

5 Ergebnisse

Alle eingesetzten Tiere wiesen über den gesamten Versuchsablauf einen guten Gesundheitszustand auf. Bei der Sektion konnten nach der Tumorentnahme makroskopisch keine pathologischen Abweichungen an den Tierkörpern festgestellt werden.

5.1 Tumorwachstum und Körpergewichtsentwicklung

In den Vorversuchen wurde ein optimaler Durchmesser der Tumore zur Untersuchung von 1,5 - 2,0 cm ermittelt. Die Tumore erreichten diesen gewünschten Durchmesser innerhalb von 45 Tagen (31-55 Tage) nach der Implantation. Zu diesem Zeitpunkt erreichten die Tiere ein Körpergewicht von 270 g (250-298 g).

5.2 Magnetresonanztomographische Untersuchungen

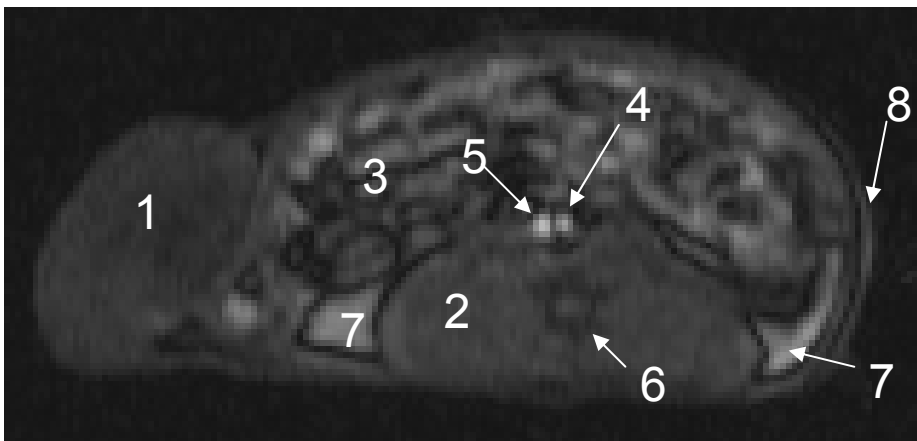


Abbildung 10: Darstellung der Ratte mit Tumor in der rechten Flanke in Rückenlage im MRT. 8 s nach der Bolusapplikation (Gd-DTPA, T1 FLASH 3D, axiale Schichtorientierung).

1 Tumor, rechte Flanke subkutan, 2 Lendenmuskulatur, 3 Darm, 4 Aorta, 5 V. cava caudalis, 6 Wirbel, 7 Fett, 8 Haut.

Für die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurde nach einer orientierenden Übersichtsaufnahme der zu messende Bereich mit einem Fenster markiert. Der Tumor war in der rechten Flanke lokalisiert, daher befand sich das Fenster auf Höhe der Lendenwirbel. Innerhalb dieses Fensters wurden acht Schichten in axialer Orientierung gemessen, die anschließend als Bilder wiedergegeben wurden. Das Bild der Schicht, welches den Tumor

an der Stelle des breitesten Querdurchmessers zeigte, wurde für die weitere Auswertung verwendet.

5.2.1 Dynamische MRT-Untersuchung mit Gd-DTPA

5.2.1.1 Qualitative Analyse

Ziel dieser Untersuchung war die Darstellung der Dynamik des niedermolekularen Kontrastmittels Gd-DTPA in den verschiedenen Zonen im gewählten Tumormodell unter besonderer Berücksichtigung der Darstellung des peripheren Washout-Phänomens. Dazu wurde der Verlauf der Signalintensität (SI) an 20 Tieren in definierten Zonen über einen Zeitraum von 42 Minuten ermittelt. Die Auswertung der ROI's erfolgte in den festgelegten vier Tumorzonen „marginal“, „peripher“, „intermediär“ und „zentral“. Die Festlegung der Zonen erfolgte anhand eines sphärischen Tumormodells. Der Aufbau des Tumors entspricht aber in vivo erwartungsgemäß nicht dem idealisierten homogenen Modell. So sind die eingeteilten Zonen nicht immer vollständig ringförmig auf den Tumor zu übertragen sondern stellen sich als Bereiche dar, die aber in ihrer räumlichen Orientierung und dem dynamischen Verlauf der SI der Modellvorstellung entsprechen. An allen untersuchten Tieren konnte in dieser kontrastmittelverstärkten Untersuchung das Phänomen des peripheren Washout gezeigt werden. Es stellt sich als Signalintensitätsabfall im initial deutlich verstärkten Randbereich des Tumors dar. Dieser Bereich entspricht der Zone „peripher“ in den vorliegenden Untersuchungen. Am Tumorrand („marginal“), also der Zone, die unmittelbar nach außen an die Washout-Zone angrenzt, kommt es ebenfalls initial zur Signalverstärkung und zum Ende der Messung hin zum Signalabfall. Dieser ist jedoch im Vergleich zur Zone „peripher“ wesentlich geringer ausgeprägt, so dass diese Zone zum Abschluss der Messung ein deutlich stärkeres Signal sendet als die Washout-Zone. Zudem ist auf den späten Bildern in dem Bereich, der unmittelbar zum Tumorzentrum hin („intermediär“) an die Washout-Zone („peripher“) angrenzt, eine kontinuierliche Signalintensitätssteigerung festzustellen. Im „Zentrum“ des Tumors zeigt sich ein ähnlicher kontinuierlicher Anstieg der SI. Hier ist der Verlauf aber langsamer und erreicht zum Ende hin eine geringere Signalintensität als die Zone „intermediär“. Zusätzlich wurde festgestellt, dass es in einigen Bereichen des Tumors unmittelbar nach der Kontrastmittelapplikation zu Signalauslösungen kommt.

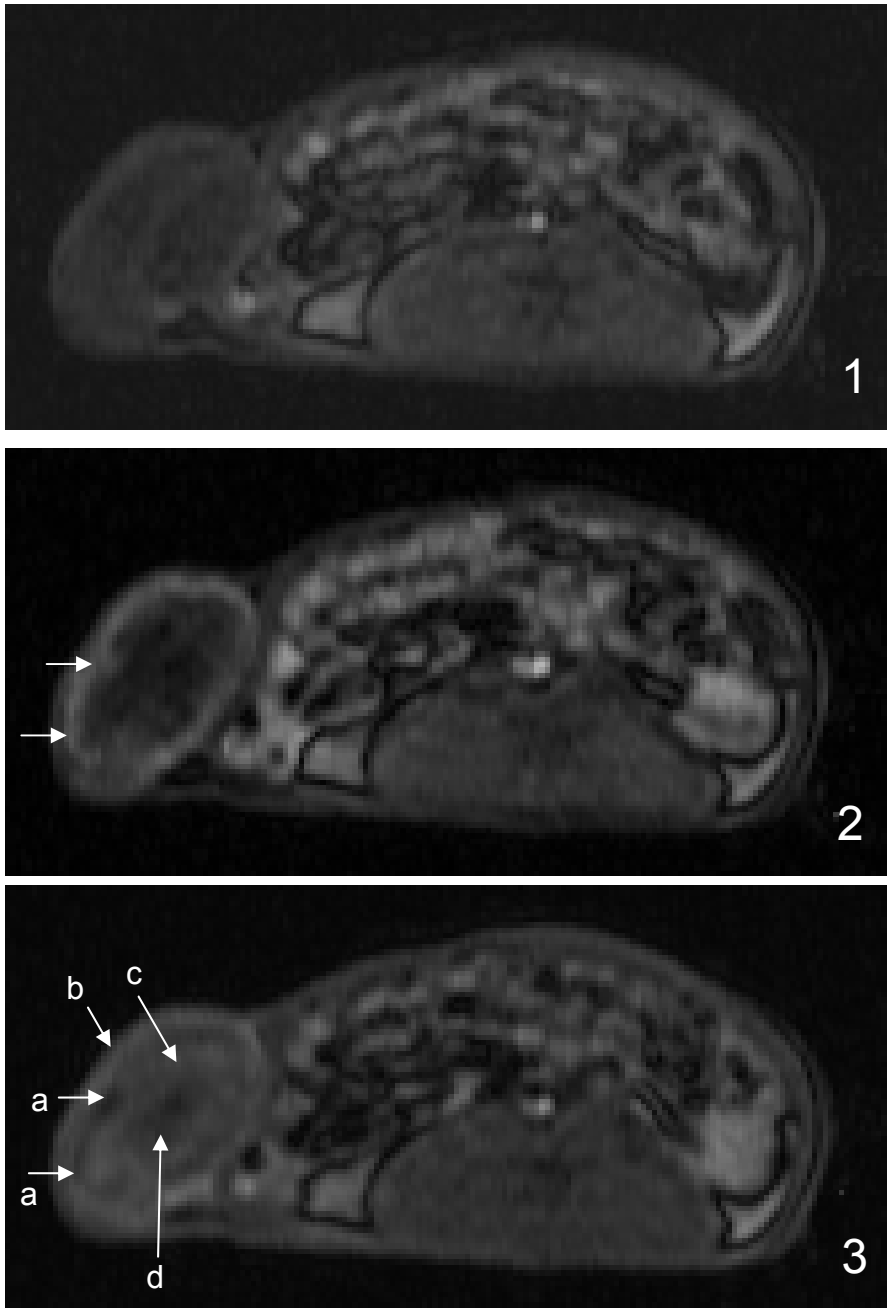


Abbildung 11: Dynamische MRT-Untersuchung (Gd-DTPA, T1 FLASH 3D), axiale Schichtorientierung, Ratte in Rückenlage mit Tumor in der rechten Flanke.

1) Präkontrastaufnahme.

2) 28 Sekunden nach der Bolusapplikation. Hyperintense Kontrastierung der peripheren Tumorzone (Pfeile) kurzfristig nach Kontrastmittelgabe.

3) 42 Minuten nach der Bolusapplikation. Hypointense Kontrastierung (peripheres Washout) der peripheren Zone (a) bei signalverstärkter marginaler (b) und intermediärer (c) Zone. Leichte Signalverstärkung im Zentrum des Tumors (d).

5.2.1.2 Quantitative Analyse

In der quantitativen Analyse der MRT-Untersuchung sollen nun die qualitativen Feststellungen mit Zahlenwerten definiert und untermauert werden. Hierbei werden zunächst die intrazonalen Charakteristika der Kontrastmitteldynamik herausgestellt, anschließend werden interzonale Unterschiede herausgearbeitet. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die gewonnenen Daten.

| Auswertungszonen | Minimum | | Maximum | | Endwert | |
|------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| | Zeitpunkt | SI _{rel} | Zeitpunkt | SI _{rel} | Zeitpunkt | SI _{rel} |
| V. cava caud. | 16 s | -11,5 % | 42 s | 117,2 % | 42 min | 8,5 % |
| marginal | 16 s | -8,6 % | 8 min | 130,5 % | 42 min | 82,4 % |
| peripher | 12 s | -1,5 % | 4 min | 105,9 % | 42 min | 54,5 % |
| intermediär | 16 s | -4,8 % | 34,5 min | 91,1 % | 42 min | 86,1 % |
| zentral | 26 s | -2,6 % | 42 min | 82,1 % | 42 min | 78,8 % |

Tabelle 3: Die Zeitpunkte von Minimum, Maximum und Endwert der ersten MRT-Messung mit Gd-DTPA in den ausgewerteten Bereichen. Die Zeitpunkte (s bzw. min) und die SI_{rel} (%) sind jeweils als Median angegeben. Davon ausgenommen ist der Zeitpunkt des Endwertes (42 min), dieser ist als absoluter Wert angegeben.

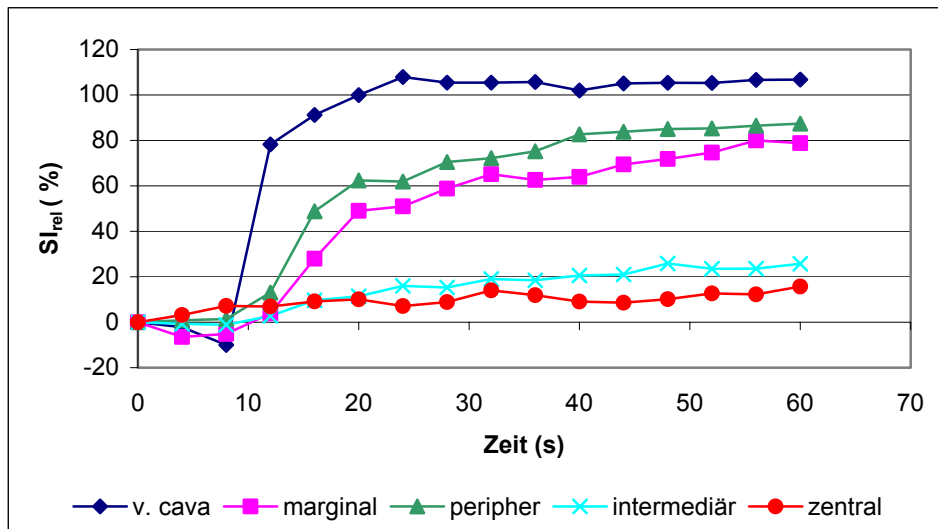


Abbildung 12: Verlauf der SI_{rel} (%) in der V. cava caudalis und den vier Tumorzonen während der ersten 60 s der Messung. SI_{rel} (%) als Median aller untersuchten Tiere. Kontrastmittel: Gd-DTPA. Auf die Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Abbildung verzichtet.

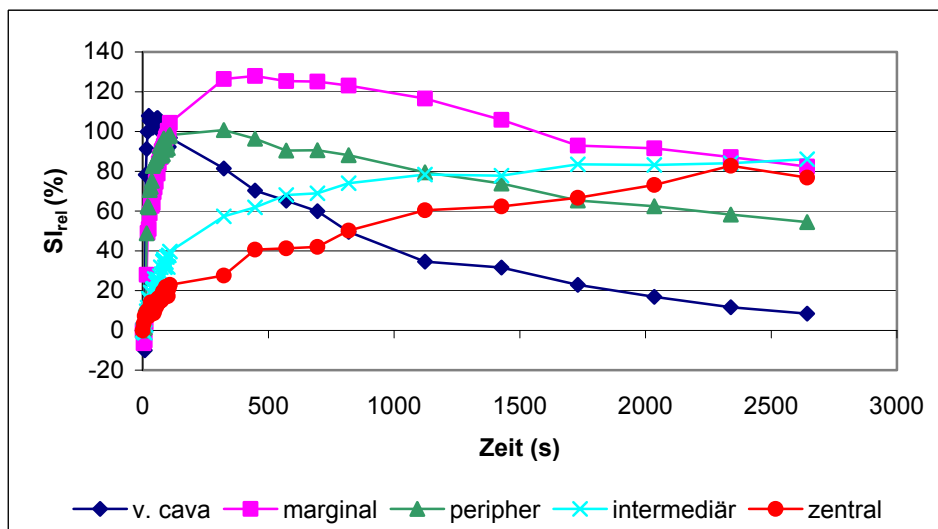


Abbildung 13: Darstellung des Verlaufes der SI_{rel} (%) in der V. cava caudalis sowie den vier untersuchten Tumorzonen über den gesamten Untersuchungszeitraum mit Gd-DTPA. SI_{rel} (%) als Median aller untersuchten Tiere. Auf die Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Abbildung verzichtet.

- **Kontrastmitteldynamik in der V. cava caudalis**

Die Messung in der V. cava caudalis wurde durchgeführt, um den Verlauf der Signalintensitäten im Blutkreislauf darzustellen und mit dem Verlauf im Tumor vergleichen zu können. Die SI_{rel} fällt 16 Sekunden nach dem Bolus auf ihren Minimalwert von -11,5 %. Die maximale SI_{rel} wird zum Zeitpunkt 42 s nach Bolusapplikation mit 117,2 % in diesem Messbereich zuerst erreicht. Danach sinkt sie kontinuierlich bis zum Ende der Messung. Nach 42 min ist das Kontrastmittel noch nicht vollständig eliminiert, die letzte gemessene SI_{rel} liegt bei 8,5 % und nähert sich damit dem Präkontrastwert an.

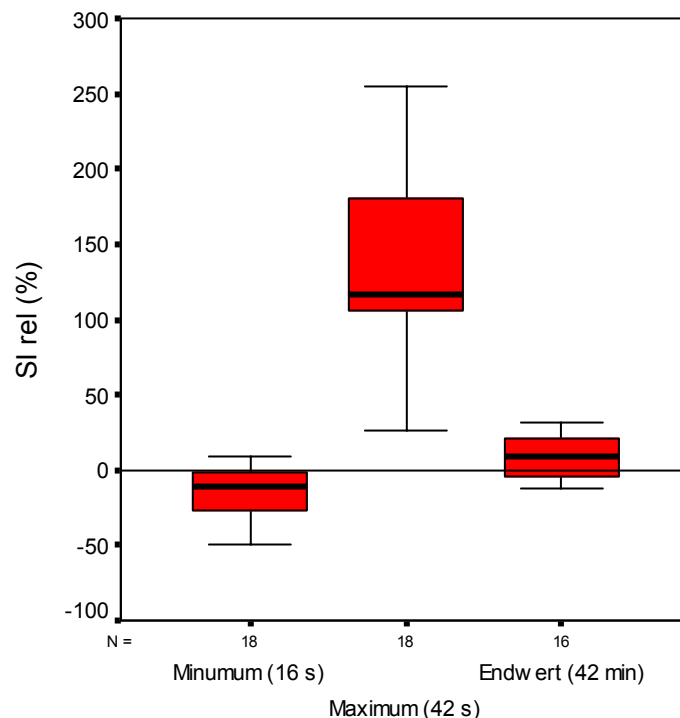


Abbildung 14: SI_{rel} (%) in der V. cava caudalis. Kontrastmittel: Gd-DTPA. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Der Endwert kann signifikant ($p < 0,05$) gegenüber dem Nullwert abgegrenzt werden, alle anderen Wertepaare unterscheiden sich ebenfalls signifikant ($p \leq 0,01$). Die Berechnung erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben.

- **Kontrastmitteldynamik in den Tumorzonen**

- marginal

Ausgehend von der initialen Signalintensität kommt es unmittelbar nach der Kontrastmittelapplikation zu einem Signalintensitätsabfall. Die SI_{rel} sinkt bis zum Messzeitpunkt 16 s auf $-8,6\%$, das ist der Minimalwert. Danach steigt die SI_{rel} kontinuierlich bis zum Zeitpunkt 8 Minuten nach Bolusgabe im äußersten Randbereich des Tumors auf den Maximalwert von $130,6\%$ an. Dies ist im Vergleich aller Zonen und der Vene der höchste gemessene Maximalwert. Er ist zeitlich zudem später lokalisiert als die Maximalwerte der Vene und der Zone „peripher“. Bis zum letzten Messzeitpunkt sinkt die SI_{rel} auf $82,4\%$ der Ausgangsintensität ab. Sie liegt damit deutlich über dem in der Vene gemessenen und nahe dem in der Zone „intermediär“ gemessenen Endwert.

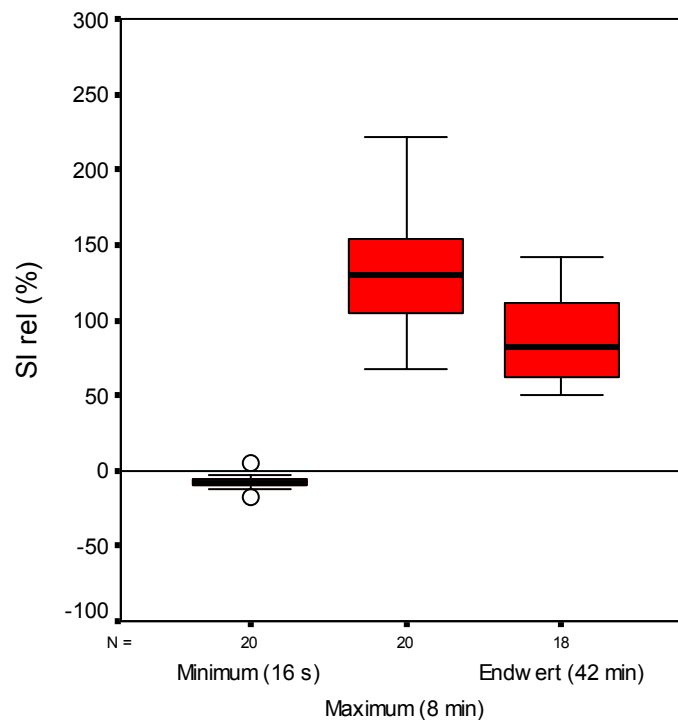


Abbildung 15: SI_{rel} (%) in der Zone marginal. Kontrastmittel: Gd-DTPA. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Die SI-Werte aller genannten Messzeitpunkte unterscheiden sich nach dem Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben signifikant ($p < 0,01$).

- peripher

In der Zone „peripher“, die der Washout-Zone entspricht, zeigt die SI_{rel} nach Bolusapplikation einen geringen Abfall zum Messzeitpunkt 12 s auf $-1,5\%$. Sie erreicht ihren Maximalwert zum Zeitpunkt 4 Minuten mit $105,9\%$. In der Reihenfolge der gemessenen Tumorzonen liegt sie damit zeitlich an erster Stelle, aber nach der Vene. Die gemessene SI_{rel} liegt gering unter jener der Vene. Die SI_{rel} fällt bis zum Ende der Messung auf $54,5\%$. Das ist der geringste in einer Tumorzone gemessene Endwert, er liegt jedoch deutlich über dem in der Vene.

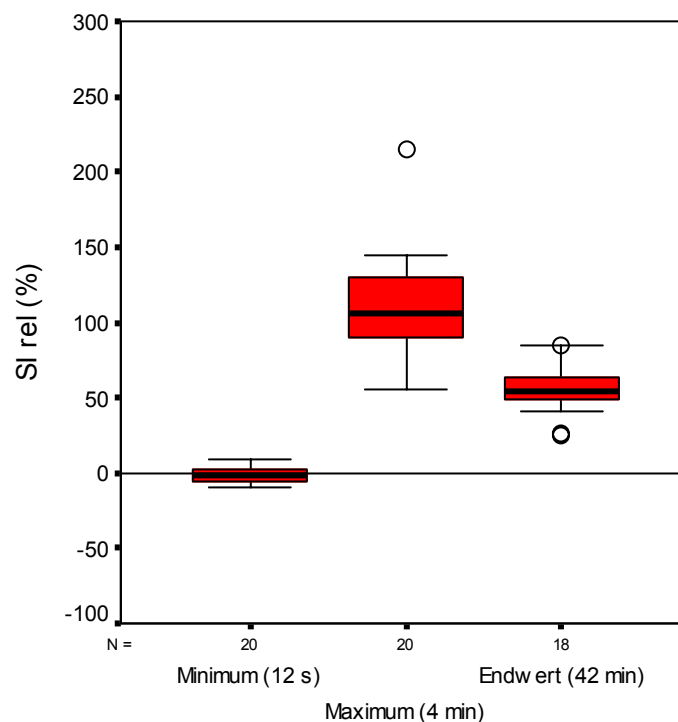


Abbildung 16: SI_{rel} (%) in der peripheren Zone. Kontrastmittel: Gd-DTPA. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Nach dem Wilcoxon-Test unterscheiden sich bis auf eine Ausnahme die genannten SI-Werte signifikant ($p < 0,01$). Die Ausnahme bilden die Messwerte zu den Zeitpunkten Null und 12 s (Minimum), sie unterscheiden sich nicht signifikant.

- intermediär

In dem Bereich, der sich innen unmittelbar der Washout-Zone anschließt, fällt die SI_{rel} bis zum Zeitpunkt 16 s auf - 4,8%. Die SI_{rel} erreicht ihr Maximum mit 91,1 % zum Zeitpunkt 34,5 min. Diese Intensität ist nur leicht geringer als der Maximalwert in der Zone „peripher“, wird aber im Gegensatz zu dieser Zone erst im letzten Drittel der Messung erreicht. Bis zur letzten Messung bewegt sich die SI_{rel} mit 86,2 % mit leichter Tendenz zum Signalabfall nahezu auf einem Plateau. Der gemessene Endwert entspricht nahezu dem der Zone „marginal“ und liegt leicht oberhalb dem der Zone „zentral“. Auch in dieser Zone liegt der Endwert weit über dem in der Vene gemessenen SI_{rel} -Wert.

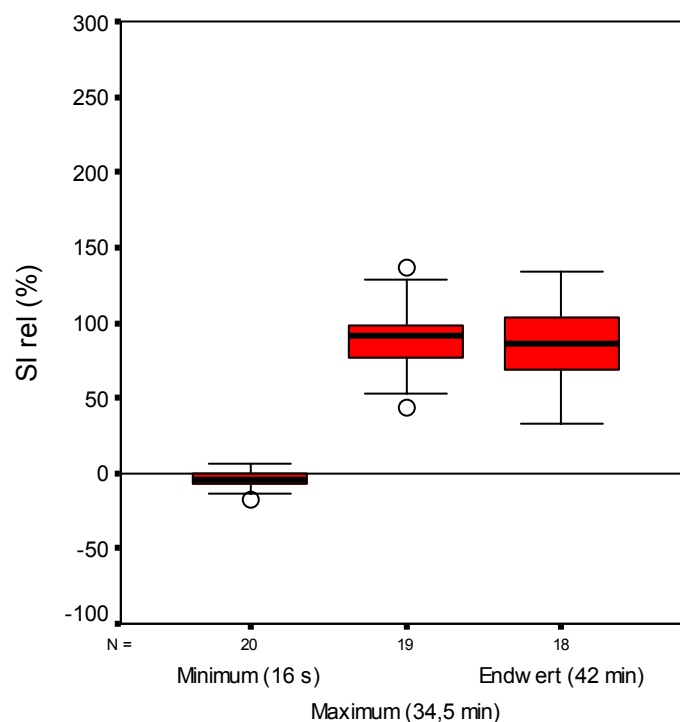


Abbildung 17: SI_{rel} (%) in der intermediären Zone. Kontrastmittel: Gd-DTPA. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Die Werte der SI_{rel} unterscheiden sich zu den genannten Zeitpunkten nach dem Wilcoxon-Test signifikant ($p < 0,01$).

- zentral

Auch im Zentrum des Tumors zeigt die SI_{rel} nach der initialen Messung einen Abfall der Intensität. Sie fällt zum Zeitpunkt 26 s auf $-2,6\%$. Sie erreicht ihr Maximum median zum Zeitpunkt 42 min mit $82,1\%$. Das Maximum wird hier von allen gemessenen Zonen zuletzt erreicht, nämlich am Ende des letzten Drittels der Messzeit. Es ist insgesamt der geringste gemessene Maximalwert, der zu dem nahezu mit dem Endwert identisch ist und nur gering unterhalb des Maximalwertes der Zone „intermediär“ liegt. Zum absoluten letzten Messzeitpunkt (42 min) beträgt die SI_{rel} $78,9\%$, ist also im Vergleich zum medianen Maximalwert leicht gesunken, liegt aber weit über dem in der Vene gemessenen Wert.

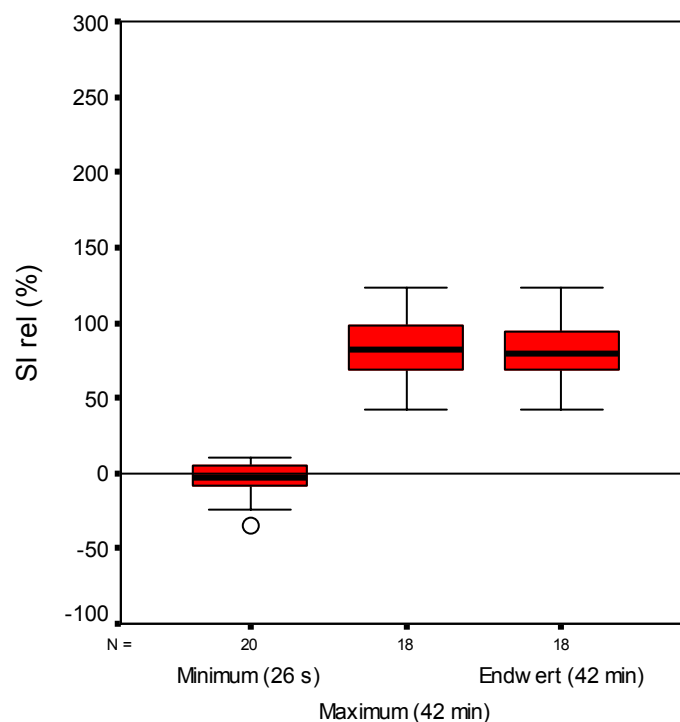


Abbildung 18: SI_{rel} (%) in der Zone zentral. Kontrastmittel: Gd-DTPA. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Von den angegebenen SI_{rel} -Werten unterscheiden sich der Nullwert und der Minimalwert nicht signifikant. Maximum und Endwert unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$). Alle übrigen Wertepaare unterscheiden sich ebenfalls signifikant ($p < 0,01$).

- **Das Anflutungsverhalten in den einzelnen Tumorzonen: Anstiegskonstante**

Zur Analyse des Anflutungsverhaltens des Kontrastmittels in den einzelnen Tumorzonen wurde am Verlauf des ansteigenden Teils der jeweiligen Kurve eine Kurvenanpassung nach monoexponentiellem Funktionsmodell erster Ordnung durchgeführt (siehe 4.4.1.5). Die ermittelten Anstiegskonstanten definieren das Anstiegsverhalten der jeweiligen Kurve und charakterisieren das Kontrastmittelverhalten in den einzelnen Tumorzonen.

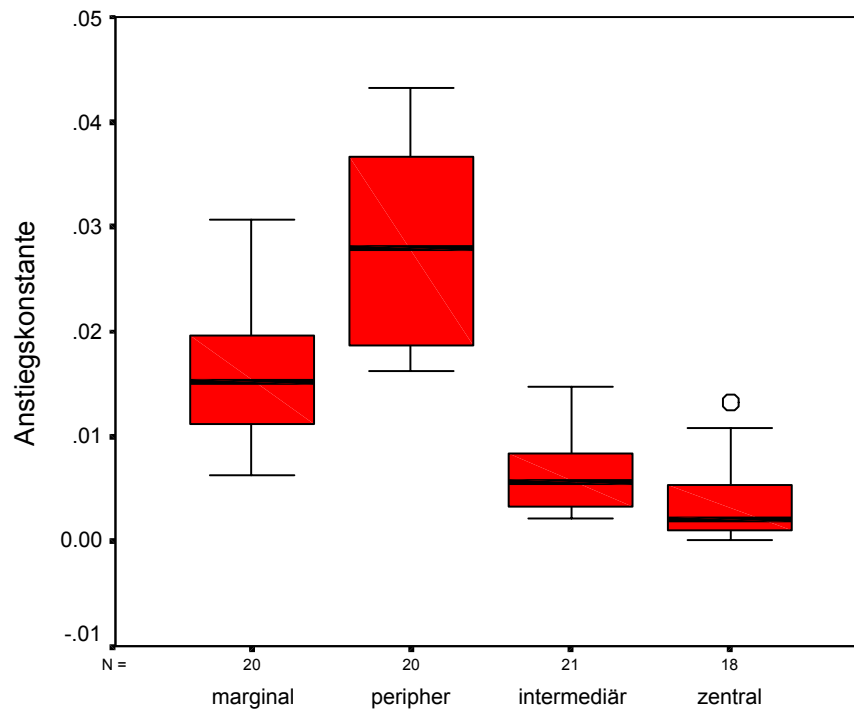


Abbildung 19: Graphische Darstellung der errechneten Anstiegskonstanten in Abhängigkeit der einzelnen Tumorzonen. Kontrastmittel: Gd-DTPA.

In der Zone „peripher“ ist der steilste Anstieg zu verzeichnen. Er ist gekennzeichnet durch die mediane Anstiegskonstante $b = 2,79 \cdot 10^{-2}$. Das bedeutet, das Kontrastmittel flutet in dieser Tumorzone am schnellsten an. Dies deutete sich bereits an, da in dieser Zone der im Vergleich der Tumorzonen zweithöchste Maximalwert bereits bei 12 s erreicht wurde. Im „marginalen“ Bereich ist ebenfalls ein steiler Anstieg zu verzeichnen, der sich aber durch die errechnete mediane Anstiegskonstante ($b = 1,52 \cdot 10^{-2}$) nach dem Wilcoxon-Test signifikant ($p < 0,01$) von ersterem unterscheidet, also etwas langsamer vorstatten geht. Die „intermediäre“ Zone weist einen wesentlich flacheren Anstieg auf. Er unterscheidet sich nach dem Wilcoxon-Test signifikant von den Zonen „peripher“ und „marginal“ ($p < 0,01$) sowie von der Zone „zentral“ ($p < 0,05$). Die Zone „zentral“ ist durch die niedrigste mediane Anstiegskonstante ($b = 2,12 \cdot 10^{-3}$) definiert, weist somit den flachsten Verlauf auf. Das

bedeutet, dass das Kontrastmittel hier die längste Zeit zur Anflutung benötigt. Die errechnete Anstiegskonstante der Zonen „zentral“ unterscheidet sich ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) von denen der Zonen „peripher“ und „marginal“.

- ***Vergleich der Tumorzonen untereinander und mit der V. cava caudalis***

Die Abbildungen 12 und 13 sowie Tabelle 3 zeigen zusammenfassend die Verläufe der Signalintensität, also der Kontrastmitteldynamik, in den untersuchten Regionen.

In allen gemessenen Zonen und in der V. cava caudalis zeigen sich deutlich unterscheidbare Signalintensitätsverläufe. Sie sind in den Tumorzonen „marginal“ und „peripher“ mit dem in der V. cava caudalis vergleichbar, während sich der Verlauf in den Zonen „zentral“ und „intermediär“ gegenläufig zu den genannten zeigt.

Alle Zonen weisen initial einen Abfall der SI auf, statistisch signifikant ist dieser jedoch nicht im peripheren und zentralen Tumorbereich. In den Zonen „marginal“ und „intermediär“ und in der V. cava caudalis ereignet sich der maximale Signalintensitätsverlust 16 s nach Bolusapplikation. In der V. cava caudalis zeigt sich mit $-11,5\%$ die stärkste Ausprägung. Die marginale Zone weist mit $-8,6\%$ von den Tumorzonen den deutlichsten Signalabfall auf. Dieser Wert unterscheidet sich nach dem Wilcoxon-Test signifikant von den Werten der anderen Zonen zu diesem Zeitpunkt.

In der V. cava caudalis und den Tumorzonen „marginal“ und „peripher“ kommt es anschließend zu einem raschen Anstieg der SI. In der V. cava caudalis wird das Maximum bei 42 s erreicht, dann folgt der Peak in der Zone „peripher“ bei 4 min. Bei 8 min erreicht dann die marginale Zone ihr Maximum, dieses liegt mit $130,6\%$ sogar über dem aller gemessenen Zonen. Es unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$) von den Tumorzonen „peripher“ und „zentral“, nicht aber von dem in der V. cava caudalis und der Zone „intermediär“. Die Kurven dieser drei Bereiche („V. cava“, „marginal“, „peripher“) zeigen im weiteren Verlauf bis zum Ende der Messung einen Abfall der SI. In der V. cava ist er am deutlichsten (auf $8,5\%$), hier wird nahezu der Ausgangswert wieder erreicht. Peripher ist mit $54,5\%$ der Ausgangsintensität ebenfalls ein deutlicher SI-Abfall zu dokumentieren, die Zone marginal zeigt den geringsten Abfall ($82,4\%$). Die Endwerte der einzelnen Zonen unterscheiden sich jeweils mit $p < 0,01$ signifikant.

Die Kurven der Zonen „intermediär“ und „zentral“ zeigen nach dem beschriebenen initialen Einbruch der SI ein im Vergleich zu den oben besprochenen Zonen langsames aber kontinuierliches Steigungsverhalten, welches sich zum Ende der Messung hin auf einem

Plateau einpendelt. Die Werte aus der Zone „intermediär“ liegen in den letzten 2/3 der Messung immer etwa 10 % über denen der Zone „zentral“ und unterscheiden sich von diesen signifikant. Während die Zonen „marginal“ und „peripher“ ihre Maximalwerte deutlich im ersten Drittel der Messung aufweisen, finden sich hier die Maxima nahe der Endwerte („zentral“ median 42 min, „intermediär“ median 34,5 min). Die SI_{rel} beider Endwerte liegen nahe dem der Zone „marginal“, wobei sich die SI_{rel} der Endwerte der Zonen „intermediär“ und „marginal“ nicht signifikant unterscheiden (siehe Abbildung 13, Tabelle 3). Sie liegen deutlich oberhalb der Endwerte aus der V. cava caudalis und der Zone „peripher“. Die Endwerte der Zonen „marginal“ und „zentral“ unterscheiden sich hingegen signifikant. Nur in der V. cava caudalis nähert sich der Endwert dem Präkontrastwert an, während in allen Tumorzonen die SI_{rel} -Werte noch deutlich erhöht sind.

5.2.2 Dynamische MRT-Untersuchung mit VSOP-C184

5.2.2.1 Qualitative Analyse

Ziel dieser Untersuchung war die Darstellung und Prüfung der Dynamik eines Blood-Pool Kontrastmittels in den Gefäßen des Tumors. Dies fand in den bereits in der vorangegangenen Messung definierten Tumorzonen statt. Die Auswertung lässt Rückschlüsse auf die Perfusion und somit auf die Vaskularisierung des Gewebes zu, außerdem sollte geprüft werden, ob sich im Tumorgewebe im Gegensatz zu gesundem Gewebe ein spezielles Verteilungsmuster dieses Kontrastmittels zeigt. Die Untersuchung zur Dynamik der Magnetite im Tumor wurde an 19 Tieren durchgeführt.

Während der frühen Messphase ist visuell ein Signalintensitätsanstieg im Randbereich des Tumors zu verzeichnen. Dieser bleibt, wenn auch leicht abgeschwächt, bis zum Ende der Messung erhalten. In den von dieser signalverstärkten Zone zentral gelegenen Anteilen des Tumors, kommt es zunächst zu äußerst schwachen Signalverstärkungen. Zum Ende der Messung scheint innerhalb des signalverstärkten Randes eine signalarme Zone zu folgen, an welche dann wiederum eine leichte signalverstärkte Zone anschließt. Das Zentrum des Tumors scheint unverändert zu bleiben. Die Phänomene stellen sich rein visuell sehr schwach dar.

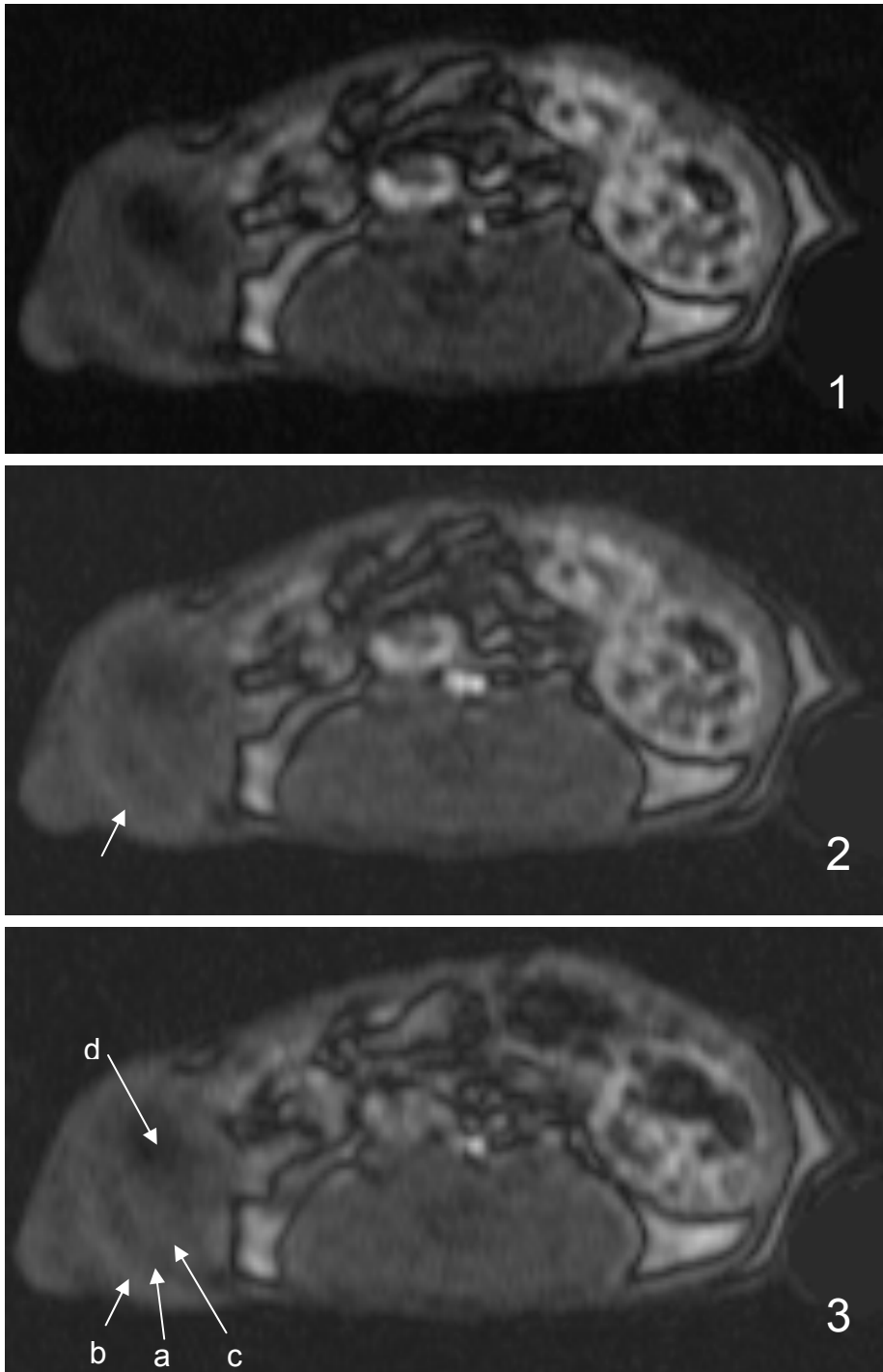


Abbildung 20: Dynamische MRT-Untersuchung (VSOP, T1 FLASH 3D), axiale Orientierung, Ratte in Rückenlage mit Tumor in der rechten Flanke.

- 1) Präkontrastaufnahme.
- 2) 28 Sekunden nach der Bolusapplikation. Leichte Hyperintensivierung des Tumorrandbereiches (Pfeile).
- 3) 42 Minuten nach der Bolusapplikation. Dezent signalverstärkte marginale (b) und intermediäre (c) Zone, signalarme periphere (a) und zentrale (d) Zone.

5.2.2.2 Quantitative Analyse

Mit der quantitativen Analyse der MRT-Untersuchung können die qualitativ festgestellten Phänomene durch Zahlenwerte beschrieben werden. Zunächst werden die Charakteristika der Kontrastmitteldynamik innerhalb der Zonen herausgestellt, anschließend werden die Unterschiede zwischen den Zonen untersucht.

| Auswertungs- zonen | Minimum | | Maximum | | Endwert | |
|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| | Zeitpunkt | SI _{rel} | Zeitpunkt | SI _{rel} | Zeitpunkt | SI _{rel} |
| V. cava caud. | 16 s | -19,5 % | 44 s | 154,1 % | 42 min | 46,5 % |
| marginal | 12 s | -7,7 % | 8 min | 31,3 % | 42 min | 20,9 % |
| peripher | 16 s | -3,7 % | 1,4 min | 15,3 % | 42 min | 3,0 % |
| intermediär | 16 s | -7,3 % | 1,3 min | 16,1 % | 42 min | 6,1 % |
| zentral | 68 s | -5,9 % | 1,3 min | 18,5 % | 42 min | -5,9 % |

Tabelle 4: Zeitpunkte von Minimum, Maximum und Endwert der zweiten MRT-Messung mit VSOP-C184 in den ausgewerteten Bereichen. Die Zeitpunkte (s bzw. min) und die SI_{rel} (%) sind jeweils als Median angegeben. Davon ausgenommen ist der Zeitpunkt des Endwertes (42 min), dieser ist als absoluter Wert angegeben.

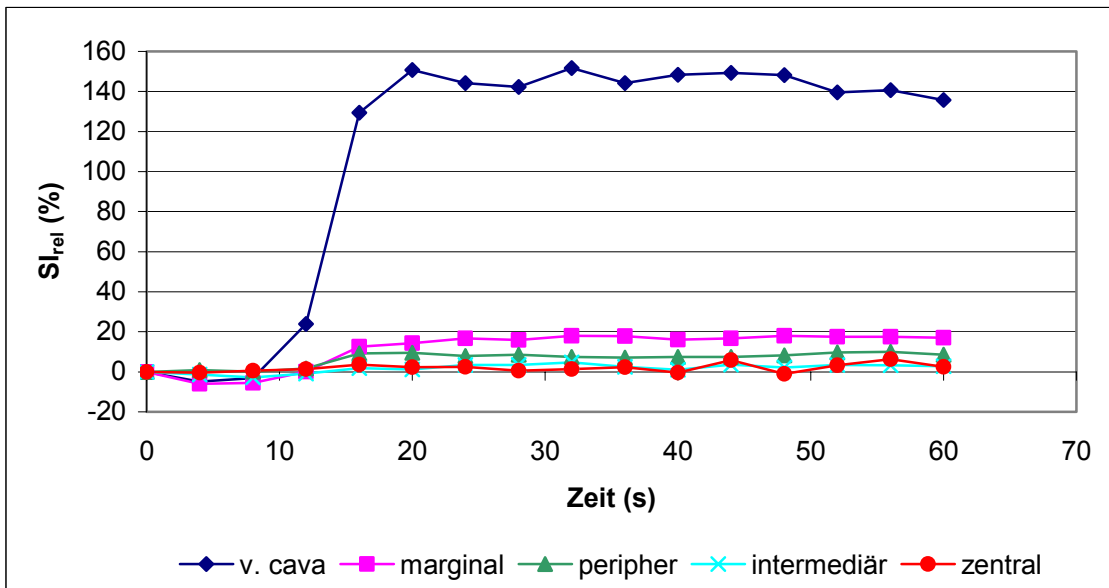


Abbildung 21: Verlauf der SI_{rel} (%) in der V. cava caudalis sowie den vier untersuchten Tumorzonen während der ersten 60 s der Messung. SI_{rel} (%) als Median aller untersuchten Tiere. Kontrastmittel: VSOP-C184. Auf die Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Abbildung verzichtet.

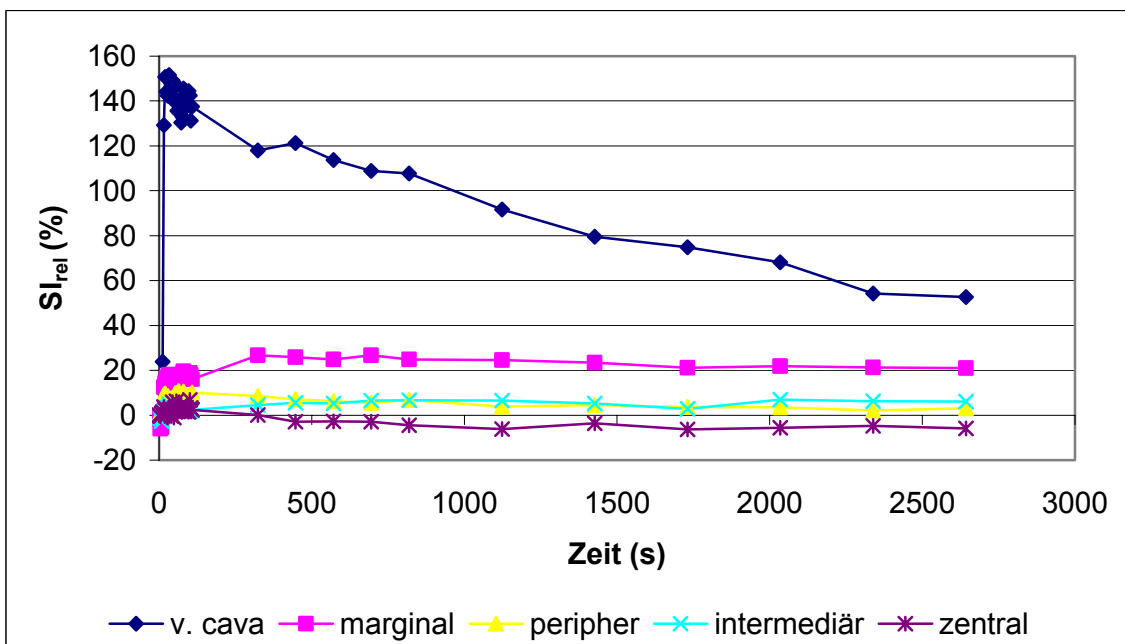


Abbildung 22: Verlauf der SI_{rel} (%) in der V. cava caudalis sowie den vier untersuchten Tumorzonen über den gesamten Untersuchungsverlauf. Kontrastmittel: VSOP-C184. SI_{rel} (%) als Median aller untersuchten Tiere. Auf die Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Abbildung verzichtet.

- **Kontrastmitteldynamik in der V. cava caudalis**

Die Messung in der V. cava caudalis wurde durchgeführt, um den Verlauf der Signalintensität im Blut darzustellen und in Vergleich zur Messung in den Tumorzonen zu setzen. Die SI_{rel} fällt bis zum Zeitpunkt 16 s auf -19,5 %. Sie erreicht ihren Maximalwert zum Zeitpunkt 44 s mit 154,1 %. Dies ist sowohl der früheste gemessene als auch absolut höchste gemessene Wert aller ausgewerteten Zonen. Die SI_{rel} sinkt anschließend kontinuierlich bis zum Ende der Messung auf 46,5 %. Dieser Wert ist höher als alle in den Tumorzonen gemessenen Werte (Zeitpunkt 42 min). Im Gegensatz zur ersten MRT-Messung liegt dieser Wert bei dem Blood-Pool Kontrastmittel deutlich höher als der Präkontrastwert.

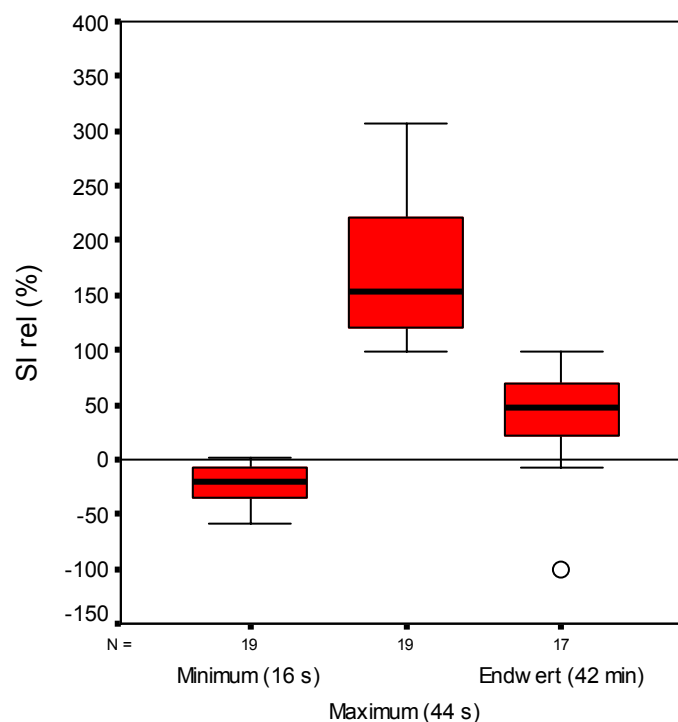


Abbildung 23: Signalintensität (%) in der V. cava caudalis. Kontrastmittel: VSOP-C184. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Die Ergebnisse der Signalintensitätsmessung zu den verschiedenen Zeitpunkten unterscheiden sich im Wilcoxon-Test jeweils signifikant ($p < 0,01$).

- **Kontrastmitteldynamik in den Tumorzonen**

- marginal

Zum Messzeitpunkt 12 s sinkt die SI_{rel} auf den Minimalwert -7,8 %. Zum Zeitpunkt 8 min erreicht die SI_{rel} ihren Maximalwert mit 31,3 %. Dann folgt bis zum Ende der Untersuchung hin ein Abfall auf 20,9 %. Diese Tumorzone erreicht ihren Maximalwert im Vergleich zu den übrigen Tumorzonen als letzte, hier konnte aber der höchste SI_{rel} -Wert in einer Tumorzone gemessen werden. Diese Zone weist im gesamten Verlauf der Messung deutlich höhere SI_{rel} -Werte auf, als die übrigen Zonen. Die SI_{rel} verringert sich vom Maximum zum Endwert der Messung um 1/3. In der Vene lag dieser Verlust bei 2/3. Im Tumor sinkt die SI_{rel} langsamer als in der Vene.

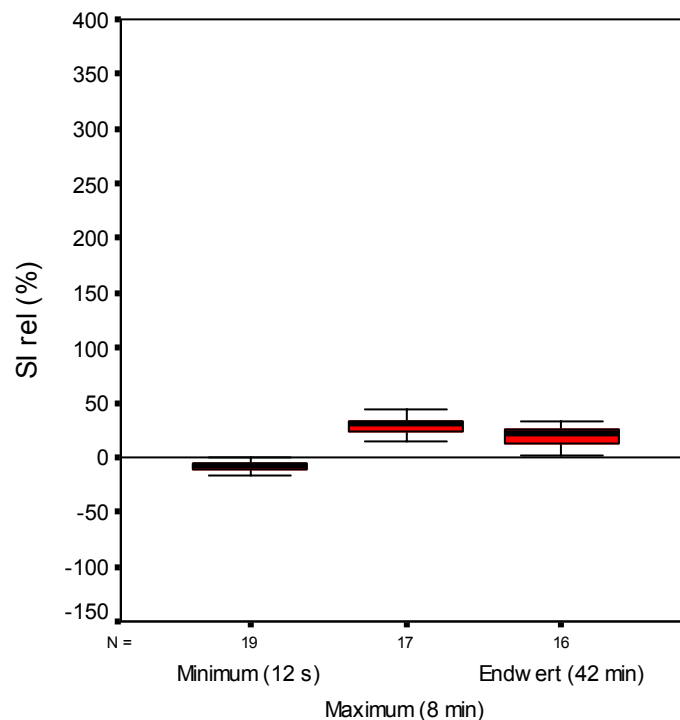


Abbildung 24: SI_{rel} (%) in der marginalen Zone. Kontrastmittel: VSOP-C184. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Alle Messpunkte unterscheiden sich jeweils signifikant nach dem Wilcoxon-Test für zwei unabhängige Stichproben ($p < 0,01$).

- peripher

Die SI_{rel} liegt in diesem Bereich des Tumors, der in der ersten Messung das periphere Washout zeigte, während der gesamten Messung unterhalb jener der vorgenannten Zone. Sie fällt zum Zeitpunkt 16 s auf -3,7 %. Bis zum Zeitpunkt 1,4 min erreicht die SI_{rel} den Maximalwert 15,3 % und fällt bis zum Ende der Messung auf 3,1 % ab. Der Maximalwert liegt gering unterhalb dem der Zone „intermediär“ und beträgt etwa die Hälfte der maximalen SI_{rel} aus der Zone „marginal“. Bis auf „marginal“ wird im Tumor der Maximalwert zu fast identischen Zeitpunkten (1,4 bzw. 1,3 min) erreicht. Der Endwert sinkt „peripher“ auf 1/5 der maximal erreichten SI_{rel} und liegt unter dem der angrenzenden Zonen „marginal“ und „intermediär“.

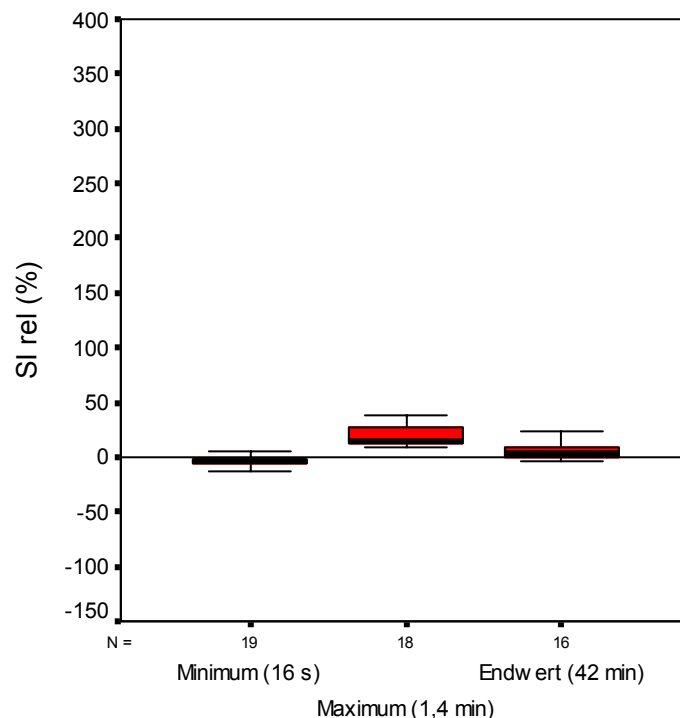


Abbildung 25: SI_{rel} (%) in der peripheren Zone. Kontrastmittel: VSOP-C184. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Die angegebenen Werte der einzelnen Zeitpunkte unterscheiden sich nach dem Wilcoxon-Test signifikant ($p < 0,05$).

- intermediär

In dem Bereich, der sich unmittelbar nach innen der analog der ersten MRT-Messung definierten Washout-Zone anschließt, fällt die SI_{rel} bis zum Zeitpunkt 16 s auf den Minimalwert -7,3 %. Von hier an steigt die SI_{rel} an und verläuft anschließend mit geringen Schwankungen etwa auf dem Niveau ihres Maximums 16,2 %, welches sie 1,3 min nach Bolusgabe erreicht. Während das Maximum in dieser Zone sowohl vom Zeit- als auch vom SI_{rel} -Wert nahezu mit dem der Zone „peripher“ übereinstimmt, unterscheiden sich die final gemessenen Werte. Der Endwert befindet sich bei 6,2 % der Ausgangssignalintensität. Hier fand also nur ein Abfall auf gut 1/3 der maximal erreichten SI_{rel} statt, ist also geringer und geht damit langsamer vonstatten.

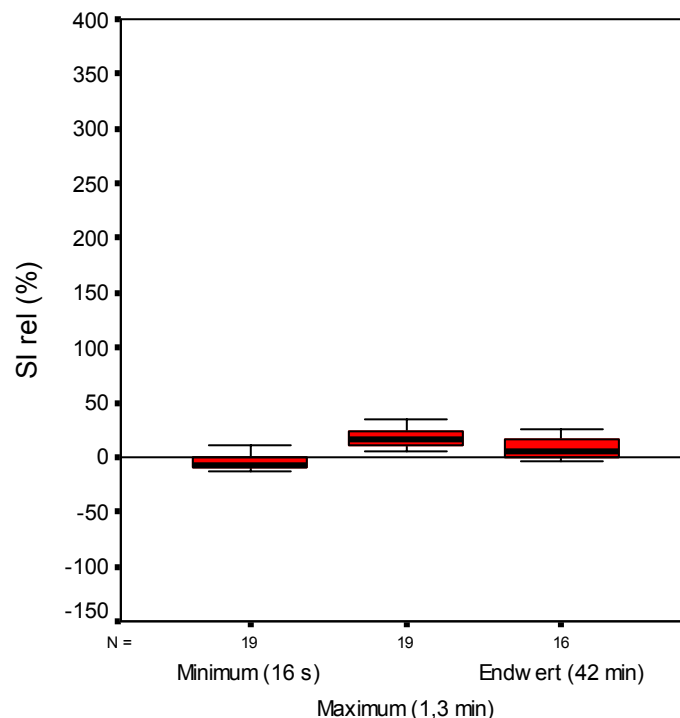


Abbildung 26: SI_{rel} (%) in der intermediären Zone. Kontrastmittel: VSOP-C184. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Die Unterscheidbarkeit der Messwerte wurde mit dem Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben getestet. Alle Werte unterscheiden sich signifikant. Für die zu den Zeitpunkten Null und Minimum registrierten Werte ist $p < 0,05$, für die übrigen Wertepaare liegt $p < 0,01$.

- zentral

Im Zentrum des Tumors fällt die SI_{rel} bis zum Zeitpunkt 68 s auf -5,9 %. Das Minimum der übrigen Zonen wurde bereits zum Zeitpunkt 12 s („marginal“) bzw. 16 s (alle übrigen inklusive V. cava caudalis) gemessen. Bis zum Zeitpunkt 1,3 min steigt sie auf maximal 18,5 % an. Dies ist der zweithöchste in einer Tumorzone gemessene Wert (höchster „marginal“ 31,3 %). Danach fällt die Kurve rasch in den negativen Bereich, in dem sie bis zum Ende der Messung verläuft, dort liegt die SI_{rel} bei -5,9 %, der einzige gemessene Endwert der geringer ist, als der Präkontrastwert.

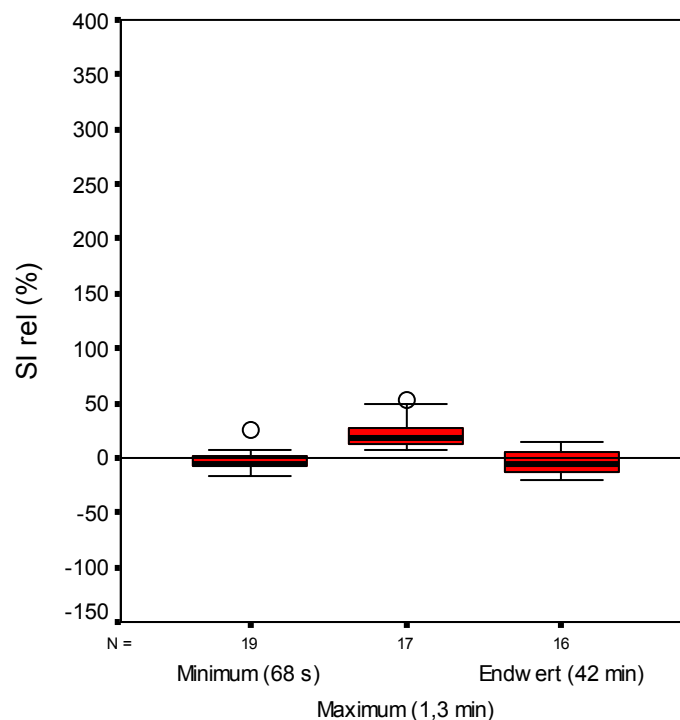


Abbildung 27: SI_{rel} (%) in der zentralen Zone. Kontrastmittel: VSOP-C184. Die Bezugslinie entspricht der relativen Signalintensität im gemessenen Bereich vor Bolusapplikation (Präkontrastwert, 0 s).

Bei der Prüfung auf signifikante Unterscheidung der erhobenen Messwerte mittels Wilcoxon-Test zeigt sich, dass sich der Endwert sowohl vom Nullwert als auch vom Minimalwert nicht signifikant unterscheidet. Minimum und Nullwerte unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$), der Maximalwert unterscheidet sich von den übrigen drei Messwerten ebenfalls signifikant ($p < 0,01$).

- **Vergleich der Zonen untereinander und mit der V. cava caudalis**

Die Abbildungen 21 und 22 sowie Tabelle 4 zeigen zusammenfassend die Verläufe der Signalintensitäten, also der Kontrastmitteldynamik, in den untersuchten Regionen.

Bei dieser Untersuchung hebt sich die aus den Messwerten in der V. cava caudalis entstandene Kurve deutlich von denen der Tumorzonen ab. Sie weist maximal mehr als fünffach höhere SI_{rel} -Werte als die Tumorzonen auf. Die Tumorzone „marginal“ hebt sich gegenüber den übrigen Tumorzonen durch die ermittelten höheren Werte ab, insgesamt zeigen die Tumorzonen jedoch ähnliche Kurvenverläufe.

Alle gemessenen Zonen weisen initial einen Abfall der SI_{rel} auf, der nur in der „zentralen“ Zone statistisch nicht signifikant ist, in der er auch erst 68 s nach der Applikation des Kontrastmittels eintritt. Er findet in der Vene, „peripher“ und „intermediär“ zeitgleich bei 16 s statt, „marginal“ jedoch bereits vier Sekunden früher. In der Vene ist dieser SI_{rel} -Verlust mit nahezu – 20 % sehr hoch. Die Minimalwerte der Zonen „marginal“ und „intermediär“ unterscheiden sich im Gegensatz zu denen aller übrigen Zonen nicht signifikant.

Im Folgenden steigt die SI_{rel} in allen Zonen an. Das Maximum aller ausgewerteten Zonen wird im ersten Drittel der Messzeit erreicht. In der Vene ist ein rapider starker Anstieg bis zum Maximum bei 44 s zu verzeichnen, danach sinkt die Signalintensität langsam ab. In den Tumorzonen verläuft dieser Anstieg langsamer (Maxima bei 1,3 bzw. 1,4 min) und endet bei maximal 1/8 der in der Vene erreichten SI_{rel} . „Marginal“ bildet hier die Ausnahme, das Maximum liegt mit 1/5 der in der Vene erreichten SI_{rel} deutlich über den anderen Tumorzonen und zeitlich findet es erst 8 min nach der Bolusapplikation statt. Hier steigt also die SI_{rel} an, während in der Vene bereits wieder ein Abfall zu verzeichnen ist.

Die Kurven der Tumorzonen „marginal“ und „peripher“ verlaufen nach Erreichen ihres Maximalwertes fast plateauförmig - aber mit leichter Tendenz zum Abfall. In der Zone „zentral“ fällt die Kurve nach Erreichen des Maximums ins Negative und verläuft dort plateauhaf bis zum Ende. Die Zone „intermediär“ zeigt nach Erreichen des Maximums einen nahezu plateauförmigen Verlauf bis zum Messungsende. Es ist aber eine abfallende Tendenz zu erkennen, diese ist jedoch wesentlich geringer ausgeprägt als in der angrenzenden „peripheren“ Zone. Die Vene zeigt einen verhältnismäßig höheren Signalverlust im Vergleich zu den Tumorzonen „marginal“, „peripher“ und „intermediär“, ausgehend vom Maximum bis zum Ende der Messung.

5.2.3 Vergleich der beiden dynamischen MRT-Untersuchungen

An der jeweiligen Messung der Signalintensität in der V. cava caudalis kann die charakteristische Dynamik des Kontrastmittels im Blut abgelesen werden. Gd-DTPA zeigt nach der schnellen Anflutung einen raschen Abfall der SI_{rel} , begründet durch die unmittelbare Umverteilung ins Interstitium und die Elimination über die Niere. Innerhalb der Messzeit von 42 min ist die Signalintensität nahezu wieder auf die Ausgangsintensität abgesunken. VSOP zeigt als Blood-Pool-Kontrastmittel nach der raschen Anflutung einen länger anhaltenden signalverstärkenden Effekt im Gefäß, der jedoch im Verlauf der Messung ebenfalls abnimmt.

In der ersten MRT-Untersuchung (Gd-DTPA) liegen die Signalintensitäten, die im Tumor erreicht werden weit über denen der zweiten Messung (VSOP), obwohl hier in der V. cava caudalis eine höhere maximale Signalintensität gemessen werden konnte. Die aus den Messwerten ermittelten Kurvenverläufe ergeben für die erste Messung innerhalb der Tumorzonen ein wesentlich charakteristischeres Bild als die der zweiten Messung.

Die Minimalwerte werden in beiden Messungen in der Vene zum gleichen Zeitpunkt erreicht, im Tumor erreicht die „marginale“ Zone ihren Minimalwert in der VSOP Messung bei 12 s vor der Gd-DTPA Messung (16 s). In der Zone „peripher“ liegen die Verhältnisse genau umgekehrt. In der „intermediären“ Zone wird das Minimum in beiden Messungen bei 16 s erreicht.

In der Vene werden die jeweiligen Maximalwerte in beiden Messungen nahezu zeitgleich erreicht (Gd-DTPA 42 s; VSOP 44 s). Im Tumor werden in der zweiten MRT-Messung (VSOP) alle Maximalwerte bereits im ersten Drittel der Messzeit erreicht. Dahingegen liegen in der ersten Messung (Gd-DTPA) nur die Maxima der Zonen „marginal“ und „peripher“ im ersten Drittel der Messzeit, die der Zonen „intermediär“ und „zentral“ liegen im letzten Drittel der Messzeit.

In beiden Messungen wird das Maximum in der „marginalen“ Zone zum Zeitpunkt 8 min erreicht. In der zweiten Messung (VSOP) wird zuvor das Maximum in allen übrigen Tumorzonen gemessen („peripher“ 1,4 min „intermediär“ und „zentral“ jeweils 1,3 min). In der ersten Messung (Gd-DTPA) hingegen liegt das Maximum der Zone „peripher“ bei 4 min, das der Zone „intermediär“ folgt später (34,5 min), das der Zone „zentral“ danach (42 min).

In beiden Messungen konnten für die Vene und für die vier Tumorzonen charakteristisch unterscheidbare Kurvenprofile ermittelt werden.