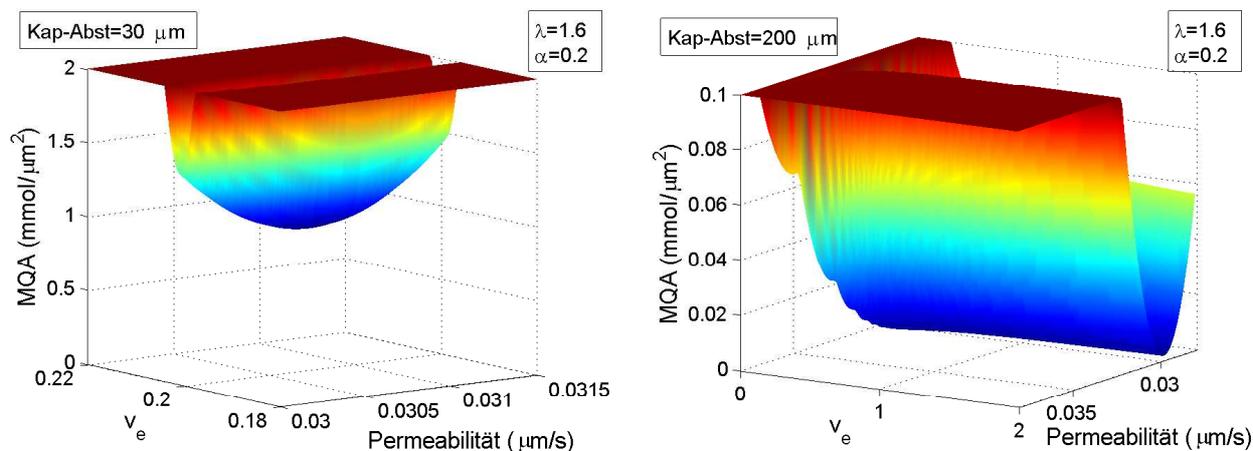


Abbildung 4.24: Links: Die mittlere quadratische Abweichung (MQA) für einen kleinen Kapillarabstand (Kap-Abst) von $30 \mu\text{m}$ weist ein deutlich ausgeprägtes absolutes Minimum auf. Rechts: Die mittlere quadratische Abweichung für einen großen Kapillarabstand von $200 \mu\text{m}$ weist ein flaches Tal parallel zur v_e -Achse auf. Dies deutet auf eine Insensitivität des Toftsmodells bzgl. der Bestimmung von v_e hin.

Vor der Diskussion der Simulationsergebnisse, soll jetzt etwas über die Auswahl der verwendeten Simulationsparameter und die Limitationen der 2D Simulation gesagt werden. Bei der sich anschließenden Diskussion der Simulationsergebnisse wird zunächst der Einfluss der simulierten Gewebeparameter auf die Bestimmung der Permeabilitäten durch das Toftsmodell betrachtet. Danach folgt eine entsprechende Diskussion bzgl. der Bestimmung von v_e . Dabei wird vor allem von Interesse sein, ob und in wie weit die Simulationsergebnisse die Hypothese zur Diskrepanz beim relativen interstitiellen Volumen (vgl. Abschnitt 2.6) bestätigen oder widerlegen.

Zur Auswahl der Simulationsparameter: In der Diffusionssimulation wurden drei verschiedene Tortuositäten verwendet: $\lambda = 1$, $\lambda = 1.6$ und $\lambda = 2.3$. Dabei stellt $\lambda = 1$ den Extremfall dar, dass es um die Kapillare herum kein poröses, sondern ein homogenes isotropes Medium gibt. Bei $\lambda = 1.6$ handelt es sich um einen Wert der in gesundem Gewebe im Gehirn gemessen wurde [15]. Der Wert $\lambda = 2.3$ wurde in Hirngewebe gemessen, welches unter Blutunterversorgung litt [23]. Die entsprechenden Werte von λ und α für Prostatagewebe sind unbekannt. Die Methoden zur Messung von λ und α sind auf die Prostata übertragbar. Bisher wurde von keinen derartigen Messungen in der Literatur berichtet, so dass in Ermangelung anderer Alternativen die Werte für Hirngewebe angesetzt wurden*.

Für die Kapillarabstände wurden die Werte $30 \mu\text{m}$, $45 \mu\text{m}$, $60 \mu\text{m}$, $80 \mu\text{m}$, $100 \mu\text{m}$, $125 \mu\text{m}$, $150 \mu\text{m}$, $200 \mu\text{m}$, $250 \mu\text{m}$ und $300 \mu\text{m}$ angesetzt. Diese Werte wurden gewählt, da histologische Untersuchungen ergeben haben, dass der mittlere Kapillarabstand in Tumor

*Eine Rechtfertigung dieses Vorgehens wurde in Abschnitt 1.1.2 gegeben

ca. $57 \mu\text{m}$ und in gesundem Gewebe ca. $214 \mu\text{m}$ beträgt [5]. Damit berücksichtigen die gewählten Kapillarabstände sowohl die Werte in gesundem Gewebe wie auch im Tumor.

Schließlich wurden zwei Kapillarradien benutzt: einmal $4 \mu\text{m}$ und einmal $12 \mu\text{m}$. Diese Werte orientieren sich ebenfalls an histologischen Untersuchungsergebnissen. Sie ergaben für Kapillarradien im Tumor $3.02 \mu\text{m}$ und im gesundem Gewebe $8.7 \mu\text{m}$ [5].

Die Limitation der 2D Simulation: Die größte Limitation der verwendeten Simulation liegt sicher in der Beschränkung auf zwei Raumdimensionen. Zudem wird von einer periodischen Kapillarrteilung ausgegangen mit überall gleichen Kapillarradien und -abständen. Dies stellt selbstverständlich eine starke Vereinfachung der tatsächlichen Verhältnisse im realen Gewebe dar. Allerdings sind auch die zur Verfügung stehenden histologischen Daten ihrer Natur nach nur zweidimensional. Es wäre somit auch nicht sinnvoll ein 3D Modell zu entwickeln, für das man keine 3D Information besitzt. Ein weiteres Problem bei der 2D Simulation ist, dass die dort eingesetzten Parameter zum Teil nicht rattenprostataspezifisch sind. Für die Werte von λ und α standen nur Werte von Rattenhirnen zur Verfügung. Auch was die Kapillarpermeabilität von gesunden Kapillaren angeht, waren in der Literatur lediglich Werte für Kapillaren im Bauchfell von Fröschen und Ratten zu finden.

Zum Einfluss der Simulationsparameter auf die Bestimmung der Permeabilität via Toftsmodell: Die Zusammenschau der Ergebnisse zeigt, dass das PS-limitierte Toftsmodell die Permeabilität für kleine Kapillarradien ($r = 4 \mu\text{m}$) immer unterschätzt und zwar immer um ungefähr denselben Faktor, unabhängig von der in der 2D Simulation angesetzten Kapillarpermeabilität. Die Unterschätzung ist im (unrealistischen Grenz-)Fall $\lambda = 1$ noch am kleinsten, nämlich um einen Faktor von ca. 0.5. Bei dem realistischen Fall von $\lambda = 1.6$ liegt eine Unterschätzung um einen Faktor von etwa 0.1 vor und bei $\lambda = 2.3$ wird die Kapillarpermeabilität um einen Faktor von etwa 0.06 unterschätzt.

Für große Kapillarradien ($r = 12 \mu\text{m}$) hängt es von der Tortuosität und der Porösität des simulierten Gewebes ab, ob die Permeabilität über- oder unterschätzt wird. Im Fall von $\lambda = 1$ $\alpha = 1$ überschätzt das Toftsmodell die Kapillarpermeabilität. Je nach Kapillarpermeabilität und Kapillarabstand wird die Permeabilität um einen Faktor zwischen 1.3 und 2.5 überschätzt. In den Fällen $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$ und $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$ werden die Permeabilitäten unterschätzt. Wie bei Kapillarradien von $r = 4 \mu\text{m}$ ist auch hier der Faktor, um den die Permeabilitäten unterschätzt werden, unabhängig von den in der 2D Simulation angesetzten Kapillarpermeabilitäten. Bei $\lambda = 1.6$ $\alpha = 0.2$ wird die Permeabilität um einen Faktor von etwa 0.4, bei $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$ um einen Faktor von etwa 0.1 unterschätzt.

In realen Gewebe ist die Tortuosität λ immer größer als 1 und die Porösität α immer kleiner als 1, so dass die Überschätzung der Permeabilität durch das Toftsmodell bei Untersuchungen in der Praxis nicht auftreten wird, sondern nur die Unterschätzung. Man kann also aus den Simulationsergebnissen folgern, dass das Toftsmodell in der Praxis die Kapillarpermeabilitäten immer unterschätzt, unabhängig von Kapillarpermeabilität, Kapillarradius, λ oder α . Allerdings beeinflussen vor allem λ und α die Stärke der Unterschätzung. Je größer λ (und damit je kleiner α), desto stärker ist die Unterschätzung. Für die Praxis bedeutet dies, dass bei ischämischen Zuständen im Gewebe (also z.B. in einem schnell wachsenden Tumor) das Toftsmodell die Permeabilität der Kapillaren stärker

unterschätzt als in gesundem Gewebe.

Zum Einfluss der Simulationsparameter auf die Bestimmung der relativen interstitiellen Volumina via Toftsmodell Die Ergebnisse der relativen interstitiellen Volumina lassen sich nicht einfach zusammenfassen, da es eine große Variabilität in den Resultaten gibt, die wesentlich von Kapillarpermeabilität, Kapillarabstand, Tortuosität und Porösität abhängen. Man kann zusammenfassend sagen, dass das v_e durch das Toftsmodell bei niedrigen ($0.03 \mu\text{m/s}$) und mittleren ($0.3 \mu\text{m/s}$) Kapillarpermeabilitäten meistens überschätzt wird, während es bei hohen ($3.3 \mu\text{m/s}$) meistens unterschätzt wird. Die Über- und Unterschätzungen nehmen dabei mit zunehmendem Kapillarabstand in der Regel überproportional zu bzw. ab.

Dieser allgemeinen Zusammenfassung der Simulationsergebnisse muss eine detailliertere und differenziertere Betrachtung an die Seite gestellt werden. Dabei ist ein besonderes Augenmerk auf die experimentell gefundenen Diskrepanzen zwischen der v_e -Bestimmung mittels MRT bzw. Histologie zu legen. Die Diskrepanzen waren dergestalt, dass v_e vom Toftsmodell im Tumor etwa um einen Faktor 2 überschätzt und im gesunden Gewebe etwa um einen Faktor 0.35 unterschätzt wurde. Ferner ergab die Histologie, dass im betrachteten Prostatatumor die Kapillaren kleinere Radien ($r = 3.02 \mu\text{m}$) und kleinere Abstände ($57 \mu\text{m}$) voneinander aufweisen, als dies im gesunden Prostatagewebe der Fall ist (Kapillarradien $r = 8.7 \mu\text{m}$ und Kapillarabstand $214 \mu\text{m}$). Dies führte zu der in Abschnitt 2.6 aufgestellten Hypothese, dass die Unterschiede in den Kapillarradien und -abständen die experimentell gefundenen Über- bzw. Unterschätzungen bei der v_e -Bestimmung durch das Toftsmodell verursachen. In diesem Zusammenhang wird im Folgenden zunächst diskutiert werden, inwiefern die Simulationsergebnisse die experimentell gefundene v_e -Überschätzung des Toftsmodells im Tumor um den Faktor 2 erklären kann (**Fall i**). Anschließend folgt eine analoge Betrachtung zur experimentell gefundenen v_e -Unterschätzung um den Faktor 0.35 in gesundem Gewebe (**Fall ii**).

4.3.4 Diskussion

Zu **Fall i**: Die Kapillaren in den hier betrachteten Tumoren haben kleinere Radien und kleinere Abstände untereinander als die Kapillaren im gesunden Gewebe. Betrachtet man die entsprechenden Ergebnisse der Simulationen für Kapillarradien von $4 \mu\text{m}$ und Kapillarabstände von 30 bis $70 \mu\text{m}$, so findet man tatsächlich v_e -Überschätzungen, überraschenderweise aber nur im Falle geringer Kapillarpermeabilitäten von $0.03 \mu\text{m/s}$ (Abbildungen 4.16 rechts und 4.17 rechts). Insbesondere für den Fall, dass $v_p C_p$ nicht vernachlässigt wird (Abbildung 4.16), zeigt sich bei kleinen Kapillarabständen von $30 \mu\text{m}$ eine v_e -Überschätzung um einen Faktor von knapp 2 (bei $\lambda = 1 \alpha = 1$ und $\lambda = 2.3 \alpha = 0.04$), wobei im Falle von $\lambda = 2.3 \alpha = 0.04$ die Überschätzung mit wachsenden Kapillarabständen abnimmt. Für $\lambda = 1.6 \alpha = 0.2$ wird v_e sogar um einen Faktor von ca. 6 überschätzt. Diese Überschätzungsfaktoren sind von der gleichen Größenordnung wie die tatsächlich gemessene Überschätzung.

Damit ist die Hypothese, dass die Kapillarabstände die v_e -Bestimmung via Toftsmodell entscheidend beeinflussen, bestätigt. Zumindest qualitativ wurde damit auch gezeigt, dass

die experimentell gefundene Überschätzung von v_e im Tumorgewebe um den Faktor 2 durch eine Kombination dort vorliegender kleiner Kapillarabständen und kleiner Kapillarradien verursacht werden kann. Diese Abhängigkeit der Überschätzung von den Kapillarabständen und -radien ist vor allem dann gegeben, wenn im betrachteten Gewebe die Tortuosität hoch bzw. die Porösität niedrig ist. Hier muss aber auch kritisch angemerkt werden, dass die Simulation eine Überschätzung von v_e bei kleinen Kapillarradien und Kapillarabständen nur dann vorhersagt, wenn die Kapillarpermeabilität in der Simulation auf $0.03 \mu\text{m/s}$ gesetzt wurde. Dieser Permeabilitätswert ist überraschend niedrig. Was eine *hohe* bzw. eine *niedrige* Kapillarpermeabilität bedeutet, wird hier durch den Bezugswert $0.3 \mu\text{m/s}$ bestimmt. Dies war die experimentell gemessene Kapillarpermeabilität [123] für eine niedermolekulare Substanz mit vergleichbarem Molekulargewicht wie das Kontrastmittel, welches im Rahmen der tierexperimentellen Arbeiten benutzt wurde. Permeabilitäten deutlich kleiner als $0.3 \mu\text{m/s}$ werden hier also als *niedrige* Permeabilitäten bezeichnet und deutlich größere als *hohe* Permeabilitäten.

Dass also die experimentelle v_e -Überschätzung im Tumor durch die Simulation für die histologisch bestimmten Kapillarabstände und -radien nur bei einer Kapillarpermeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$ reproduziert werden konnte, war überraschend, weil $0.3 \mu\text{m/s}$ als die *normale* Kapillarpermeabilität angesetzt wurde. Weil bei Tumorkapillaren tendenziell mit einer erhöhten Permeabilität zu rechnen ist (vgl. Abschnitt 4.1.1), war erwartet worden, dass die Simulation eine v_e -Überschätzung bei Kapillarpermeabilitäten größer als $0.3 \mu\text{m/s}$ reproduzieren würde. Dass dies nun aber bei der relativ niedrigen Permeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$ geschieht, kann darauf hinweisen, dass die Kapillarpermeabilitäten im Rattenprostata deutlich niedriger sind als die in [123] gemessenen $0.3 \mu\text{m/s}$. Eine gründliche Literaturrecherche ergab, dass vereinzelt deutlich niedrigere Kapillarpermeabilitäten, als $0.3 \mu\text{m/s}$ gemessen wurden. So ergaben Messungen in der Muskulatur von Hasen eine Kapillarpermeabilität von $0.060 \pm 0.007 \mu\text{m/s}$ [131]. Ferner wurden bei Kapillaren in unterschiedlichen, jeweils gesunden Geweben Permeabilitäten für dieselbe Substanz zwischen $0.0027 \mu\text{m/s}$ und $6.7 \mu\text{m/s}$ gemessen [11], allerdings ist dabei die kleinste Permeabilität im Gehirn gemessen worden. Dort ist aufgrund des Vorhandenseins der Blut-Hirn-Schranke die Permeabilität von Kapillaren prinzipiell überdurchschnittlich niedrig.

In der Literatur finden sich keine Messungen zu Kapillarpermeabilitäten in der Rattenprostata, so dass die Frage nach einem tatsächlichen Wert hier unbeantwortet bleibt. Der hier verwendete Permeabilitätswert aus [123] wurde bei Kapillaren des Mesenteriums (Bauchfells) von Fröschen gemessen, wobei der angegebene Messwert $0.34 \pm 0.14 \mu\text{m/s}$ betrug. Dieser Wert wurde durch eine andere Arbeit bestätigt, die für Kapillaren des Mesenteriums von Fröschen bzw. Ratten Permeabilitätswerte von $0.36 \pm 0.07 \mu\text{m/s}$ bzw. $0.57 \pm 0.14 \mu\text{m/s}$ [139] gemessen hat. Hier ist interessant, dass die normale Kapillarpermeabilität im Bauchfell der Ratte sogar noch höher als der in dieser Arbeit zugrunde gelegte Wert von $0.3 \mu\text{m/s}$. Allerdings bleibt eine große Unbekannte die Kapillarpermeabilität in der Rattenprostata.

Zu **Fall ii**: Die Kapillaren im normalen Prostatagewebe sind durch größere Kapillarradien und größere Kapillarabstände charakterisiert als sie in Tumorgewebe vorliegen. Betrachtet man die entsprechenden Ergebnisse der Simulationen für Kapillarradien von $12 \mu\text{m}$

und Kapillarabstände von 200 bis 300 μm , so findet man tatsächlich v_e -Unterschätzungen jedoch nur bei einer Permeabilität von 3.3 $\mu\text{m}/\text{s}$ (Abbildung 4.23). Eine signifikante Unterschätzung liegt nur im Fall von $\lambda = 2.3$ $\alpha = 0.04$ und einem Kapillarabstand von 300 μm vor. Dann wird v_e um einen Faktor von knapp 0.9 unterschätzt. Diese Unterschätzung von 10% ist nicht so stark wie die gemessene von 65% (also um den Faktor 0.35). Bei den anderen Werten von λ und α sind die Unterschätzungen vernachlässigbar. Aber prinzipiell konnte hier gezeigt werden, dass Gewebetortuosität und Porösität einen bedeutenden Einfluss auf die Bestimmung von v_e haben.

Allerdings werden diese grundlegenden morphologischen Parameter bei der Anwendung von Kompartimentmodellen in der Regel ebensowenig berücksichtigt wie Kapillarradien oder Kapillarabstände. Hier muss allerdings noch einmal daran erinnert werden, dass die in den Simulationen verwendeten Werte für λ und α aus Messungen an Hirngewebe stammen und für Prostatagewebe davon abweichende Werte für λ und α gelten könnten. Im Rahmen der tierexperimentellen Vorarbeiten konnte in der Rattenprostata ein α von 0.1 gemessen werden (vgl. Abschnitt 1.1.2 und [5]). Werte von λ für (Ratten-)Prostatae wurden bei den tierexperimentellen Vorarbeiten nicht bestimmt und sind bisher auch nicht in der Literatur beschrieben worden. Dass in den tierexperimentellen Vorarbeiten α aber nicht λ bestimmt wurden, liegt daran, dass bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen der Parameter λ überhaupt nicht betrachtet wurde. Die histologischen Präparate sind in einer Weise hergestellt worden, die sie für eine Messung von λ ungeeignet machen. Erst später, bei der Entwicklung der Diffusionssimulation, wurde klar, dass die poröse Natur des Gewebes berücksichtigt werden muss, was über den Parameter λ geschieht. In Ermangelung prostataspezifischer Werte für λ wurden in dieser Arbeit die in der Literatur zu findenden Werte gewählt und dies waren Werte für Hirngewebe. Aber selbst, wenn der Wert von λ in Prostatagewebe deutlich anders ist als im Gehirn, so ist hier auf jeden Fall gezeigt worden, dass λ und α einen bedeutenden Einfluss haben und sie für die gemessenen Kapillarabstände und -radien in gesundem Gewebe zu einer Unterschätzung bei der v_e -Bestimmung führen können.

Es kann also abhängig von Kapillarpermeabilität, -abstand, Tortuosität und Porösität sowohl zu Über- als auch Unterschätzungen von v_e kommen. Dies kann sich auf die Diagnostik und Therapie auswirken. Gemessene v_e -Werte werden z.B. benutzt, um die Erreichbarkeit von Zellen durch Medikamente und damit beispielsweise die Effizienz einer Chemotherapie abzuschätzen [4, 145]. Die Überlegung dahinter ist, dass bei größerem interstitiellen Volumen die erreichbare Zelloberfläche in dem jeweiligen Gewebe höher ist und damit Wirkstoffe besser aufnehmen kann. Über- bzw. Unterschätzungen von v_e können so zu einer fehlerhaften Einschätzung der Effizienz von Wirkstoffen führen.

Zusammenfassend: Wenn das Toftsmodell an Konzentrations-Zeit-Kurven angepasst wird, wobei P und v_e als Anpassungsparameter verwendet werden, Folgt aus den Simulationsergebnissen, dass das Toftsmodell in der Praxis die Kapillarpermeabilitäten immer unterschätzt, unabhängig von Kapillarpermeabilität, Kapillarradius, λ oder α . Vor allem λ und α könne jedoch die Stärke der Unterschätzung bestimmen. Je größer λ (und damit je kleiner α), desto stärker ist die Unterschätzung. Die Simulationsergebnisse zeigen ferner, dass das Toftsmodell v_e , abhängig von der Kapillarpermeabilität, dem Kapillarabstand,

der Tortuosität und der Porösität, die im Gewebe vorherrschen, sowohl über- als auch unterschätzen kann. Zumindest qualitativ konnte gezeigt werden, dass die experimentell gefundene Überschätzung von v_e im Tumorgewebe um den Faktor 2, durch eine Kombination dort vorliegender kleiner Kapillarabständen und kleiner Kapillarradien verursacht werden kann. Entsprechend konnte qualitativ gezeigt werden, dass große Kapillarradien und -abstände zu einer Unterschätzung von v_e durch das Toftsmodell führen können. Sowohl bei der Über- als auch bei der Unterschätzung sind die Parameter λ und α mit von entscheidender Bedeutung.

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

Die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie wird nicht nur zur Visualisierung der Gewebemorphologie verwendet, sondern auch zur Bestimmung funktioneller Gewebeeigenschaften. Diese werden bestimmt, indem ein Kompartimentmodell an die per Magnetresonanztomographie gemessenen Signal-Zeit-Verläufe angepasst wird. Die Idee dahinter ist, dass die funktionellen Gewebeparameter den Kurvenverlauf der Signal-Zeit-Kurve bestimmen und umgekehrt die Gewebeparameter aus dem Kurvenverlauf der Signal-Zeit-Kurve extrahiert werden können. Entsprechend ordnet man den Parametern der Kompartimentmodelle Gewebeeigenschaften zu. Die Parameter der Kompartimentmodelle dienen dann als Anpassungsparameter.

Auf diese Weise werden Kompartimentmodelle verwendet, um Gewebeparameter im Allgemeinen und Perfusionsparameter im Speziellen zu bestimmen. Dabei wird in der Regel allerdings keine unabhängige, z.B. histologische, Verifizierung der per Kompartimentmodell bestimmten Parameter durchgeführt (meist weil sie nicht praktikabel ist). Was die durch die Kurvenanpassung gewonnenen Parameterwerte der Kompartimentmodelle bedeuten bleibt damit nicht eindeutig geklärt. In dieser Arbeit wurde ein viel verwendetes Kompartimentmodell zur Bestimmung von Perfusionsparametern untersucht: das permeabilitätslimitierte Toftsmodell. Im Folgenden wird es kurz als Toftsmodell bezeichnet werden.

Im Rahmen tierexperimenteller Vorarbeiten wurden Gewebeparameter mittels Magnetresonanztomographie bestimmt und anschließend mit histometrischen Messungen verglichen. Die histometrischen Messungen stellten dabei den Goldstandard dar. Dabei ergaben sich Diskrepanzen zwischen den Werten, welche die Magnetresonanztomographie bzw. die Histometrie lieferten. Es wurde das relative Blutvolumen und das relative interstitielle Volumen gemessen. Die Bestimmung des relativen Blutvolumens erfolgte direkt aus dem Magnetresonanz-Signal, während das relative interstitielle Volumen über die Anpassung des Toftsmodells an die gemessenen Signal-Zeit-Verläufe bestimmt wurde.

Es zeigte sich, dass die Blutvolumenbestimmung via Magnetresonanztomographie das relative Blutvolumen v_b in Prostataatumoren um ca. 60% überschätzte (im gesunden Gewebe aber korrekt wiedergab). In diesem Zusammenhang wurde in dieser Arbeit die Hypothese überprüft, dass der Wasseraustausch zwischen Blutgefäßen und umgebenden Gewebe diese Überschätzung verursacht.

Ferner zeigte sich, dass das relative interstitielle Volumen v_e vom Toftsmodell im Tumor etwa um einen Faktor 2 überschätzt und im gesunden Gewebe etwa um einen Faktor 0.35 unterschätzt wurde. Zur Erklärung dieser Über- bzw. Unterschätzung wurde in dieser Arbeit die Hypothese überprüft, dass die Gewebestruktur (Kapillarradius, Kapillarabstand, poröse Natur des Gewebes) solche Diskrepanzen verursachen. Da es keine experimentellen Modellsysteme zur Untersuchung der Gewebepfusion gibt, wurde eine Computersimulation entwickelt, um die Perfusionprozesse zu studieren.

Die Diskrepanz bei der Messung des relativen Blutvolumens wurde vor dem Hintergrund von Wasseraustauscheffekten untersucht. Unter Berücksichtigung des Wasseraustausches ergab sich eine Überschätzung des relativen Blutvolumens von 30 bis 50%. Dabei mussten sowohl die Unterschiede in der Kapillargeometrie, als auch die Unterschiede in den Kapillarpermeabilitäten berücksichtigt werden. Die Differenz zu der gemessenen Überschätzung von 60% kann durch eine zusätzliche Fenestrierung in Tumorkapillaren, durch Messungenauigkeiten oder durch systematische Fehler des benutzten Kompartimentmodells verursacht sein. Vor allem das Fehlen von spezifisch für die Prostata und Prostatakarzinome gemessenen mittleren Aufenthaltsdauern von Wassermolekülen im Blut stehen einer genaueren Abschätzung im Wege. Trotzdem konnte mit dem hier verfolgten Ansatz die Hypothese bestätigt werden, dass der Wasseraustausch die v_b -Überschätzung prinzipiell erklären kann.

Um die Über- und Unterschätzungen bei der Bestimmung des relativen interstitiellen Volumens zu untersuchen, wurde die Kontrastmittelausbreitung in einem modellierten Gewebe simuliert. Dabei wurden die Parameter Gewebeporosität α (die dem relativen interstitiellen Volumen v_e entspricht), Gewebetortuosität λ , Kapillarpermeabilität P , Kapillarabstand und der Kapillarradius variiert. Die simulierte Kontrastmittelausbreitung lieferte Konzentrations-Zeit-Kurven, an die das Toftsmodell angepasst wurde. Die Gewebeparameter, die dabei im Toftsmodell verwendet wurden, waren die Kapillarpermeabilität und das relative interstitielle Volumen v_e . Die Anpassung des Toftsmodells an die simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven lieferte dann Werte für die Permeabilität und v_e , die mit den tatsächlich in der Simulation eingesetzten Werten verglichen wurden.

Für kleine Kapillarradien ($4 \mu\text{m}$, typisch für Kapillaren im Tumorgewebe) zeigte sich, dass das Toftsmodell die Kapillarpermeabilität (abhängig von den Werten von α und λ) um Faktoren von 0.5 bis 0.02 unterschätzt. Diese Faktoren waren weitgehend unabhängig von den Kapillarabständen.

Für große Kapillarradien ($12 \mu\text{m}$, typisch für Kapillaren in gesundem Gewebe) zeigte sich, dass das Toftsmodell die Kapillarpermeabilität bei $\lambda = 1$ um einen Faktor von ca. 1.3 überschätzt, bei $\lambda = 1.6$ und $\lambda = 2.3$ um einen Faktor von ca. 0.3 und ca. 0.06 unterschätzt. Hier zeigte sich die Tendenz, dass die Permeabilitätsüberschätzung bei kleinen Kapillarabständen ($\leq 50 \mu\text{m}$) stark ansteigt, während bei größeren Kapillarabständen die Permeabilitätsüber- und -unterschätzungen praktisch unabhängig vom Kapillarabstand sind.

Bei den Simulationen stellte sich ferner heraus, dass v_e vom Toftsmodell sowohl über- als auch unterschätzt wurde, was von der Kapillarpermeabilität, dem Kapillarabstand sowie der Tortuosität abhing. Für tumorartige Gewebekonfigurationen wird v_e bei einer Permeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$ um Faktoren von 2 bis 6 überschätzt, was zu der experimentell

gefundenen Diskrepanz bei der v_e -Bestimmung in Tumoren passt. Für höhere Kapillarpermeabilitäten liefert das Toftsmodell dieselben v_e -Werte, die auch in der Simulation angesetzt wurden. In diesen Fällen arbeitet das Toftsmodell zuverlässig bei der Bestimmung des Parameters v_e .

Für normale Gewebekonfigurationen hängt es von der Kapillarpermeabilität ab, ob v_e über oder unterschätzt wird. Bei einer Permeabilität von $0.3 \mu\text{m/s}$ wird v_e bis zu einem Faktor von ca. 1.3 überschätzt. Für eine Permeabilität von $3.3 \mu\text{m/s}$ wird v_e bis zu einem Faktor von 0.88 unterschätzt. Diese Unterschätzung ist deutlich schwächer als die tierexperimentell gefundene Unterschätzung um einen Faktor 0.35. Jedoch finden sich bei einer Permeabilität von $0.03 \mu\text{m/s}$ stärkere v_e -Unterschätzungen abhängig von den Kapillarabständen. Für Kapillarabstände von 100 bis $300 \mu\text{m}$ wird v_e um einen Faktor von 0.38 bis 0.03 unterschätzt.

Diese Ergebnisse zur Bestimmung von v_e via Toftsmodell zeigen, dass Kapillarabstände, Kapillarpermeabilität und Gewebetortuosität die experimentell gefundenen Über- und Unterschätzungen von v_e -Werten qualitativ erklären können. Somit konnte die Hypothese (zumindest qualitativ) bestätigt werden, dass die Über- und Unterschätzungen von v_e durch das Toftsmodell aufgrund der Gewebestruktur erklärt werden können.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Parameter P und v_e , welche aus dem Toftsmodell gewonnen werden, auch von anderen Gewebeparametern maßgeblich beeinflusst werden. Die Permeabilität wird durch die Gewebetortuosität beeinflusst und das relative interstitielle Volumen hängt unter anderem von den Kapillarabständen und -permeabilitäten ab. Diese Abhängigkeiten sind in der bisherigen Forschung und Anwendung zu wenig berücksichtigt worden. Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, kann das Toftsmodell Gewebeparameter liefern, die nur in einem sehr eingeschränkten Maße etwas mit der Realität zu tun haben. Dies ist ein umso wichtigeres Ergebnis, als dass solche Toftsmodelle zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken herangezogen werden. Der Fokus zukünftiger Untersuchungen muss somit darauf liegen, den Einfluss von strukturellen Gewebeparametern in Kompartimentmodellen zu berücksichtigen. Allerdings könnte sich dabei herausstellen, dass Kompartimentmodelle von Ihrer Struktur her ungeeignet sind, um die komplexe Situation in biologischen Geweben eindeutig abzubilden.

Ein interessanter Lösungsansatz um aus den Signal-Zeit-Kurven Informationen über die Gewebestruktur zu gewinnen könnte sein, die in der vorliegenden Arbeit verwendete Vorgehensweise zu erweitern. Dazu würde eine 2D oder eine 3D Diffusionssimulation zugrunde gelegt, in der Kapillarabstände, Kapillarradien, Kapillarpermeabilitäten und Tortuositäten als Parameter variiert werden, um die gemessenen Signal-Zeit-Kurven möglichst genau zu reproduzieren. Dies setzt allerdings eine gründliche histologische Vorarbeit voraus, in deren Rahmen für gesundes, entzündliches und tumorbehaftetes Gewebe die typischen Wertebereiche der Kapillarabstände, Kapillarradien, Kapillarpermeabilitäten und Tortuositäten möglichst genau nachgemessen werden. Auf solch eine Datenbasis gestützt, könnten die Diffusionssimulationen eine sehr viel akkuratere Einschätzungen der Gewebeparameter erlauben und auf diese Weise die magnetresonanzgestützte Diagnostik verbessern.

Anhang A

Das Zwei-Kompartiment-Modell nach Tofts

A.1 Flusslimitierter Fall

In diesem betrachtet man, dass KM problemlos über die relativ hochpermeabel angenommenen Kapillärwände in das umgebende Gewebe übertritt. D.h. die Konzentrationsänderung im Gewebe ist proportional zum Konzentrationsunterschied im Blut vor und nach dem Durchfließen des Kapillärbetts $C_a - C_v$, wobei C_a die KM-Konzentration im arteriellen und C_v die im venösen Vollblut ist. Die KM-Konzentration hat die Dimension Teilchenzahl pro Volumen. Die zeitliche Änderung der KM-Konzentration im Gewebe ist zudem proportional zum Blutfluss F durch das Gewebe von der arteriellen Seite über das Kapillärbett zur venösen Seite. Damit ergibt sich der Ansatz:

$$\frac{dC_g}{dt} = F\rho(C_a - C_v). \quad (\text{A.1})$$

Hier wurde F mit der Gewebedichte ρ multipliziert, weil es sich bei F um den massebezogenen Fluss handelt. Ohne das ρ würde es sich bei den Konzentrationen um massenbezogene Konzentrationen handeln.

Durch die in diesem Fall betrachtete hohe Permeabilität wird jeder auftauchende Unterschied in der KM-Konzentration zwischen Gewebe und venösem Vollblut praktisch sofort ausgeglichen. Damit wird angenommen, dass sich die KM-Konzentration im Gewebe und venösem Vollblut immer im Gleichgewicht befinden. Im Gleichgewicht bedeutet im Allgemeinen nicht, dass C_g und C_v gleich sind. C_v bezieht sich auf ein gegebenes Vollblutvolumen und die darin enthaltenen Teilchen treten über die Kapillärwände ins Gewebe und verteilen sich im EZR im Allgemeinen auf ein anderes Volumen.

Ein Beispiel: C_v betrage 100 mM (also 100 mMol/Liter). Da sich C_v auf Vollblut bezieht ist zu beachten, dass sich das KM nur im Plasma, also einem Anteil von $(1 - Hct)$ des Vollblutvolumens befindet (vgl. Kapitel 1.3). Bei einem typischen Hct von 0.45 enthalten also nur 55% des Blutvolumens KM. D.h. die eigentliche Konzentration, die im Blut wichtig ist für die Beschreibung des Diffusionsübertritts ins Gewebe, beträgt also 100 mMol

pro Liter/0.55, oder allgemein $C_v/(1 - Hct)$. Denkt man sich die 100 mMol KM ins Gewebe diffundierend, gilt es nun zu beachten, dass die KM, die im Rahmen dieser Arbeit betrachtet werden, nur in den EZR aber nicht in die Zellen selbst eindringt. Dabei bezieht sich C_g auf das Gesamtvolumen des Gewebes (also EZR + Zellvolumen + Blutvolumen in Kapillaren), so wie C_v sich auf das Gesamtvolumen von Blut (Plasma + Blutzellen) bezieht. Führt man die KM-Konzentration im EZR ein, C_e , so bedeutet das Gleichgewicht der KM-Konzentration zwischen Gewebe (genauer EZR) und venösem Vollbut, dass:

$$C_e = \frac{C_v}{1 - Hct} \quad (\text{A.2})$$

gilt. Eine ähnliche Beziehung kann man für C_a ableiten. Dazu wird C_p eingeführt, die Konzentration von KM in arteriellem Blutplasma. Auch im arteriellen Blut ist es so, dass sich KM nur im Plasma befindet, welches wieder nur einen Bruchteil von $(1 - Hct)$ des Vollblutvolumens ausmacht. Somit gilt für C_a und C_p die Beziehung:

$$C_p = \frac{C_a}{1 - Hct} \quad (\text{A.3})$$

Der Vollständigkeit halber muss noch der Zusammenhang zwischen C_g und C_e erwähnt werden. Hier wird eine weitere wichtige Annahme für das Modell gemacht. Man nimmt an, dass der Beitrag des in den Kapillaren befindlichen KMs vernachlässigbar ist im Vergleich zur Gesamtkonzentration im Gewebe. Damit relativiert sich die Aussage, dass C_g sich auf das Gesamtvolumen V_{total} (vgl. Gl. (1.22)) (also EZR-Volumen + Zellvolumen + Blutvolumen) bezieht. Man nimmt also an, dass sich C_g praktisch nur auf EZR + Zellvolumen bezieht. Diese Vernachlässigung ist gerechtfertigt, solange man von Gewebe spricht, welches keine größeren Gefäße enthält. Solche Gebiete sind bei Untersuchungen von Prostatae betrachtet worden, mit folgendem Ergebnis: Das Blutvolumen der Kapillaren bezogen auf das Gesamtvolumen des Gewebes beträgt in diesen Gebieten etwa 0.5% bis 1% [5]. Bezeichnet man mit N_e und N_b jeweils die Stoffmenge an KM im EZR bzw. Vollblut, dann ergibt sich bei Vernachlässigung des Einflusses der Kapillaren:

$$C_g = \frac{N_e + N_b}{V_{total}} \approx \frac{N_e}{V_{total}}.$$

Der Quotient von C_e zu C_g ist dann gegeben durch das extravaskuläre, extrazelluläre Volumen v_e :

$$\frac{C_g}{C_e} = v_e. \quad (\text{A.4})$$

Aus (A.4) und (A.2) folgt

$$C_v = \frac{(1 - Hct)C_g}{v_e}. \quad (\text{A.5})$$

Setzt man schließlich (A.5) und (A.3) in den Ansatz (A.1) ein ergibt sich die lineare inhomogene Differentialgleichung erster Ordnung:

$$\frac{dC_g}{dt} = F\rho(1 - Hct) \left(C_p - \frac{C_g}{v_e} \right). \quad (\text{A.6})$$

A.2 PS-limitierter Fall

Analog zum flusslimitierten Fall macht man den Ansatz, dass die Konzentrationsänderung (des KMs) im Gewebe proportional ist zu einem Konzentrationsgefälle der dem dominierenden Fluss zugeordnet ist. Im flusslimitierten Fall war dies das Konzentrationsgefälle $C_a - C_v$, welches dem Fluss F von der arteriellen durch das Kapillarbett zur venösen Seite zugeordnet ist. Analog ist hier beim PS-limitierten Fall der dominierende Fluss derjenige, der über die Kapillärwände geht (PS). Ihm zugeordnet ist das Konzentrationsgefälle $C_p - C_e$, also der Unterschied zwischen der Konzentration von KM in den Kapillaren und dem EZR. Dabei bildet sich wegen der geringen Permeabilität zunächst kein Gleichgewicht zwischen der Konzentration innerhalb der Kapillare und dem EZR aus. Die KM-Konzentration in den Kapillaren wird deshalb durch die KM-Konzentration bestimmt, welche von der arteriellen Seite angeliefert wird. Man wählt einen Ansatz analog zur Gl. (A.1). Allerdings wird C_p statt C_a und C_e statt C_g verwendet. Dies soll die Übersichtlichkeit verbessern, indem $(1 - Hct)$ und v_e nicht mehr in der Gleichung auftauchen. Somit ergibt sich der Ansatz:

$$\frac{dC_g}{dt} = PS\rho(C_p - C_e).$$

Es wird auch hier nach wie vor angenommen, dass der Beitrag des in den Kapillaren befindlichen KMs vernachlässigbar gegenüber der Gesamtkonzentration im Gewebe ist. Deshalb gilt auch hier (A.4), was ausgenutzt wird, um den Ansatz in eine zu (A.6) analoge Form zu bringen:

$$\frac{dC_g}{dt} = PS\rho \left(C_p - \frac{C_g}{v_e} \right). \quad (\text{A.7})$$

A.3 Mixed Flow Fall

Analog zu den ersten beiden Fällen ist der Ansatz für die zeitliche Änderung der KM-Konzentration im Gewebekompartiment:

$$\frac{dC_g}{dt} = \chi(C_p - C_e). \quad (\text{A.8})$$

Dabei ist χ eine Konstante, welche die beiden Flüsse F und PS in Relation setzen soll. Man betrachte zunächst die Anfangssituation. Das KM sei gerade erst im Kapillarbett angekommen und sei noch nicht ausgetreten, d.h. $C_e = 0$, womit zunächst:

$$\frac{dC_g}{dt} = \chi C_p. \quad (\text{A.9})$$

gilt. Ausgehend davon, dass es sich nicht um eine allzu hohe Permeabilität handelt, wird in dieser Anfangssituation zunächst der Fluss F dominieren. Deshalb nutzt man den allgemeineren Ansatz A.1 des flusslimitierten Falles und setzt ihn in A.9 ein. So findet man

für die Anfangssituation:

$$\frac{dC_g}{dt} = F\rho(C_a - C_v) = \chi C_p = \chi \frac{C_a}{1 - Hct}. \quad (\text{A.10})$$

Beim letzten Gleichheitszeichen wurde C_p durch Gl. (A.3) eliminiert. Jetzt wird eine weitere Konstante eingeführt: der Extraktionskoeffizient E . Er gibt den relativen Anteil an, um den sich die KM-Konzentration im Blut durch Austritt in das umgebende Gewebe verringert, während es durch die Kapillaren fließt:

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a} \quad \text{bzw.} \quad C_a - C_v = C_a E. \quad (\text{A.11})$$

Über längere Zeit betrachtet, ist E keine Konstante, da C_a und C_v Funktionen der Zeit sind. KM wird injiziert, dann wachsen C_a und C_v , KM tritt mehr und mehr ins Gewebe über und nach geeigneter Zeit wird, wenn nicht ständig KM nachinjiziert wird, die KM-Konzentration im Gewebe höher sein, als im Blut. Dann beginnt das KM den umgekehrten Weg zu nehmen und tritt vom Gewebe ins Blut über, dann wird E schließlich negativ. Aber für den Anfangszustand ist E eine charakteristische Größe für die vorliegende Kombination von KM und Gewebe.

Setzt man nun A.11 in A.10 ein, ergibt sich für χ :

$$\chi = EF\rho(1 - Hct),$$

womit A.8 zu:

$$\frac{dC_g}{dt} = EF\rho(1 - Hct) \left(C_p - \frac{C_g}{v_e} \right)$$

wird.

A.4 Allgemeines Toftsmodell

Rückblickend erkennt man, dass die zeitlichen Ableitungen von C_g in den drei behandelten Fälle eine ähnliche Form haben, nämlich gerade die von Gl. (1.23):

$$\frac{dC_g}{dt} = K^{\text{trans}} \left(C_p - \frac{C_g}{v_e} \right).$$

Wobei je nachdem, welcher der drei oben behandelten Fälle vorliegt, K^{trans} unterschiedlich aussieht: im flusslimitierten Fall gilt $K^{\text{trans}} = F\rho(1 - Hct)$, im Fall von PS-Limitierung $K^{\text{trans}} = PS\rho$ und im Mixed Flow Fall $K^{\text{trans}} = EF\rho(1 - Hct)$.

A.5 Herleitung von E nach Tofts

Tofts [12] wandelt ein Verfahren von Renkin [83] ab, um E über F und PS auszudrücken. Dafür betrachtet er eine einzelne zylinderförmige Kapillare mit der Länge l und dem Radius r , durch die der Blutfluss F fließt.

Der Einfachheit halber seien die Flüsse F und PS zunächst nicht massenbezogene Flüsse, sondern einfach Flüsse, z.B. mit der Einheit ml/min. Insbesondere sei S nicht mehr die massenbezogene Gefäßoberfläche, sondern einfach nur die Gefäßoberfläche. Jetzt wird angenommen, dass C_a eine Funktion des Ortes entlang der Kapillare ist. Dabei liege an einem Ende der Kapillare die arterielle KM-Konzentration $C_a(x=0)$ und am anderen Ende die venöse KM-Konzentration $C_v = C_a(x=l)$ vor (vgl. Abb. A.1). Der Unterschied

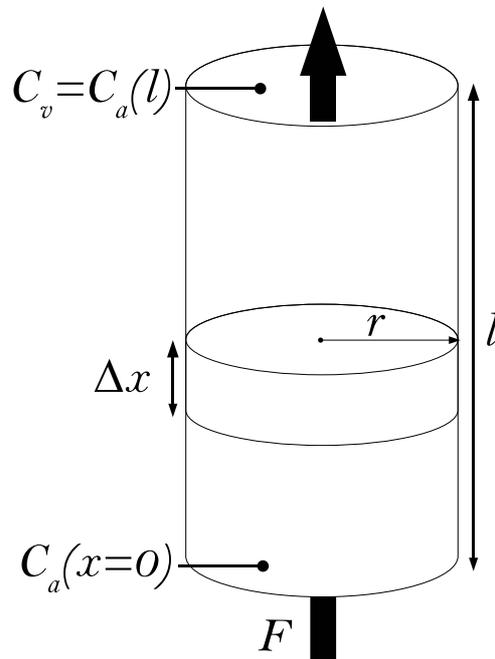


Abbildung A.1: Einfaches geometrisches Schema, das der Berechnung von E zugrunde liegt.

zwischen $C_a(x=0)$ und C_v rührt daher, dass KM über die gesamte Kapillarwand entweder von der Kapillare ins Gewebe aus- bzw. vom Gewebe in die Kapillare eingeflossen ist. Hier wird davon ausgegangen, dass sowohl Ausfluss als auch Einfluss über die Kapillarwand durch die gleiche Permeabilität beschrieben werden. Man betrachtet nun eine Schicht der Dicke Δx (vgl. Abbildung A.1). Die Differenz an KM-Fluss in dieser Schicht beträgt $F(C_a(x+\Delta x) - C_a(x))$. Nach der Massenerhaltung entspricht dies dem Fluss von KM über die Kapillarwandfläche der Schicht, die $P2\pi r\Delta x C_p(x)$ beträgt. Damit ergibt sich also ein Fluss von:

$$F(C_a(x+\Delta x) - C_a(x)) = -P2\pi r\Delta x C_p(x)$$

bzw.:

$$\frac{C_a(x + \Delta x) - C_a(x)}{\Delta x} = -\frac{P2\pi r C_a(x)}{F(1 - Hct)}.$$

Hierbei wurde von Gl. (A.3) Gebrauch gemacht. Für infinitesimal dünne Schicht geht diese Gleichung in:

$$\frac{dC_a(x)}{dx} = -\frac{P2\pi r C_a(x)}{F(1 - Hct)}. \quad (\text{A.12})$$

über. Integration von (A.12) liefert:

$$C_a(x) = \exp\left(-\frac{P2\pi r x}{F(1 - Hct)}\right).$$

Somit gilt

$$C_a(0) = 1 \quad \text{und} \quad C_v = C_a(l) = \exp\left(-\frac{P2\pi r l}{F(1 - Hct)}\right) \quad (\text{A.13})$$

Da aber $2\pi r l = S$, wobei S die Gesamtoberfläche der Kapillarwand ist, ergibt sich für den Extraktionskoeffizienten über die Beziehungen (A.13) sowie (A.11):

$$E = \frac{C_a(0) - C_v}{C_a(0)} = 1 - \frac{C_v}{C_a(0)} = 1 - \exp\left(-\frac{PS}{F(1 - Hct)}\right).$$

In dieser Form können PS und F auch wieder als massenbezogene Flüsse aufgefasst werden, was nur eine Frage der Normierung wäre. Oben wurden PS und F nicht als massenbezogene Flüsse angenommen, damit auch S nicht als massenbezogene Fläche betrachtet werden konnte, sondern einfach als Fläche. Die war nötig um die Beziehung $2\pi r l = S$ von den Dimensionen her konsistent zu machen, denn $2\pi r l$ hat nicht die Dimension einer Massenbezogenen Fläche. Man hätte die Herleitung aber auch mit massenbezogenen Flüssen durchführen können, was aber dazu geführt hätte, dass ein umständlicherer Ausdruck wie etwa $2\pi r l / \text{Gewebemasse} = S$ nötig geworden wäre.

Literaturverzeichnis

- [1] ROSEN BR, BELLIVEAU JW, CHIEN D: *Perfusion Imaging by nuclear magnetic resonance*. Magn Res Q, 5:263–81, 1989.
- [2] ROSEN BR, BELLIVEAU JW, VEVEA JM, BRADY T: *Perfusion Imaging with NMR contrast agents*. Magn Reson Med, 14:249–265, 1990.
- [3] KETY SS, AXEL L, HOOP B: *Principles of conventional techniques*. In: D, LE BIHAN (Herausgeber): *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*, Kapitel 11, Seiten 201–215. New York: Raven Press, 1995.
- [4] KIM YR, SAVELLANO MD, SAVELLANO DH, WEISSLEDER R, BOGDANOV A JR.: *Measurement of tumor interstitial volume fraction: method and implication for drug delivery*. Magn Reson Med, 52:485–494, 2004.
- [5] GEMEINHARDT O: *Funktionelle Bildgebung der Vaskularisation und Perfusion des Prostatakarzinoms mit dynamischer MRT: Korrelation mit morphometrischen Parametern*. Doktorarbeit, Institut für Veterinär-Anatomie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin, 2008.
- [6] CORREIA CARREIRA G, GEMEINHARDT O, BEYERSDORFF D, SCHNORR J, TAUPITZ M, LÜDEMANN: *Effects of water exchange on MRI-based determination of relative blood volume using an inversion-prepared gradient echo sequence and a blood pool contrast medium*. Magn Reson Imaging, 27:360–369, 2008.
- [7] TURNBULL LW, BUCKLEY DL, TURNBULL LS, LINEY GP, KNOWLES AJ: *Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation between dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging and histopathology*. J Magn Reson Imaging, 9:311–316, 1999.
- [8] SCHIEBLER ML, SCHNALL MD, POLLACK HM, LENKINSKI RE, TOMASZEWSKI JE, WEIN AJ, WHITTINGTON R, RAUSCHNING W, KRESSEL HY: *Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate*. Radiology, 189:339–352, 1993.
- [9] REISER M, SEMMLER W (Herausgeber): *Magnetresonanztomographie*. Springer Berlin Heidelberg, 3 Auflage, 2002, Seite 809.

- [10] PREZIOSI P, ORLACCHIO A, DI GIAMBATTISTA G, DI RENZI P, BORTOLOTTI L, FABIANO A, CRUCIANI E, PASQUALETTI P: *Enhancement patterns of prostate cancer in dynamic MRI*. Eur Radiol, 13:925–930, 2003.
- [11] JAIN RK: *Transport of molecules across tumor vasculature*. Cancer and Metastasis Reviews, 6:559–593, 1987.
- [12] TOFTS PS, BRIX G, BUCKLEY DL, EVELHOCH JL, HENDERSON E, KNOPP MV, LARSSON HB, LEE TY, MAYR NA, PARKER GJ, PORT RE, TAYLOR J, WEISSKOFF RM: *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T₁-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols*. J Magn Reson Imaging, 10:223–232, 1999.
- [13] HENDERSON E, SYKES J, DROST D, WEINMANN HJ, RUTT BK, LEE TY: *Simultaneous MRI measurement of blood flow, blood volume, and capillary permeability in mammary tumors using two different contrast agents*. J Magn Reson Imaging, 12:991–1003, 2000.
- [14] VINCENSINIA D, DEDIEUB V, RENOUC JP, OTALD P, JOFFREC F: *Measurements of extracellular volume fraction and capillary permeability in tissues using dynamic spin-lattice relaxometry: studies in rabbit muscles*. Magn Reson Imaging, 21:85–93, 2003.
- [15] NICHOLSON C, PHILLIPS JM: *Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum*. J Physiol, 321:225–257, 1981.
- [16] NICHOLSON C: *Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue*. Rep Prog Phys, 64:815–884, 2001.
- [17] TAOULI B, VILGRAIN V, DUMONT E, DAIRE JL, FAN B, MENU Y.: *Evaluation of Liver Diffusion Isotropy and Characterization of Focal Hepatic Lesions with Two Single-Shot Echo-planar MR Imaging Sequences: Prospective Study in 66 Patients*. Radiology, 226:71–78, 2003.
- [18] TOZER D, GIBBS P, TURNBULL LW: *Diffusion Tensor Imaging of the Prostate*. In: Proc Intl Soc Mag Reson Med. 11, Seite 460, 2003.
- [19] HRABĚTOVÁ S: *Extracellular diffusion is fast and isotropic in the stratum radiatum of hippocampal CA1 region in rat brain slices*. Hippocampus, 15:441–450, 2005.
- [20] RICE ME, OKADA YC, NICHOLSON C: *Anisotropic and heterogeneous diffusion in the turtle cerebellum: implications for volume transmission*. J Neurophysiol, 70(5):2035–2044, Nov 1993.

-
- [21] FUKUDA Y, OHASHI I, HANAFUSA K, NAKAGAWA T, OHTANI S, AN-NAKA Y, HAYASHI T, SHIBUYA H: *Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use*. J Magn Reson Imaging, 11:156–160, 2000.
- [22] SINHA S, SINHA U: *In vivo diffusion tensor imaging of the human prostate*. Magn Reson Med, 52:530–537, 2004.
- [23] SYKOVÁ E: *The extracellular space in the CNS: Its regulation, volume and geometry in normal and pathological neuronal function*. The Neuroscientist, 3:28–41, 1997.
- [24] THORNE RG, HRABĚTOVÁ S, NICHOLSON C: *Diffusion of Epidermal Growth Factor in Rat Brain Extracellular Space Measured by Integrative Optical Imaging*. J Neurophysiol, 92:3471,3481, 2004.
- [25] NICHOLSON C, TAO L: *Hindered diffusion of high molecular weight compounds in brain extracellular microenvironment measured with integrative optical imaging*. Biophys J, 65:2277–2290, 1993.
- [26] HRABĚTOVÁ S, NICHOLSON C: *Contribution of dead-space microdomains to tortuosity of brain extracellular space*. Neurochem Int, 45(4):467–477, Sep 2004.
- [27] NICHOLSON C, SYKOVÁ E: *Extracellular space structure revealed by diffusion analysis*. TINS, 21:207–215, 1998.
- [28] PÉREZ-PINZÓN MA, TAO L, NICHOLSON C: *Extracellular potassium, volume fraction, and tortuosity in rat hippocampal CA1, CA3, and cortical slices during ischemia*. J Neurophysiol, 74:565–573, 1995.
- [29] CARNEIRO J: *Histologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2005.
- [30] BINDER DK, PAPADOPOULOS MC, HAGGIE PM, VERKMAN AS: *In vivo measurement of brain extracellular space diffusion by cortical surface photobleaching*. The Journal of Neuroscience, 24:8049–8056, 2004.
- [31] MATSUSHIMA S, SAKAI Y, HIRA Y: *Twenty-four-hour changes in pinealocytes, capillary endothelial cells and pericapillary and intercellular spaces in the pineal gland of the mouse. Semiquantitative electron-microscopic observations*. Cell Tissue Res, 255:323–332, 1989.
- [32] BREHMER B, RIEMANN JF, BLOODWORTH JR. JMB, MADSEN PO: *Electron microscopic appearance of cells from carcinoma of the prostate in monolayer tissue culture*. Urological Research, 1:27–31, 1973.
- [33] AREF M, CHAUDHARI AR, BAILEY KL, AREF S, WIENER EC: *Comparison of tumor histology to dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging-based physiological estimates*. Magn Reson Imaging, Article In Press, 2008.

- [34] STENKEN JA., STAHL L (2), LUNTE CE, SOUTHARD MZ: *Monitoring in Situ Liver Metabolism in Rats Using Microdialysis. Comparison of Microdialysis Mass-Transport Model Predictions to Experimental Metabolite Generation Data.* J Pharm Sci, 87:311–320, 1998.
- [35] PARAN Y, EDGAR R, BENDEL P, DEGANI H: *Histologic Characterization of Tumor Heterogeneity by Diffusion MRI; Mapping the Extracellular Volume Fraction at High Spatial Resolution.* In: *ISMRM 7th Annual Scientific Meeting & Exhibition 1999; Poster 1377*, 1999.
- [36] LUNDBAEK JA, HANSEN AJ: *Brain interstitial volume fraction and tortuosity in anoxia. Evaluation of the ion-selective micro-electrode method.* Acta Physiol Scand, 146:473–484, 1992.
- [37] WEISSLEDER R, CHENG HC, MARECOS E, KWONG K, BOGDANOV A: *Non-invasive in vivo mapping of tumour vascular and interstitial volume fractions.* European Journal of Cancer, 34:1448–1454, 1998.
- [38] SYKOVÁ E: *Diffusion properties of the brain in health and disease.* Neurochem Int, 45:453–466, 2004.
- [39] WHITAKER S: *The Method of Volume Averaging. Theory and Applications of Transport in Porous Media.* Springer Verlag, 1998.
- [40] LEHNER FK: *On the validity of Ficks's law for transient diffusion through a porous medium.* Chem Eng Sci, 34:821–825, 1979.
- [41] MILLER CT, GRAY WG: *Thermodynamically constrained averaging theory approach for modeling flow and transport phenomena in porous medium systems: 2. Foundation.* Advances in Water Resources, 28:181–202, 2005.
- [42] REGIER M, KNÖRZER K, BADOLATO GB: *Anwendungen der Magnetresonanz zur Untersuchung von Wasser-, Temperatur- und Porenverteilung bei lebensmittelverfahrenstechnischen Prozessen.* Chemie Ingenieur Technik, 76:433–439, 2004.
- [43] BOSIERS M, DELOOSE K, VERBIST J, PEETERS P: *Stentimplantation im Bereich der Karotisstrombahn in der Verantwortung des Gefäßchirurgen.* Gefäßchirurgie, 11:245–252, 2006.
- [44] COSTA VAF: *Diffusion as the physical model for complex phenomena and even for non-diffusive phenomena: the (non) state of the art.* Mat-wiss u Werkstofftech, 36(10):578–585, 2005.
- [45] BEAR J: *Hydrodynamic dispersion.* In: WEIST R.JM DE (Herausgeber): *Flow through Porous Media*, Seiten 109–199. Academic Press, New York, 1969.

- [46] SCHULTZ JS, ARMSTRONG W: *Permeability of interstitial space of muscle (rat diaphragm) to solutes of different molecular weights*. J Pharm Sci, 67:696–700, 1978.
- [47] MOLDRUP P, OLESEN T, KOMATSU T, SCHJØNNING P, ROLSTON DE: *Tortuosity, diffusivity, and permeability in the soil liquid and gaseous phases*. Soil Sci Soc Am J, 65:613–623, 2001.
- [48] BHOWMICK S, KHAMIS CA, BISCHOF JC: *Response of a liver tissue slab to a hyperosmotic sucrose boundary condition: microscale cellular and vascular level effects*. Annals NY Acad Sci, 858:147–162, 1998.
- [49] XIA P, BUNGAY PM, GIBSON CC, KOVBASNJUK ON, SPRING KR: *Diffusion coefficients in the lateral intercellular spaces of Madin-Darby canine kidney cell epithelium determined with caged compounds*. Biophys J, 74:3302–3312, 1998.
- [50] VOŘÍŠEK I, SYKOVÁ E: *Evolution of Anisotropic Diffusion in the Developing Rat Corpus Callosum*. J Neurophysiol, 78:912–919, 1997.
- [51] VOŘÍŠEK I, SYKOVÁ E: *Ischemia-Induced Changes in the Extracellular Space Diffusion Parameters, K^+ , and pH in the Developing Rat Cortex and Corpus Callosum*. J Cereb Blood Flow Metab, 17:191–203, 1997.
- [52] RUSAKOV DA, KULLMANN DM: *Geometric and viscous components of the tortuosity of the extracellular space in the brain*. Proc Natl Acad Sci, 95:8975–8980, 1998.
- [53] TAO L, NICHOLSON C: *Maximum geometrical hindrance to diffusion in brain extracellular space surrounding uniformly spaced convex cells*. J Theor Biol, 229(1):59–68, Jul 2004.
- [54] STILES JR, BARTOL TM: *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*. CRC Press London, 2001.
- [55] COLE KS, LI CL, BAK AF: *Electrical analogues for tissues*. Exp Neurol, 24(3):459–473, Jul 1969.
- [56] MATHIAS RT: *Effect of tortuous extracellular pathways on resistance measurements*. Biophys J, 42(1):55–59, Apr 1983.
- [57] EL-KAREH AW, BRAUNSTEIN SL, SECOMB TW: *Effect of cell arrangement and interstitial volume fraction on the diffusivity of monoclonal antibodies in tissue*. Biophys J, 64(5):1638–1646, May 1993.
- [58] HRABE J, HRABĚTOVÁ S, SEGETH K: *A model of effective diffusion and tortuosity in the extracellular space of the brain*. Biophys J, 87(3):1606–1617, Sep 2004.
- [59] GOODKNIGHT RC, KLIKOFF A, FATT I: *Non-steady-state fluid flow and diffusion in porous media containing dead-end pore volume*. J Phys Chem, 64:1162–1168, 1960.

- [60] HRABĚTOVÁ S, HRABE J, NICHOLSON C: *Dead-space microdomains hinder extracellular diffusion in rat neocortex during ischemia.* J Neurosci, 23(23):8351–8359, Sep 2003.
- [61] TAO A, TAO L, NICHOLSON C: *Cell cavities increase tortuosity in brain extracellular space.* J Theor Biol, 234(4):525–536, Jun 2005.
- [62] SIEGEL RA, LANGER R: *A new Monte Carlo approach to diffusion in constricted porous geometries.* J Colloid Int Sci, 109:426–440, 1986.
- [63] CHEN KC, NICHOLSON, C: *Changes in brain cell shape create residual extracellular space volume and explain tortuosity behavior during osmotic challenge.* In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 2000.
- [64] JOHNSON EM, BERK DA, JAIN RK, DEEN WM: *Hindered diffusion in agarose gels: test of effective medium model.* Biophys J, 70:1017–1023, 1996.
- [65] SAVTCHENKO LP, RUSAKOV DA: *Extracellular diffusivity determines contribution of high-versus low-affinity receptors to neural signaling.* Neuroimage, 25:101–111, 2005.
- [66] SUTHERLAND IW: *Novel and established applications of microbial polysaccharides.* Trends in Biotechnology, 16:41–46, 1998.
- [67] NICHOLSON C, CHEN KC, HRABĚTOVÁ S, TAO L: *Diffusion of molecules in brain extracellular space: theory and experiment*, Kapitel 5, Seiten 129–154. Elsevier Science BV., 2000.
- [68] PAPADOPOULOS MC, KIM JK, VERKMAN AS : *Extracellular space diffusion in central nervous system: Anisotropic diffusion measured by elliptical surface photobleaching.* Biophys J, 89:3660–3668, 2005.
- [69] KUME-KICK J, MAZEL T, VORÍSEK I, HRABĚTOVÁ, TAO L, NICHOLSON C: *Independence of extracellular tortuosity and volume fraction during osmotic challenge in rat neocortex.* J Physiol, 542:515–527, 2002.
- [70] KUMURA E, DOHMEN C, GRAF R, YOSHIMINE T, HEISS WD: *Significant shrinkage of extracellular space during global cerebral ischemia: differences in gray and white matter ischemia.* Acta Neurochir Suppl, 86:67–70, 2003.
- [71] SCHIEBLER TH, KORF HW (HRSG.): *Anatomie - Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie.* Steinkopff Verlag, 10. Auflage, 2007.
- [72] REUTER P: *Springer Lexikon Diagnose & Therapie.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006.

- [73] COOK LS, GOLDOFT M, SCHWARTZ SM, WEISS NS: *Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants*. J Urol, 161:152–155, 1999.
- [74] BARNAURE I, BARREIRO-COTÓN S, ISSELS RD, KASCH R, NESSELMANN C, SCHAPS KP, SZATKOWSKI D, GRÄFIN ZU TOERRING-JETTENBACH A: *Innere Medizin*. Das Zweite-kompakt. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007.
- [75] Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes (Nr.217), Mai 2007.
- [76] RANSOHOFF DF, MCNAUGHTON COLLINS M, FOWLER FJ: *Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback*. Am J Med, 113:663–667, 2002.
- [77] U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: *Screening for prostate cancer: recommendations and rationale*. Am Fam Physician, 67:787–792, 2003.
- [78] SCHRÖDER FH: *Screening for prostate cancer (PC)—an update on recent findings of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. Urol Onc, 26:533–541, 2008.
- [79] TOFTS PS: *Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging*. J Magn Reson Imaging, 7:91–101, 1997.
- [80] TOFTS PS, KERMODE AG: *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts*. Magn Reson Med, 17:357–367, 1991.
- [81] CHA S: *Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology*. Am J Neuroradiol, 27:475–487, 2006.
- [82] TOFTS PS, BERKOWITZ B, SCHNALL MD: *Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model*. Magn Reson Med, 33:564–568, 1995.
- [83] RENKIN EM: *Transport of Potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles*. Am J Physiol, 197:1205–1210, 1959.
- [84] DUNNING WF: *Prostate cancer in the rat*. Natl Cancer Inst Monogr, 12:351–369, 1963.
- [85] BORCHERT D: *Der Einfluß von Batimastat auf Prostatakarzinom Zelllinien und den Dunning Tumor der Ratte*. Doktorarbeit, Medizinische Fakultät der Charité, 2004.
- [86] LUCIA MS, BOSTWICK DG, BOSLAND M, COCKETT AT, KNAPP DW, LEAV I, POLLARD M, RINKER-SCHAEFFER C, SHIRAI T, WATKINS BA: *Workgroup I: rodent models of prostate cancer*. Prostate, 36:49–55, 1998.

- [87] WIKSTRÖM P, LINDH G, BERGH A, DAMBER JE: *Alterations of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) and TGFbeta receptor expressions with progression in Dunning rat prostatic adenocarcinoma sublines*. Urol Res, 27:185–193, 1999.
- [88] BLOUNT LV, COOKE DB 3RD: *Point mutations in the Ki-ras2 gene of codon 12 in the Dunning R-3327 Prostatic Adenocarcinoma system*. Prostate, 28:44–50, 1996.
- [89] RAO BR, SLOTMAN BJ, GELDOLF AA, PEREZ CA: *Radiation sensitivity of Copenhagen rat prostatic carcinoma (R3327-AT and R3327-MATLyLu)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 20:981–985, 1991.
- [90] ISAACS JT, ISAACS WB, FEITZ WF, SCHERES J: *Establishment and characterization of seven Dunning rat prostatic cancer cell lines and their use in developing methods for predicting metastatic abilities of prostatic cancers*. Prostate, 9:261–281, 1986.
- [91] FROHBERG W, LÖFFLER H, KOLLOSCHIE H (Herausgeber): *Taschenbuch der Nachrichtentechnik*. Fachbuchverlag Leipzig im Carl Hanser Verlag, 2008.
- [92] KUCHARCZYK W, PLEWES DB: *Spin Gymnastics*. In: *Proceedings 16th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, 2008*.
- [93] TAUPITZ M: *Ein neues Kontrastmittel für die MRT auf der Basis Citrat-stabilisierter magnetischer Eisenoxid-Nanopartikel: Wirkstofffindung, präklinische Entwicklung und klinische Prüfung*. Doktorarbeit, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2005.
- [94] WAGNER S, SCHNORR J: *Monomer-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as contrast medium for magnetic resonance imaging: preclinical in vivo characterization*. Invest Radiol, 37(4):167–177, 2002.
- [95] TAUPITZ M, WAGNER S, SCHNORR J, KRAVEC I, PILGRIMM H, BERGMANN-FRITSCH H, HAMM B: *Phase I clinical evaluation of citrate-coated monocrystalline very small superparamagnetic iron oxide particles as a new contrast medium for magnetic resonance imaging*. Invest Radiol, 39(7):394–405, 2004.
- [96] AMERSHAM: *Omniscna Datenblatt A.H. Inc. Princeton, NJ 08540, USA, 2002*.
- [97] EWING JR, KNIGHT RA, NAGARAJA TN, YEE JS, NAGESH V, WHITTON PA, LI L, FENSTERMACHER JD: *Patlak Plots of Gd-DTPA MRI data yield Blood–Brain transfer constants concordant with those of [¹⁴C]-Sucrose in areas of blood–brain opening*. Magn Reson Med, 50:283–292, 2003.
- [98] ROMEIS B, DENK H, KÜNZLE H, PLENK H, RÜSCHOFF J, SELLNER W: *Romeis mikroskopische Technik*. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 17. Auflage, 1989.

-
- [99] GREENE DR, EGAWA S, NEERHUT G, FLANAGAN W, WHEELER TM, SCARDINO PT: *The distribution of residual cancer in radical prostatectomy specimens in stage A prostate cancer*. J Urol, 145:324–328, 1991.
- [100] BAUER WR, SCHULTEN K: *Theory of contrast agents in magnetic resonance imaging: coupling of spin relaxation and transport*. Magn Reson Med, 26:16–39, 1992.
- [101] SOBOTTA-HAMERSEN: *Histologie*. Urban u. Schwarzenberg München Wien Baltimore, 1979.
- [102] HARTH O, SCHMIDT RF, THEWS G: *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg New York, 1980.
- [103] ZWEIFACH B, INTAGLIETTA M: *Mechanics of fluid movement across single capillaries in the rabbit*. Microvasc Res, 1:83, 1968.
- [104] LANDIS WF, PAPPENHEIMER JP: *Handbook of Physiology, Sect. 2*. Hamilton Baltimore, 1963.
- [105] KJAER L, THOMSEN C, IVERSEN P, HENRIKSEN O: *In vivo estimation of relaxation processes in benign hyperplasia and carcinoma of the prostate gland by magnetic resonance imaging*. Magn Res Imaging, 5:23–30, 1987.
- [106] D'SOUZA WD, MADSEN EL, UNAL O, VIGEN KK, FRANK GR, THOMADSEN BR: *Tissue mimicking materials for a multi-imaging modality prostate phantom*. Med Phys, 28(4):688–700, 2001.
- [107] KIM, YR, REBRO KJ, SCHMAINDA KM: *Water exchange and inflow affect the accuracy of T_1 -GRE blood volume measurements: implications for the evaluation of tumor angiogenesis*. Magn Reson Med, 47:1110–1120, 2002.
- [108] DONAHUE KM, WEISSKOPF RM, BURSTEIN D: *Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement*. JMRI, 7:102–110, 1997.
- [109] LARSSON HBW, ROSENBAUM S, FRITZ-HANSEN T: *Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart*. Magn Reson Med, 46(2):272–281, 2001.
- [110] QUIRK JD, BRETTHORST GL, DUONG TQ, SNYDER AZ, SPRINGER CS JR, ACKERMAN JJ, NEIL JJ: *Equilibrium water exchange between the intra- and extracellular spaces of mammalian brain*. Magn Reson Med, 50:493–499, 2003.
- [111] SOBOL WT, JACKELS SC, COTHRAN RL, HINSON WH: *NMR spin-lattice relaxation in tissues with high concentration of paramagnetic contrast media: evaluation of water exchange rates in intact rat muscle*. Med Phys, 18(2):243–250, 1991.

- [112] HAZLEWOOD CF, CHANG DC, NICHOLS BL, WOESSNER DE: *Nuclear Magnetic Resonance transverse relaxation times of water protons in skeletal muscle*. Biophys J, 14:583–606, 1974.
- [113] AGRE P: *Aquaporin-Wasserkanäle (Nobel-Vortrag)*. Angew Chem, 116:4377–4390, 2004.
- [114] MEINILD AK, KLAERKE DA, ZEUTHEN T: *Bidirectional water fluxes and specificity for small hydrophilic molecules in aquaporins 0-5*. J Biol Chem, 273:32446–32451, 1998.
- [115] SCHAD LR, BOCK, M, BAUDENDISTEL K, ESSIG M, DEBUS J, KNOPP MV, ENGENHART R, LORENZ WJ: *Improved target volume definition in radiosurgery of arteriovenous malformations by stereotactic correlation of MRA, MRI, blood bolus tagging, and functional MRI*. Eur Radiol, 6:38–45, 1996.
- [116] DAHMEN W, REUSKEN A: *Numerik für Ingenieure und Naturwissenschaftler*. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
- [117] SCHWARZ HR, KÖCKLER N: *Numerische Mathematik*. B. G. Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, 2006.
- [118] GORENFLO R: *Energy conserving discretizations of diffusion problems*. Colloquia Mathematica Societatis János Bolyai, 22:239–262, 1980.
- [119] GORENFLO R, KUBAN A: *Numerische Simulation von Diffusionsprozessen mit nichtnegativitätserhaltenden konservativen Differenzenverfahren*. Zeitschrift für Naturforschung, 37a:759–768, 1982.
- [120] GORDON MJ, CHU KC, MARGARITIS A, MARTIN AJ, ETHIER CR, RUTT BK: *Measurement of Gd-DTPA diffusion through PVA hydrogel using a novel magnetic resonance imaging method*. Biotechnol Bioeng, 65:459–467, 1999.
- [121] CARSLAW HS, JAEGER JC: *Conduction of heat in solids*. Clarendon Press, Oxford, 2. Auflage, 1959.
- [122] CRANK J: *The mathematics of diffusion*. Clarendon Press, Oxford, 2. Auflage, 1975.
- [123] FU BM, ADAMSON RH, CURRY FE: *Test of a two-pathway model for small-solute exchange across the capillary wall*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 274:2062–2073, 1998.
- [124] PADHANI AR, MACVICAR AD, GAPINSKI CJ, DEARNALEY DP, PARKER GJ, SUCKLING J, LEACH MO, HUSBAND JE: *Effects of androgen deprivation on prostatic morphology and vascular permeability evaluated with mr imaging*. Radiology, 218:365–374, 2001.

- [125] PROVENZALE JM, MUKUNDAN S, DEWHIRST M: *The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics*. AJR Am J Roentgenol, 185:763–767, 2005.
- [126] PAVELKA M, ROTH J: *Funktionelle Ultrastruktur - Atlas der Biologie und Pathologie von Geweben*. Springer Wien New York, 2005.
- [127] WOLFF J, MERKER HJ: *Ultrastruktur und Bildung von Poren im Endothel von porösen und geschlossenen Kapillaren*. Cell and Tissue Research, 73:174–191, 1966.
- [128] ROSTGAARD J, QVORTRUP K: *Electron Microscopic Demonstrations of Filamentous Molecular Sieve Plugs in Capillary Fenestrae*. Microvasc Res, 53:1–13, 1997.
- [129] BEARER EL, ORCI L, SORS P: *Endothelial fenestral diaphragms: a quick-freeze, deep-etch study*. J Cell Biol, 100:418–428, 1985.
- [130] TIKI D, OLIVEIRA-FERRER L, KILIC N, FRIEDRICH MG, STIEF CG, ERGUN S: *Ein Molekül, zwei Gesichter*. Der Urologe A, 46:1128–1134, 2007.
- [131] SHIBATA M, YOSHIDA M, KAMIYA A: *Measurement of local capillary permeability in skeletal muscle by microscopic clearance method*. Japanese Journal of Physiology, 41:725–734, 1991.
- [132] TATA DA, ANDERSON BJ: *A new method for the investigation of capillary structure*. J Neurosci Methods, 113:199–206, 2002.
- [133] TORLAKOVIC G, GROVER VK, TORLAKOVIC E: *Easy method of assessing volume of prostate adenocarcinoma from estimated tumor area: using prostate tissue density to bridge gap between percentage involvement and tumor volume*. Croat Med J, 46:423–428, 2005.
- [134] SCHMIDT RF, LANG F, THEWS G (Herausgeber): *Physiologie des Menschen -mit Pathophysiologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2005.
- [135] STEFANOVIC B, HUTCHINSON E, YAKOVLEVA V, SCHRAM V, RUSSELL JT, BEL-LUSCIO L, KORETSKY AP, SILVA AC: *Functional reactivity of cerebral capillaries*. J Cereb Blood Flow Metab, 28:961–972, 2008.
- [136] LANGE K, BOYD LJ : *Use of fluorescein method in establishment of diagnosis and prognosis of peripheral vascular diseases*. Arch Intern Med, 74:175–184, 1944.
- [137] SIMIONESCU N, SIMIONESCU M, PALADE GE: *Permeability of intestinal capillaries. Pathway followed by dextrans and glycogens*. J Cell Biol, 53:365–392, 1972.
- [138] GERLOWSKI LE, JAIN RK: *Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues*. Microvasc Res, 31:288–305, 1986.

- [139] MONTERMINI D, WINLOVE CP, MICHEL CC: *Effects of perfusion rate on permeability of frog and rat mesenteric microvessels to sodium fluorescein.* J Physiol, 543:959–975, 2002.
- [140] NUGENT LJ, JAIN RK: *Extravascular diffusion in normal and neoplastic tissues.* Cancer Res, 44:238–244, 1984.
- [141] NAKAOKI T, YAMASHITA H: *Bound states of water in poly(vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing and melting method.* J Molecular Structure, 875:282–287, 2008.
- [142] PLUEN A, NETTI PA, JAIN RK, BERK DA.: *Diffusion of macromolecules in agarose gels: comparison of linear and globular configurations.* Biophys J, 77:542–552, 1999.
- [143] PERNODET N, MAALOU M, TINLAND B: *Pore size of agarose gels by atomic force microscopy.* Electrophoresis, 18:55–58, 1997.
- [144] SYKOVÁ E: *Extracellular space volume and geometry of the rat brain after ischemia and central injury.* Adv Neurol, 73:121–135, 1997.
- [145] KROL A, MARESCA J, DEWHIRST MW, YUAN F: *Available volume fraction of macromolecules in the extravascular space of a fibrosarcoma: implication for drug delivery.* Cancer Res, 59:4136–4141, 1999.

Index

- T_1 -Zeit, 36
- T_1 -gewichtet, 38
- T_2^* -Zeit, 37
- fminsearch*, 107, 120

- Adenokarzinom, 23
- Agarose-Gel, 8
- AIF, *siehe* arterielle Eingangsfunktion
- Anfangs-Randwertproblem, 63
- Angiogenese, 89
- Aquaporine, 58
- arterielle Eingangsfunktion, 92
- Austauschkonstante, 2, 26, 57

- benigne Prostatahyperplasie (BPH), 23
- Bloch-Gleichung, 56
- Blut
 - plasma, 27
 - Blutfluss, 28
 - massenbezogener, 27, 132
 - Plasma, 133
 - Vollblut, 27
- BPH, *siehe* benigne Prostatahyperplasie

- Copenhagen Ratten, 34

- Diaphragma, 90
- Differenzenstern
 - 2-Punkt-Stern, 63
 - 3-Punkt-Stern, 63
 - 5-Punkt-Stern, 68
- Differenzenverfahren
 - konservatives, 62
- Differenzierung von Tumoren, 24
- Diffusion
 - in porösen Medien, 9
 - makroskopisch, 5

- Diffusionskoeffizient, 6
 - anisotroper, 7
 - effektiver, 12, 15, 16
 - inhomogener, 7
- digitale-rektale Untersuchung, 24
- Diskretisierung
 - der Zeit, 62
 - des Raumes, 62
 - Differentialoperatoren, 62
- Drüsenlumen, 23

- Einstein-Smoluchowski Beziehung, 6, 16
- Elementarvolumen
 - repräsentatives, 11
- Eulersches Polygonzugverfahren, 78
- Extraktionskoeffizient, 29, 135
- extravasal, 27
- extravasieren, 48
- Extravaskulärer
 - zellulärer Raum, 27
- EZR, 9, 17, 132

- Fehler
 - Abbruchfehler, 64
- Fenestrierung, 58, 90
- Finite Differenzen Methode, 62
- flusslimitierter Fall, 28
- Frequenzkodierung, 40
- FTCS-Verfahren, 65
 - in 2D, 68
 - Stabilitätsbedingung, 69
 - Validierung, 69

- Gadodiamid, 44, 47
- Gd-DTPA, 47
- gemischter Fall, *siehe* Mixed Flow Fall

- Gleason-Gradifizierung, 23, 34
- Hämatokritwert, **28**
- Histologie, 24
- Histometrie, 33
- Hyaluronsäure, 17
- Hydrathülle, 44
- hydrodynamischer Durchmesser, 44
- Hypoxie, hypoxisch, 11, 18
- Indikator, 9
- interstitielles Volumen
 relatives, 27
- Interstitium, 27, 107
- intravasal, 46
- Inversionspuls, 41
- Inzidenz, 23
- IR-FLASH, 38
- Ischämie, 108
- ischämischer Stress, 18, 108
- Karzinom, 23
- Kernspin, 35
- Kipp-Winkel, 35
- Kompartimentmodelle, **26**
 Kompartiment, 2, 26
- Konsistenzbedingung, 68
- Kontrastmittel, 5
 intravasales, 46
- Konzentration, 27
- Laplace-Operator, 7, 63, 64, 68
- Leibniz Regel, 12
- Longitudinal-Relaxation, 36
- Magnetisierung, 35
 longitudinale, 35
- Magnetresonanztomographie, 1, 35
- massenbezogenen Oberfläche, 28
- Matrix
 extrazelluläre, 17–19
- Mittelungstheorem, 12
- Mittlere Quadratische Abweichung, 120
- Mixed Flow Fall, 28, 134
- Morphologie, 33
- MRT, *siehe* Magnetresonanztomographie
- nativ, 49
- Ortskodierung, 39
- Perfusion, **26**
- Permeabilität, 2, 27, 28, 57
- permeabilitätslimitierter Fall, 28, 134
- Phasenkodierung, 39
- Plasma, *siehe* Blut
- Polygonzugverfahren, 78
- Porösität, 11, **11**, 17
- poröses Medium, 7
- Prävalenz, 23
- Prostata, 22
 Anatomie, 22
 Karzinom, 23
 Physiologie, 22
- Prostatabiopsie, 24
- prostataspezifisches Antigen, 24
- Prostatektomie, 25
- PS-limitiert, 28, 134
- PSA, *siehe* prostataspezifisches Antigen
- Pulssequenz, 38
- Rückflussrate, 30
- relatives Blutvolumen, 3, 48
- relatives interstitielles Volumen, 48
- Relaxation, 36
- Relaxivität, 44
- REV, *siehe* Elementarvolumen
- Sarkom, 23
- Schichtselektion, 39
- Spektrale Dichteverteilung, 36
- Stabilitätsbedingung, 69
- Taylor-Reihenentwicklung, 64, 68
- Toftsmodell, 26, 30, 132
- Tortuosität (λ), 7, 13, **15**, 17
- Tortuosität (λ), 7
- Transferkonstante (K^{trans}), 27
- Transporttheorem, 13

Transversal-Relaxation, 36
Tumordifferenzierung, 24, 25
Tumorgraduierung, 1, 23
Tumormodell, 34

Validierung, 69
 vasal, 27
 vaskulär, 27
Viskosität, 15, 17
Vollblut, *siehe* Blut
Volumenmittelung, 11
Vorsteherdrüse, *siehe* Prostata
Voxel, 11, 15
VSOP, 44

w/v, 8
w/w, 103
washout, 112
washout Rate, *siehe* Rückflussrate
Wasseraustausch, 55

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version
aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten