

2. Literaturübersicht

2.1. *Problematik der Diagnostik und Therapie venöser Thromben beim Menschen*

„Die Treffsicherheit der klinischen Diagnose erreicht etwa fünfzig Prozent, d.h. sie bewegt sich im Bereich des Zufalls“ [Bollinger, 1987]. Ursächlich dafür ist das außerordentlich breite klinische Spektrum, das die akute Thrombose der tiefen Bein- und Beckenvenen zwischen foudroyantem Verlauf und Symptomlosigkeit bietet. Wegen der enormen klinischen Relevanz der Folgen einer un- oder falsch behandelten tiefen Venenthrombose (Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Phlegmasia coerulea dolens), welche zumindest eine Invalidität nach sich ziehen, gibt es eine ganze Reihe von Untersuchungstechniken zur Detektion und Charakterisierung von tiefen Bein- und Beckenvenen-Thrombosen. Bis zum heutigen Tage sind erprobt worden, respektive mangels besserer Möglichkeiten im Einsatz :

- Klinische Untersuchung

- Thermographie

- Labordiagnostische Untersuchung (Hämostaseologische Parameter

- transkutane Sauerstoffdruckmessung

- Radiofibrinogen-Test (125-Jod-Fibrinogen-uptake-Test)

- Laser-Doppler-Flowmetrie

- Ultraschall (Continuous-wave-Doppler-, Kompressions- und Duplex-Sonographie)

- Phlebographie (z. Zt. sogen. „Goldener Standard“, speziell oberhalb des Knies)

- Plethysmographie

- Computer-Tomographie

- Magnetresonanz-Tomographie

Ziel einer möglicherweise lebenserhaltenden Untersuchung sollte eine objektivierbare, d. h. vom Untersucher unabhängige, umfassende Informationsgewinnung zum Krankheitsgeschehen sein, so daß eine fundierte Prognose und Therapieempfehlung verantwortet werden kann. Eine gute Darstellung der obigen Verfahren würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, so daß ich für diagnostische und therapeutische Detailfragen auf den Beitrag von C. Diehm [Diehm, 1997] verweise.

Die röntgenologische Phlebographie bietet folgende Kriterien zur Einschätzung des Thrombenalters: Wenn Thromben von Kontrastmittel umspült werden und sie noch nicht der

Venenwand fest anliegen, können sie sogenannten „Konturzeichen“, „Kuppelzeichen“, „Radiergummiphänomene“ [Wenz, 1977] und fehlende Kollateralen auf eine frische Thrombose hinweisen. Diese Altersermittlung ist Voraussetzung für die Wahl der Therapie.

Therapeutisch stehen je nach Thrombusaufbau und Patientengesundheit folgende Verfahren alternativ zur Verfügung:

- 1) Antikoagulation mit Heparin und anschließend Kumarinen
- 2) Kausaler Einsatz von Fibrinolytica (Thrombolyse)
- 3) Chirurgische Operation (Thrombektomie)
- 4) Bettruhe und Mobilisation mit Kompressionsverband, respektive ohne Immobilisation.

Einzelheiten sind bei [Ehringer, 1987] nachzulesen. Nur Methode 2 und 3 bieten die Gewähr dafür, daß eine restitutio ad integrum erzielt werden kann. Bei den beiden anderen Vorgehensweisen (1+4) besteht die Gefahr, daß die Venenklappen nicht intakt bleiben und so ein postthrombotisches Syndrom resultiert.

Zwischen den an sich gleichwertigen Methoden 2 und 3 müssen folgende Kontraindikationen in Betracht gezogen werden :

Absolute Kontraindikationen für Lysebehandlung :	Absolute Kontraindikationen für Thrombektomie :
progressives Tumorleiden vorausgegangene Operation i.m., i.a. Injektion (< 10 Tage) ZNS - OP, ZNS -Trauma Apoplexie hämorrhagische Diathese Magen-Duodenalulkus Schwangerschaft Nierensteine akute Pankreatitis	progressives Tumorleiden Thrombuslokalisation Gefahr lokaler Wundheilungsstörungen zu hohes Narkoserisiko Hypertonus
Relative Kontraindikationen für Lysebehandlung :	Relative Kontraindikationen für Thrombektomie :
Diabetes mellitus Alter des Patienten (> 70 Jahre) Alter und Lokalisation des Thrombus	Alter des Patienten Alter und Lokalisation des Thrombus Lungenembolie Endokarditis

Die Altersbestimmung der Thromben ist eine der zentralen Schwierigkeiten in der Therapie- wahl bei tiefer Venenthrombose. Nur noch frei bewegliche, nicht mit der Venenwand verwachsene Thromben können mittels Fogarty-Katheder oder Strepto-Urokinase beseitigt werden, ohne daß die Venenwand Schaden nimmt. Die Experten widersprechen sich allerdings in den gewünschten Reifestadien beträchtlich. Hier ist insbesondere zu berücksichtigen, daß z.Zt. präoperativ das Alter nur anhand von klinischen Parametern geschätzt wird.

Diese können anfänglich fehlen, was den Thrombus scheinbar verjüngt, oder permanent subklinisch bleiben, was eventuell die finale Lungenembolie als einziges klinisches Zeichen hervorbringt.

Die Spannbreite des Thrombusalters, das mit einer Lyse bzw. Operation therapierbar ist, reicht von 1-4 Tagen bis zu 14 Tagen, wenn allein oder vorwiegend die Beckeneta- ge betroffen ist und röntgenologisch wenig Kollateralen zu erkennen sind **[Stiegler, 1985]**.

Das „Alter“ ist ein Synonym, respektive ein Anhaltspunkt, für die in der Thrombose- Pathogenese erreichte Abwehrphase des Körpers als Antwort auf den Gefäßverschluß.

Folgende Phasen sind zu unterscheiden:

Frischer Gerinnungsthrombus

Thrombus in Organisation

Organisierter Thrombus

Kanalisierte Thrombus

2.2 Gewebecharakteristik von Venösen Thromben bei Ratten im Zeitverlauf

Leu **[Leu, 1973]** hat 1973 in seiner Arbeit eine Zusammenfassung der Altersbestimmung von arteriellen und venösen Thromben und Emboli geliefert.

Dabei unterscheidet er:

- SEHR FRISCHER THROMBUS (24 Stunden)
- FRISCHER THROMBUS (3 Tage)
- THROMBUS IN ORGANISATION (5 Tage)
- REIFER THROMBUS (7 Tage)
- RETRAHIERTER THROMBUS (9 Tage)
- PARTIELL oder TOTAL LYSIERTER THROMBUS (11 Tage)

Ad I.)

Histologisch sieht man eine Erstarrung der Blutsäule, die das Gefäßlumen vollständig ausfüllt. Lichtmikroskopisch sind die Erythrozyten allerdings nicht verklebt. Die einzelnen korpuskulären Blutbestandteile sind noch zu differenzieren, es gibt keine außergewöhnlichen Zellvermehrungen. Die Intima ist unverändert.

Ad II.)

Die frischen Thromben sind kompakt und enthalten reichlich Fibrin in lamellärer Anordnung. Dazwischen liegen Erythrozyten, spärliche Hämatoidinkristalle, zerfallene Leukozyten und peripher einige segmentkernige und mononukleäre Zellen. Die Leukozyten sind intakt. Als Besonderheit findet sich regelmäßig ein relativ breiter, blutgefüllter Sinus zwischen Thrombusoberfläche und Intima, denn die Thromben liegen meist nur an umschriebenen Stellen der Venenwand an.

Ad III.)

Der Thrombus in Organisation zeichnet sich durch den Überzug seiner freien Oberfläche mit Endothelien, dem Einsprossen von Fibroblasten und Angioblasten und dem Auftreten von Hämosiderin aus. Oft lassen sich Kapillaren von der Adventitia der V. jugularis durch die Media und die Anheftungsstellen des Thrombus an der Venenwand bis in den Thrombus hinein verfolgen. Die Monozytenkerne schwellen an und die Leukozyten werden pyknotisch.

Ad IV.)

Der reife Thrombus wird durch das Auftreten von kollagenen Fasern im Thrombus selbst und einer Fibrosierung der Gefäßwand charakterisiert. Die hyaline Umwandlung des Thrombus ist abgeschlossen. Diese amorphe Masse aus Fibrin, Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten reagiert nur an den Haftstellen mit dem Endothel, wo das Intimaendothel zerstört ist. Die Hälfte der Leukozyten befindet sich in Pyknose und die Monozytenkerne sind deutlich geschwollen.

Ad V.)

Anschließend preßt das fibröse Netzwerk das freie Wasser aus dem homogenisierten Thrombus, welcher so an Volumen verliert. Die bindegewebige Durchwachsung nimmt weiter zu, starke Pyknose und Karyolyse aller Leukozyten, Monozyten noch vorhanden.

Ad VI.)

Das mononukleäre Phagozyten System kann nun den verbliebenen Thrombusrest beseitigen. Je nach individueller Effizienz, findet man beim Wistar-Rattenstamm mitunter nur noch eine Fibrosierung der Gefäßwand, als Indiz für eine stattgefundene Thrombose, oder einen erst wenig tangierten Thrombus.

2.3 Venöse - Thrombose - Modelle

Pathognomonische Grundlage	Vorgehen	Anliegen	Referenz
STASE	Insertion einer massiven Rolle Ligation Vena cava inferior	Szintigraphische Diagnose v. TVT Untersuchung v. Thrombolytika Untersuchung von Heparin	[Rosebrough, 1985] [Loren, 1989] [Doutremepuich, 1983]
STASE + HYPERKOAGULABILITÄT	COLLENS Methode (zeitweise Isolation eines Insertion einer massiven Rolle + lokale Thrombin-Injektion) WESSLERS Methode (Systemische Injektion von Thromboplastin, mit anschließender Isolation des Venensegments)• Insertion einer massiven Rolle + lokale Injektion von Thrombin	Szintigraphische Diagnose + Untersuchung v. Thrombolytika Untersuchung von Heparin	[Collen, 1983] [Dol, 1990]
STASE + ENDOTHELLÄSION	Isolation eines venösen Segmentes bei mechanischer oder osmotischer Traumatisierung	Szintigraphische Diagnose v. TVT	[Moser, 1980]
ENDOTHELLÄSION	elektrisch, traumatisch, chemisch	Untersuchung von Antithrombotika	[Schumacher, 1989]. [Pescador, 1989]
STASE + ENDOTHELLÄSION +HYPERKOAGULABILITÄT	Venenumstülpung (Adventitia wird zum Endothel) bzw. Tourniquet an der Basis des Schenkels, bei Injektion von Thrombin und 66% Glukose in den Kalkaneus	Szintigraphische Diagnose v. TVT Modell für die TVT Untersuchung von Thrombolytika	[Knight, 1983] [Acland, 1973]. [Rosenberg, 1959] [Hayden, 1989] [Gottlob, 1954]

Tabelle 1: Übersicht über die z.Zt. gängigen Modelle der Induktion von venösen Thrombosen

Die tabellarische Literaturübersicht (Tab.1) soll zeigen, dass bis dato schon die verschiedensten Komponenten der Vischow´Trias (Stase, Hyperkoagulabilität, Verletzung des Gefäßes) in unterschiedlicher Kombination zur Simulation venösen Thrombose eingesetzt wurden.

Für Studien an Thromben außerhalb von Kernspintomographen, ist die elektrische Methode der Induktion eines Thrombus wie die Dissertation von Winfried Proksch [**Proksch, 1989**] und Klaus Erdmann zeigen, aufgrund ihrer guten Steuerbarkeit, Reproduzierbarkeit, Standardisierung und Lokalisationsmöglichkeit sachgerecht. Da Metallionen durch den Strom in Bewegung versetzt werden und auch das MRT-Bild beeinflussen, mußte in diesem Fall eine andere Methode gefunden werden (siehe Abschnitt 3.1, Abb. 1).

In der jüngeren Literatur [**Vorwerk, 1994**] wird die Laserthermische Venenobliteration propagiert. Im Gegensatz zur ursprünglichen Methode hat das auf diesem Wege gebildete Pseudokoagulum strukturell - wie histologische Untersuchungen zeigten - nichts mit dem plasmatischen Gerinnungsthrombus gemein.

Zentral findet man einen Verbrennungskern, um den sich Brandblasen traubenförmig anordnen. Die im folgendem beschriebene Collen´s Methode [**Collen, 1983**] imitiert die Pathogenese der Tiefen Beinvenenthrombose. Um nicht im Thrombusbereich die Haut perforieren zu müssen, gingen wir in einer Folgeuntersuchung beim Kaninchen mit einem Katheder über die Ohrvene ein und ersetzten die subtotale Stenose durch einen Histoacryl-Tropfen, zur Verhinderung der Embolisation [**Schmitz, 2001**].

2.4 Grundlagen der Magnet- Resonanz Tomographie (MRT)

Basis der NMR-Tomographie ist die Erscheinung der Kernspinresonanz. Seit 1946 ist sie durch nahezu synchrone Beschreibung der Forschergruppen um Bloch, Hansen und Packard [**Bloch, 1946**] sowie Purcell, Torrey und Pound [**Purcell, 1946**] ein Begriff. Anfänglich fand sie nur in der Physik, der Biologie und der analytischen Chemie hohes Interesse.

Erst mit der Entwicklung der Ortskodierung [**Lauterbur, 1989**] war die Voraussetzung für die Nutzung als bildgebende Methode in der medizinischen Diagnostik gegeben. Zuerst gelang 1977 die Darstellung eines Brustkorbes [**Damadian, 1977**], später standen und stehen vorallem die neurologischen (Kopf , Rückenmark) und orthopädischen Indikationen (Gelenke) im Vordergrund.

Eine nicht annäherungsweise detaillierte Darstellung dieser komplexen Methode würde den Rahmen dieser experimentellen Arbeit sprengen. - Daher verweise ich auf die Fachliteratur, insbesondere auf das Werk von David D. Stark [**Stark, 1999**].

2.5 Kontrastmittel in der MRT

Mit Einführung der MR-Technik nahm man an, aufgrund des im Vergleich zum Röntgen sehr hohen Weichteilkontrastes keiner Kontrastmittel (KM) zu bedürfen.

Diese Hoffnung hat sich jedoch als unbegründet erwiesen, da Gewebe in denen pathologische Prozesse ablaufen sich oft nicht in ihrer Relaxationszeit und damit ihrem Signalverhalten vom gesunden Gewebe unterscheiden.

Daher werden bei vielen Fragestellungen MRT-Kontrastmittel eingesetzt.

Entscheidend für die Differenzierung einer krankhaften Veränderung vom Unveränderten ist die unterschiedliche KM-Konzentration in beiden Geweben. Gegenwärtig werden in der diagnostischen Praxis hauptsächlich Kontrastmittel mit einer unspezifischen Verteilung verwendet, d.h. KM wie Gadolinium-DTPA (GdDTPA) die sich frei im gesamten Extrazellularraum verteilen.

Die wichtigsten Mechanismen für eine Differenzierung kranker von gesunden Geweben sind dabei im ZNS die Störung der Blut-Hirn-Schranke (d.h. Anreicherung durch eine Entzündung oder durch hirn fremdes Gewebe wie z.B. eine Metastase) oder Minderdurchblutung aufgrund der unterschiedlichen Vaskularisation (fehlende frühe KM-Anreicherung in nekrotischen Metastasen bei rascher KM-Gabe).

Durch den kontrastmittelbedingten größeren Kontrast können im Sinne einer Läsions-Detektion auch kleine Läsionen erkannt werden. Diagnosen werden so erst ermöglicht, beziehungsweise frühzeitiger gestellt.

Neben der Detektion von pathologischen Prozessen spielen KM in der MRT auch eine Rolle in der Gewebecharakterisierung, die eine differentialdiagnostische Einordnung des Prozesses oft mit hoher Wahrscheinlichkeit erlaubt.

Prinzipiell können KM einen positiven (Signalanstieg) und negativen Kontrast (Signalabfall) hervorrufen. Dieser Effekt ist oft abhängig von der Konzentration der KM. Auch die chemische Umgebung spielt eine wichtige Rolle. So sind zur Kontraststeigerung magnetisierbare Substanzen notwendig, die selber nicht signalgebend wirken, aber das Signalverhalten der sie umgebenden Protonen beeinflussen.

Bevor im Teil 2.7 auf die pharmakokinetischen Eigenschaften eingegangen wird, sollen im folgenden zunächst die physikalischen Grundlagen des Kontrasteffektes von KM dargelegt werden.

Physikalische Eigenschaften

Magnetische Suszeptibilität

Voraussetzung für einen Kontrasteffekt von KM ist eine „Interaktion“ der KM mit dem Magnetfeld. Diese „Interaktion“ ist stoffabhängig und wird magnetische Suszeptibilität genannt. Sie gibt an, in welchem Maße eine Substanz durch das äußere Magnetfeld beeinflussbar ist. Es sind vier verschiedene Formen von Magnetismus zu unterscheiden:

- ⇒ Diamagnetismus
- ⇒ Paramagnetismus
- ⇒ Ferromagnetismus
- ⇒ Superparamagnetismus.

Diamagnetismus

Diamagnetische Stoffe haben eine negative magnetische Suszeptibilität, sie werden von einem Magneten abgestoßen. Legt man ein äußeres Magnetfeld an, erzeugen die Atome diamagnetischer Stoffe durch Induktion ein atomares magnetisches Feld, dessen Magnetisierungsvektor dem des anderen Feldes entgegengesetzt ist. Ursache für dieses Phänomen ist die mehrheitlich vorhandene Paarung der Elektronen. Liegen jedoch einige ungepaarte Elektronen vor, so kommt es zu einer Überlagerung der diamagnetischen Eigenschaften.

Im Gegensatz zu den diamagnetischen Substanzen haben para-, ferro- und superparamagnetische Substanzen eine positive magnetische Suszeptibilität und werden von einem äußeren Magnetfeld angezogen. Diese Substanzen sind durch die vorherrschenden Effekte der ungepaarten Elektronen charakterisiert.

Paramagnetismus

Bei einer Reihe von Atomen entsteht ein magnetisches Moment durch die Kreisbewegung und die Eigenrotation der ungepaarten Elektronen. Wird ein äußeres Magnetfeld angelegt, so stellt sich der Magnetisierungs-Vektor parallel zum Vektor des äußeren Feldes. Das äußere Magnetfeld wird verstärkt. Die Magnetisierung nimmt linear mit der Stärke des angelegten Magnetfeldes zu. Stark paramagnetisch sind Atome mit unaufgefüllten inneren Elektronenschalen, wie die Elemente der Nebengruppen, die Lanthanide (Gd) und Actinoide, denn der Paramagnetismus entsteht durch die Elektronen der energetisch tiefliegenden Schalen.

Ferro- und Superparamagnetismus

In Atomen wie Eisen, Nickel und Kobalt bilden die magnetischen Momente ungepaarter Elektronen in einem Kristallgitter sogenannte Domänen, Gebiete gleicher Orientierung der magnetischen Momente.

Wenn ein äußeres Magnetfeld angelegt wird, kommt es durch die Orientierung der Domänen in gleicher Richtung zu einer makroskopischen Magnetisierung.

Diese Magnetisierung wird nach Abzug des äußeren Magnetfeldes wie bei einem Stabmagneten beibehalten, zeigt also ein „magnetisches Gedächtnis“ (Ferromagnetismus).

Die magnetische Suszeptibilität von ferromagnetischen wie auch der paramagnetischen Substanzen nimmt linear mit der Feldstärke zu, bis eine Sättigung erreicht ist.

Dies ist auch bei superparamagnetischen Substanzen der Fall.

Superparamagnetische Eigenschaften haben Metalloxide in Form sehr kleiner Partikel, die Magnetisierung verläuft wie die ferromagnetischer Substanzen, superparamagnetische Partikel behalten jedoch keine Restmagnetisierung nach Entfernen des äußeren Magnetfeldes, da die Partikel in einem flüssigen Medium bedingt durch die Brown'sche Molekularbewegung rasch ihre Orientierung verlieren und sich die schwachen Felder der einzelnen Partikel gegenseitig aufheben.

Als Kontrastmittel in der Kernspintomographie bieten sich Substanzen mit para- oder superparamagnetischen Eigenschaften an.

2.6 Signalbeeinflussungsmechanismen

Die T_1 - Relaxationszeit wird durch paramagnetische Substanzen verkürzt. Ursache dafür ist deren Struktur mit unvollständig aufgefüllten Schalen in ihrer Atomhülle. Diese ungepaarten Spins erzeugen ein magnetisches Moment indem sie die Energie von Gewebeprotonen aufnehmen, die sich in ihrer Umgebung befinden.

Besonders effiziente paramagnetische Kontrastmittel besitzen ihre Elektronenlücken auf tiefergelegenen Schalen, wie die Nebengruppenelemente Aktinoide (z.B. Berkelium, Californium und Einsteinium) und Lanthanoide (z.B. Lanthanum, Cerium, Praseodymium, Gadolinium, Dysprosium, Ytterbium und Lutetium). Paradebeispiel ist das dreiwertige Gadoliniumion (Gd^{3+}), sich im klinisch relevanten Dosisbereich, neben weniger paramagnetischen Ionen wie Chrom, Mangan und Kupfer, als potentes Kontrastmittel empfiehlt.

Im T_1 - gewichteten Bild führt eine solche Verkürzung der Relaxationszeit zu einem Signalanstieg (das Gewebe wird heller). Daher wurde auch der Ausdruck „positive KM“ (Hellmacher) geprägt.

Die T_2 - Relaxationszeit wird durch superparamagnetische Substanzen ebenfalls verkürzt. Ursache dafür ist deren stark ausgeprägtes magnetische Moment, welches in ihrer Umgebung lokale Magnetfeldinhomogenitäten erzeugt. Diese beschleunigen den Dephasierungsprozeß der Protonen, so daß deren T_2 -Zeit sinkt. Besonders effiziente superparamagnetische Kontrastmittel sind die kleinen partikulären Eisenoxide (Ferrite). Im T_2 - gewichteten Bild führt eine Verkürzung der Relaxationszeit zu einem Signalabfall (das Gewebe wird dunkler). Daher wurde auch der Ausdruck „negative KM“ (Schwarzmacher) geprägt.

2.7. Pharmakokinetik von Kontrastmitteln

Für den zielgerichteten Einsatz eines Kontrastmittels ist das Wissen um seine Verteilung im Körper wesentlich. Danach unterscheidet man zwischen unspezifischen und gewebespezifischen Substanzen. Erstere verteilen sich im gesamten Extrazellularraum, letztere werden nur in bestimmten Geweben angereichert.

Unspezifische Substanzen (extrazelluläre Verteilung)

Kontrastmittel dieser Gruppe verhalten sich aufgrund ihrer chemischen Struktur im Körper völlig inert. Das heißt, sie verteilen sich nach intravenöser Zufuhr im gesamten Extrazellularraum und werden fast ausschließlich renal ausgeschieden.

Ihre Wirkung kommt daher nur durch Perfusionsunterschiede und unterschiedlich große Extrazellularräume zustande. Beispiele für diese Stoffe sind die niedermolekularen Gadolinium-Verbindungen, wie Gd-DTPA [**Weinmann, 1984**], Gd-DOTA [**Materne, 2002**], **Gd-DTPA-BMA [Stafford-Johnson, 1998]**. Das toxische Gadolinium ist in diesen Komplexen, die im Überschuß vorliegen, so fest gebunden, daß diese Eigenschaft nicht zum Tragen kommt.

Einsatzgebiete

Von den obengenannten Gadoliniumverbindungen sind derzeit mehrere Formulierungen im klinischen Gebrauch, wie zum Beispiel Gd-DTPA (Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure, Magnevist[®] und Magnevist[®]-enteral-Konzentrat, Schering AG, Berlin) oder Gadodiamid (Omniscan[®], Nycomed, Oslo, Norwegen).

Indiziert sind diese Verbindungen, wenn sie intravenös angewandt werden (Magnevist[®], respective Omniscan[®]), bei krankhaften Vorgängen im Nervensystem (Zentrales Nervensystem und Rückenmark), die von einer Störung der Blut / Hirnschranke begleitet werden. Dargestellt werden insbesondere Tumoren, entzündliche Prozesse und Infarkte nach Ausprägung der Schrankenstörung. Die Blut / Hirnschranke ist in ödematösem Hirngewebe vergleichsweise intakt, so daß die Unterscheidung zu einer tumorösen Veränderung, welche Gd-DTPA interstitiell anreichert, möglich wird.

In T₁-gewichteten Sequenzen stellt sich dann nur der Tumor hell dar, während zuvor ohne Kontrastmittel kein Unterschied in der Signalintensität zwischen Hirnödem und Tumor zu verzeichnen war [**Schorner, 1984**], [**Runge, 1985**].

Auch die MR-Diagnostik des Abdomens und Beckens wird durch Kontrastmittel verbessert [**Hamm, 1990**]. Im Kleinen Becken ergeben sich Vorteile bei der Stadieneinteilung von Blasen Tumoren sowie bei der Diagnostik von Endometriumkarzinomen. Nach dynamischen Untersuchungen sind Aussagen zur Nierenfunktion zu treffen.

Spezifische Substanzen

Bei der Diagnose gestörter Funktionen sind die obigen (niedermolekularen unspezifischen) Kontrastmittel, trotz ihrer beschriebenen mannigfaltigen Nützlichkeit, aufgrund ähnlicher Perfusionsverhältnisse zwischen geschädigtem und gesundem Gewebe, in der Regel nicht vorteilhaft. Dieser diagnostischen Lücke kam man durch die Entwicklung organ- oder gewebespezifischer Kontrastmittel bei. Ihre Anreicherung in Zielorganen wird durch charakteristische chemisch-physikalische Eigenschaften erklärt. Einteilen kann man sie in nieder- und in makromolekulare (partikuläre) Substanzen.

Zu ersteren werden folgende Gadolinium- oder Mangan- haltigen Verbindungen gerechnet, die eine Affinität zu Hepatozyten besitzen : Gd-EOB-DTPA [**Bollow, 1997**], Gd-BOPTA [**Vogl, 1992**] und Mn-DPDP [**Hamm, 1992**].

Zu den partikulären Substanzen zählt man die Eisenoxid-Partikel, chemisch **Magnetite** genannt [**Saini, 1987**]. Im angloamerikanischen haben sich „**SPIO**“ (superparamagnetic iron oxide) und „**MION**“ (monocrystalline iron oxide nanoparticles) als Fachausdrücke etabliert.

Klinischer Einsatz

Momentaner Gebrauch niedermolekularer spezifischer Verbindungen:

Gd-EOB-DTPA und **Gd-BOPTA** besitzen unpolare Gruppen und werden aufgrund ihrer erhöhten Lipophilie von den Hepatozyten aufgenommen und biliär ausgeschieden. So lassen sich auf die ableitenden Harnwege mit diesen Substanzen gut darstellen. Falls, wie bei den Gadolinium-Verbindungen, eine renale Exkretionskomponente hinzukommt, sind auch die Niere und die ableitenden Harnwege kontrastreich darstellbar [**Vogl et al., 1992**].

Mangan-DPDP (Teslascan[®]) zeigt über seine bildbeeinflussenden Eigenschaften hinaus auch antioxidative, kardioprotektive Qualitäten [**Brurok, 1999**]. Eine Mischung aus Diagnostikum und Therapeutikum ist entstanden.

Die Schwellengröße erkennbarer Lebermetastasen konnte so auf 5 mm gesenkt werden. Hepatogene Tumoren wie hepatozelluläre Karzinome und fokalnoduläre Hyperplasien unterscheiden sich in ihrem Anreicherungsverhalten von Mn-DPDP allerdings nicht signifikant vom umgebenden Parenchym und können so dem direkten Nachweis entgehen. Dies kann man sich für die Differenzierung von Lebertumoren zu Nutzen machen [**Hamm et al., 1992**].

Eine als tumorspezifisch bezeichnete Kontrastmittelgruppe, die Porphyrine, haben sich trotz intensiver Bemühungen um die Optimierung der chemischen Strukturen und der Anwendungsweise unter anderem wegen ihrer begrenzten Verträglichkeit nicht durchgesetzt [Hindré et al.,1993].

2.8 Magnetite

Diese partikulären Substanzen kommen auch natürlich vor. (Allerdings ist das Gestein Magnetit wenn es makroskopisch sichtbar ist ferromagnetisch (Name!)). Sie wecken aufgrund ihrer komplexen Signalgebungseigenschaften (als superparamagnetische Teilchen), ihrer auch in geringsten Gewebekonzentrationen effizienten Kontrastierung und präsumtiven Verträglichkeit, großes Interesse. Gegenwärtig wird versucht über Veränderungen der Partikelgröße die angiographischen Vorzüge von DDM 43/34 über die Steigerung der T_1 -Relaxivität (durch Senkung der Partikelgröße) zu maximieren. Außerdem soll die Modifikationen des Coatings (statt herkömmlichen polymeren Beschichtungen wie Dextran, Carboxydextran, Polyethylenglykol, werden monomere Formen wie Zitat erprobt) eine Stabilisierung der kleinen Partikel bewirken und so die Halbwertszeit und/oder den Organotropismus beeinflussen. Auch zeitaufwendige angiographische MR-Untersuchungen, etwa des Herzens, werden so erstmals in hoher Qualität (hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis) möglich [Taupitz, 2002].

Ultrastruktureller chemischer Aufbau und daraus resultierende Eigenschaften

Strukturell handelt es sich um ein Magnetit mit der Formel $Fe^{3+}_2O_3 \cdot M^{2+}O$, dessen divalente Metallionen (M) die Ferro-Ionen (Fe^{II}) darstellen. Sie sind zu 19,9 % vorhanden. Der molekulare Aufbau „ (Fe_3O_4) “ ist mit der Stöchiometrie allerdings nicht faßbar. Gemäß Wiberg [Holleman, 1995] handelt es sich um eine Koordinationsstruktur vom inversen Spinelltypus. Während man anfänglich nur eine minimale Änderung der T_1 -Relaxivität bei starker T_2 -Relaxivitätsabnahme konstatieren konnte [Saini, 1987a; Saini, 1987b], ist heute bekannt, daß je kleiner die Partikel sind, umso mehr der T_1 -Effekt in den Vordergrund tritt [Chambon, 1993]. Dazu ist es allerdings nötig die Meßparameter so zu wählen, daß der T_2 - Effekt („das Dunkelmachen“) möglichst eliminiert wird.

Dieser nimmt mit der Abnahme des Gesamtdurchmessers der Partikel deutlich ab, während die T_1 -Relaxivität nahezu unbeeinflusst bleibt. Man wählt stark T_1 -gewichtete Techniken (s.u.)

und erhält somit eine Profilerweiterung von einem reinen T_2 - zu einem T_2 - und T_1 -Kontrastmittel, d. h. negatives und positives Kontrastmittel („Hellmacher“).

2.9 Kontrollierter Kontrastmitteleinsatz

Beim Einsatz von Partikeln in der Radiologie sind viele Variablen veränderbar. Je nach erstrebtem Ziel (Organ, Zelle) oder Zweck (Sichtbarmachung der pathologischen Anatomie, Funktionsprüfung...) sind zur gerichteten Darstellung ("Targeting"), Vermeidung von Unverträglichkeiten, Verminderung von Kosten für die Substanz, zur Effizienzsteigerung (Zeit) etc. die Parameter so zu modifizieren, daß die unveränderlichen Werte verstärkt oder gegebenenfalls kompensiert werden. Zu den letzteren gehören:

- Alter / Geschlecht des Patienten [**Schnorr, 2000**]
- Größe des darzustellenden Objektes
- Stärke des ankommenden Blutflusses [**Weissleder, 1992**]
- niedrige Dosierung des KMs zur Gewährleistung eines T_1 -Effektes [**Chambon, 1993**]
- Anzahl der spezifischen KM-Bindungsstellen
- Zur Verfügung stehender MR-Tomograph
- Vorhandene MR-Sequenzen

Variierbare Parameter beim Einsatz von SPIO :

Je nach Dosierung der SPIO zeigen sie eine mehr oder weniger große T_2 -Wirkung, d.h. die SPIO aufnehmenden Zellen sind in T_2 -gewichteten Sequenzen wenig signalintensiv (bzw. dunkel). Die gleichbleibend stark vorhandene signalintensive T_1 -Wirkung kann nur in T_1 -gewichteten Sequenzen, wie in dieser Arbeit, sichtbar gemacht werden. Bei Überdosierung der SPIO überwiegt der dunkelmachende T_2 - Effekt [**Weissleder, 1992, Oswald, 1997**] und das helle Signal der T_1 -Wirkung kann in T_2 - betonten Sequenzen nicht gesehen werden.

Erklärt wird der T_2 - Effekt auch über die Größe der KM –Partikel, die durch Aggregation vieler Partikel zunimmt. Die Partikelgröße entscheidet auch darüber, wie schnell das RES die SPIO aus dem Blutkompartiment entfernen kann. Auch der Austritt aus dem Blut ins Gewebe ist von der Größe abhängig [**Renkin, 1982**]. Magnetite werden nicht glomerulär filtriert, daher ist ihr Dispersionsgrad, d.h. ihre minimale Größe, nahezu unbeschränkt.

Winzige Eisenpartikel entgehen dem Eisenhauptspeicher in Knochenmark und Leber für unbestimmte Zeit.

Auch durch besondere Beschichtungen („Coating“) versucht man Zusammenballungen von SPIOs zu verzögern, um auch so ihre Blut-Halbwertszeit zu erhöhen.

Über Oberflächenvariation (Schutzkolloide, monoklonale Antikörper [Suwa, 1998], Ladung, Löslichkeit...) [Weissleder, 1992] sind langzirkulierende Bloodpool-Kontrastmittel entstanden, die auch zeitbeanspruchende funktionelle KM-Untersuchungen ermöglichen, bzw. den Zielort der Partikel determinieren. Die zeitliche Regulierung der KM-Gabe („Timing“) ist damit im kurzfristigen Bereich nahezu irrelevant geworden, wohingegen bei „target“-spezifischen Fragestellungen [Weissleder, 1991], wie bei der Tumordarstellung [Suwa, 1998] mittels SPIO/Antikörper-Komplexen und ebenso bei unspezifischen Immunansätzen [Schmitz, 2000] die Dauer der Aufnahme durch das Target, z.B. das RES [Patek, 1960] zu berücksichtigen ist. Dieser Vorgang hat sich in der Vergangenheit sowohl als positiv (Stimulierung des RES [Stuart, 1960]) als auch als negativ (Paralysierung des RES [Wiener, 1964]) beeinflussbar erwiesen. Daneben kann auch organspezifisch der Eisenstoffwechsel in der Leber dadurch gesteuert werden, daß man die Eisenpartikel entweder durch Kombination mit Asialoglycoprotein-Rezeptor-Antigenen in ihrer Affinität speziell zur Leber steigert und so ausschließliche Leberkontrastmittel schafft, oder im Gegenteil mit Asialoglycoprotein-Rezeptor-Antikörper die Aufnahme von Eisen durch die Leber erschwert und so die Blut-HWZ verlängert, so daß auch nicht so affine Gewebe genügend lange in Kontakt mit dem KM kommen können.

Die zur Verfügung stehende Bildgebungs-Hardware und –Software ist fundamental wichtig. Dabei kommt der Magnetfeldstärke [Caramella, 1996] zur Maximierung des T₂-Effektes große Bedeutung zu. Drei-Tesla-Tomographen werden demnächst viele Wünsche der Forschung verwirklichen helfen. Auch passende Meßsequenzen (scanning techniques) [Winter, 1994] sind in der Entwicklung.

Zeitlicher Ablauf der Phagozytose von Partikeln:

Die Aufnahme von dem Körper intravenös zugeführten Eisenpartikeln wird von den Zellen des RES in Abhängigkeit von dessen Verfassung bewerkstelligt. So ist bekannt, daß die Phagozytosegeschwindigkeit ein Anhaltspunkt für die Immunitätslage des Organismus darstellt. Mit zunehmendem Lebensalter verliert das MPS an Wirksamkeit.

Komplizierend kommt hinzu, daß auch das Geschlecht und die Rasse Einfluß auf den Phagozytoseprozeß nimmt.

Manche Spezies sind mit einem Überfluß an Makrophagen ausgestattet (wie Mensch, Schwein, Schaf), andere hingegen nicht (Kaninchen, Ratte, Maus) [Massmann, 1989]. Auch die Position in der Rangordnung ist zur Stärke der unspezifischen Immunabwehr korreliert [Taylor, 1975].

Bei verändertem Stoffwechsel von Katecholaminvorläufern in der Nebenniere bei Albinotieren ist die Makrophagenaktivität, ähnlich wie die territoriale Aggressionsbereitschaft der Tiere, eingeschränkt **[Riley, 1972]**.

Qualität und Quantität der Partikel haben für den Phagozytoseprozeß die größte Bedeutung. Aber auch die Rheologie des Blutes ist nicht zu vernachlässigen.

Stark durchblutete zentrale Organe wie Myokard, Leber, Niere und Gehirn sind dem Blut-KM zugänglicher als z.B. die Extremitäten.

Zur Verbesserung, d.h. Beschleunigung der KM-Aufnahme werden daher bei entlegenen Kontrastmittel-Zielpunkten („Targets“) Monoklonale Antikörper (MAB), welche mit SPIO konjugiert sind, eingesetzt. Dies hat z. B. die Tumordarstellung ermöglicht. Trotzdem benötigte Suwa 1998 noch 40 Stunden zur Darstellung von ösophagealen Schuppenzellkarzinomen **[Suwa, 1998]**.

In Geweben, welche im Zuge von Krankheitsgeschehen Eisen aufnehmen und zu diesem Zweck über spezielle Makrophagen verfügen, wie atherosklerotischen Plaques, ist trotz guter Perfusion und fast siebenmal höherer SPIO-Dosierung (200 μmol) eine Gabe der SPIO zwei Tage vor der MR-Untersuchung empfehlenswert **[Schmitz, 2000]**.