

## 2 Einleitung und Problemstellung

Herz-Kreislaufkrankungen gehören neben malignen Neoplasien und Diabetes zu den häufigsten Todesursachen in den Industriestaaten, wobei an erster Stelle atherosklerotisch bedingte Herz- und Gefäßkrankheiten stehen. Herzinfarkt, Schlaganfall und weiterhin die mit zunehmendem Durchschnittsalter der Bevölkerung vermehrt auftretende periphere arterielle Verschlusskrankheit sind als Folgen dieser Gefäßerkrankungen hier vorrangig zu erwähnen. Daher gewinnt die Diagnostik der Lumeneinengung bzw. von Verschlüssen durch atherosklerotischen Veränderungen in Koronararterien, Nierenarterien oder auch gehirnversorgender Gefäße zunehmend an Bedeutung.

Mit Hilfe der Angiographie sollen angeborene oder vielfältig erworbene pathologische Veränderungen des Gefäßlumens bezüglich ihrer morphologischen Struktur und den rheologischen Eigenschaften des durchströmenden Blutes charakterisiert und beurteilt werden. Weiterhin wird die Angiographie als Entscheidungshilfe bei der Auswahl von therapeutischen oder prophylaktischen Maßnahmen vor einem Eingriff an Gefäßen herangezogen und dient als Kontrolle vor, während und nach therapeutischen Gefäßinterventionen. Die Methode mit der höchsten Aussagekraft (Goldstandard) ist nach wie vor die konventionelle Katheter-Angiographie mit Röntgenstrahlen und jodhaltigen Kontrastmitteln, die heute fast ausschließlich in digitaler Technik durchgeführt wird. Die konventionelle Katheter-Angiographie ist jedoch mit ihrem hohem personellen Aufwand ein beträchtlicher Kostenfaktor. Weiterhin ist sie mit Risiken behaftet, hierzu zählen sowohl punktionsbedingte Komplikationen als auch kontrastmittelinduzierte Zwischenfälle, Strahlenbelastung und manipulationsbedingte Gefäßwandläsionen (Plaquerupturierung). Aus diesem Grund wird versucht, diese Methode mit weniger invasiven Techniken wie Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie (MRT) zu ersetzen, bzw. zu ergänzen. Insbesondere bei der Diagnostik peripherer Gefäße hat sich der Ultraschall durchgesetzt. Diese Methode ist kostengünstig und schnell durchführbar. Ein Nachteil ist eine starke Untersucherabhängigkeit, sowie die Begrenzung auf einige Körperregionen. Mit der Entwicklung neuer, in Mehrschichttechnik arbeitender ultraschneller Computertomographen hat die Gefäßdiagnostik mit dieser Technik zunehmend an Bedeutung gewonnen. Vorteil ist die sehr hohe Auflösung. Demgegenüber stehen jedoch Nachteile wie die Strahlenexposition

und der hohe erforderliche intravenöse Röntgenkontrastmittelbolus, welcher trotz der mittlerweile guten Verträglichkeit der Kontrastmittel zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

Die Magnetresonanztomographie mit ihrem hohen Weichteilkontrast bietet die Möglichkeit auch ohne Kontrastmittel Gefäße darzustellen. Hierfür werden Flußeffekte des Blutes genutzt. Langsamer Fluß, Wirbelbildung bzw. retrograder Fluß schränken die Gefäßdarstellung jedoch ein und die Treffsicherheit liegt weit unter der konventionellen Röntgen-Katheter-Angiographie. Durch die rasche technische Weiterentwicklung lassen sich mit den modernen Geräten ultraschnelle Meßabfolgen erreichen, die während Atemanhalten eine gute Darstellung auch größerer Gefäße erlauben. So können komplexe dreidimensionale Datensätze akquiriert werden, mit deren Hilfe das arterielle wie auch das venöse Gefäßsystem umfassend dargestellt werden kann. Ultraschnelle Meßtechniken mit guter Auflösung erlauben eine Darstellung des arteriellen Gefäßsystems unter Einsatz konventioneller niedermolekularer Magnetresonanz-Kontrastmittel (z.B. Gd-DTPA; Magnevist ; Schering) als intravenösen Bolus. Es ist jedoch erforderlich in einem Zeitfenster des arteriellen "first pass" zu untersuchen. Dies bedeutet, daß man einen ausreichenden Kontrast zwischen Gefäß und umgebenden Gewebe nur dann erreicht, wenn nach intravenöser Injektion des Kontrastmittels die Messung exakt während der ersten arteriellen Durchflutung des Kontrastmittels durchgeführt wird. Danach extravasieren die konventionellen niedermolekularen Kontrastmittel und der Kontrast zwischen Gefäßwand und angrenzendem Gewebe verringert sich unter ein diagnostisch verwertbares Maß. Dennoch erreicht die arterielle first pass Magnetresonanz-Angiographie (MRA) derzeit nicht die Treffsicherheit der konventionellen Katheter-Angiographie. Speziell für die Magnetresonanz-Angiographie werden sogenannte Blood-pool-Kontrastmittel entwickelt und erprobt, die durch ihre lange intravasale Verweildauer für Gefäßdarstellungen im gesamten Körperbereich geeignet sind. Diese hochmolekularen Kontrastmittel können das Gefäßsystem nicht verlassen und bewirken dadurch einen langen Kontrast zwischen Gefäßlumen und umliegendem Gewebe. Dies wiederum erlaubt längerdauernde hochaufgelöste Meßtechniken einzusetzen.

Unter den Blood-pool-Kontrastmitteln sind vor allem Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Particles (USPIO) in ihren verschiedenen Präparationen für die MR-Angiographie

geeignet (Frank et al., 1994; Engelbrecht et al., 1998; Nolte Ernsting et al., 1998; Saeed et al., 1998). Die biologischen Eigenschaften, wie z.B. Blut-Halbwertszeit, Hervorrufen allergischer Reaktionen etc. der Partikel werden vor allem durch die Ummantelung (Coating) bestimmt. Alle bisher in der präklinischen bzw. klinischen Prüfung befindlichen USPIO sind mit polymeren Materialien (z.B. Dextran, Carboxydextran, Polyethylenglykol) beschichtet, bei denen durchaus mit unerwünschten Reaktionen gerechnet werden muß (Ennis et al., 1986; Atkinson et al., 1988; Nolte et al., 1988; McLachlan et al., 1994).

In dieser Arbeit soll ein Vertreter einer vollkommen neuen Generation von USPIO als Blood-pool-Kontrastmittel für die Magnetresonanz-Angiographie geprüft werden. Diese neue Substanzgruppe ist im Gegensatz zu allen bisherigen USPIO mit Monomeren anstatt mit Polymeren umhüllt (Pilgrimm, 1997). In der vorliegenden Studie wird das Kontrastmittel VSOP-C63 (Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles) an Ratten bezüglich seiner Eignung für die Magnetresonanz-Angiographie experimentell getestet.

Hierzu wird der Zeitverlauf der signalverstärkenden Wirkung in den Gefäßen für verschiedene Dosierungen mit einer hochauflösenden magnetresonanz-angiographischen Meßtechnik untersucht. Zusätzlich wird ein direkter Vergleich von VSOP-C63 und einem bereits in der Klinik eingesetzten konventionellen niedermolekularen Kontrastmittel in der first pass Magnetresonanz-Angiographie nach bolusförmiger Applikation durchgeführt. Nach experimenteller Erprobung der optimalen Kontrastmittel-Dosis werden nach Applikation einer klinischen Dosis von VSOP-C63 histologische Untersuchungen in Abhängigkeit von der Zeit durchgeführt, um Aussagen über die Anreicherung und Verteilung dieses Kontrastmittels zu ermöglichen. In diesem zeitlichen Zusammenhang soll darüber hinaus der Einfluß und das Maß der Verstoffwechslung dieses Kontrastmittels in Abhängigkeit zur Signalgebung der Magnetresonanztomographie geklärt werden.

Die ermittelten Daten sollen als Grundlage für die Weiterentwicklung und Optimierung geeigneter Blood-pool-Kontrastmittel für die Magnetresonanz-Angiographie dienen.