

2. Literaturübersicht

2.1. Tiermodell

2.1.1. WHHL-Kaninchen

Die Abkürzung WHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic) steht für hereditäres hyperlipidämisches Watanabe-Kaninchen. Bei diesen Kaninchen handelt es sich um eine spezielle Züchtung von Kaninchen, die als Tiermodell für die Atherosklerose dienen.

In den siebziger Jahren entdeckte der Forscher Yoshiro Watanabe durch Zufall, dass eines seiner Versuchskaninchen eine Hyperlipidämie aufwies. Ursache dafür war die Mutation eines einzigen Gens (Kondo, Watanabe 1975; Kita et al. 1982; Aliev et al. 1993; Hansen et al. 1994).

Durch Inzucht entstand aus diesem einzigen Mutanten eine Zuchtlinie von Kaninchen mit erblicher Hyperlipidämie. Die Art der Vererbung ist rezessiv. Den homozygoten Tieren fehlen LDL-Rezeptoren auf der Zellmembran. Als Folge haben diese Tiere einen extrem erhöhten Serumcholesterinspiegel, hauptsächlich bestehend aus LDL (low density lipoprotein) (Hansen et al. 1994), da dieses nicht in die Zellen aufgenommen werden kann. Dieses Lipoprotein enthält ca. 80% des Serumcholesterins.

Homozygote Tiere entwickeln bereits im jungen Alter spontan Atherosklerose, wobei die Morphologie der Läsionen denen der atherosklerotischen Läsionen des Menschen sehr stark ähnelt. Dagegen zeigen Läsionen von normalen Kaninchen, welche mit cholesterinreicher Nahrung gefüttert wurden, eine andere Plaquemorphologie, welche von des Menschen deutlich abweicht (Hansen et al. 1994). So entwickelte sich diese spezielle Zuchtlinie zu einem begehrten Forschungsobjekt, um Studien über den Lipidmetabolismus und die Atherosklerose durchzuführen.

Hansen et al. untersuchten 1994 38 homozygote und 34 heterozygote WHHL-Kaninchen und stellten fest, dass sich in den heterozygoten Tieren keine bemerkenswerte Atherosklerose entwickelte, während die homozygoten Tiere bereits in einem Alter von vier Monaten Plaques entwickelten. Mit 19 Monaten zeigten alle Tiere dieser Gruppe schwere Läsionen, wovon 64% durch Serumcholesterin und Alter erklärt werden konnten (Hansen et al. 1994).

Schon in den achtziger Jahren wurde das Fehlen der LDL-Rezeptoren in mehreren Veröffentlichungen beschrieben. Bilheimer et al. untersuchten 1982 eine Gruppe von WHHL-Kaninchen und Kontrolltieren, die hinsichtlich ihrer Abbaurate von LDL verglichen wurden. Als Kontrolltiere dienten ihnen so genannte Neuseelandkaninchen (New Zealand White).

Hierbei zeigte sich, dass die totale fraktionelle Abbaurate (engl. total fractional catabolic rate, FCR) von LDL im Neuseelandkaninchen 3,5fach höher ist als beim Watanabe-Kaninchen. 67% der FCR des LDL ist beim Neuseelandkaninchen auf rezeptorvermittelte Clearance zurückzuführen, 33% wurden auf rezeptorunabhängige Prozesse zurückgeführt.

Im Gegensatz dazu wurde praktisch das gesamte LDL im Plasma der WHHL-Kaninchen über rezeptorunabhängige Prozesse katabolisiert. Der Plasmaspiegel von LDL-Apoprotein (apo-LDL) lag beim WHHL um 17,5fach höher als beim normalen Kaninchen (Bilheimer et al. 1982). Der LDL-Cholesterinspiegel beim normalen Kaninchen lag bei etwa 17 mg/dl im Gegensatz zu 298 mg/dl beim Watanabe-Kaninchen.

Bilheimer et al. zeigten, dass die rezeptorunabhängigen Prozesse von der den LDL-Rezeptor betreffenden Mutation unbeeinflusst bleiben. Die Forschergruppe entdeckte auch, dass die WHHL eine 5,6fache Erhöhung der Synthese des apo-LDL zeigen (Bilheimer et al. 1982).

Die erhöhte Präsenz von LDL ist somit zum einen dadurch zu erklären, dass die WHHL aufgrund der fehlenden LDL-Rezeptoren eine abnormal langsame Abbaurate für dieses Lipoprotein aufweisen und es zum anderen zusätzlich zu einer verstärkten Umwandlung von VLDL (very low density lipoprotein) zu LDL kommt, was auf die ebenfalls beeinträchtigte Clearance von VLDL zurückzuführen ist (Kita et al. 1982). Die LDL-Rezeptormutation resultiert demnach in einer reduzierten FCR für apo-LDL, in einer erhöhten Rate der apo-LDL-Synthese und damit in einer erhöhten Plasmakonzentration von apo-LDL (Bilheimer et al. 1982).

Diese Kombination von Überproduktion und beeinträchtigter Plasmaclearance von LDL durch das Fehlen der LDL-Rezeptoren führt zu der beschriebenen massiven Erhöhung des Plasmaspiegels von LDL im homozygoten Watanabe-Kaninchen, die sich schon im jungen Alter in der Entwicklung einer spontanen Atherosklerose äußert.

2.2. Atherosklerose

2.2.1. Begriff der Atherosklerose

Atherosklerose ist der wichtigste Vertreter aus einer Gruppe von Arterienerkrankungen, die unter dem Oberbegriff der Arteriosklerose zusammengefasst werden.

Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Arterienwände. Der Begriff der Atherosklerose hat seinen Ursprung in den Wörtern „Athero/Atherom“ (Grützbeutel/Ansammlungen von breiartigem Fettmaterial) und „Sklerose“ (Vermehrung des Bindegewebes) (Pschyrembel 1997). Die WHO (World Health Organisation) definiert diese Gefäßerkrankung wie folgt:

„Die Atherosklerose ist eine variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe- und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.“

Die atherosklerotischen Läsionen finden sich prinzipiell in großen und mittelgroßen Arterien sowie in den Koronararterien. Die Krankheit kann ein ganzes Leben präsent sein und ist oft sehr lange klinisch unauffällig. Erst im fortgeschrittenen Stadium führt die Erkrankung durch einen totalen oder partiellen Gefäßverschluss zur Ischämie von Herz, Gehirn und Extremitäten und äußert sich so als Herz- oder Hirninfarkt.

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose ist eine hohe Plasmakonzentration an Cholesterin, besonders an LDL.

2.2.2. Pathogenese der Atherosklerose

Der grundlegende Mechanismus in der Entstehung der Atherosklerose ist die Ansammlung von aus dem Plasma stammenden Lipoproteinen in der Intima der Arterien, welche spezifische Zellreaktionen in Gang setzen, die die Entstehung der atherosklerotischen Läsionen einleiten (Stary et al. 1994). Die gleichen Lipoproteine finden sich zwar auch unter normalen Bedingungen in der Intima, allerdings in weitaus geringerer Konzentration. Welche Konzentrationen an Lipoproteinen letztendlich nötig sind, um Zellreaktionen auszulösen, ist nicht bekannt. Prinzipiell ist das arterielle Endothel für alle Plasmaproteine permeabel (Stary et al. 1992).

Der Gehalt an Lipoproteinen in der Intima, speziell im subendothelialen Raum, ist direkt proportional zur Lipoproteinkonzentration im Blut (Navab et al. 1995). Der Lipoproteinspiegel des Plasmas ist jedoch nicht der einzige Grund für die Anreicherung der Lipoproteine in den Arterienwänden. Regionen mit einer hohen Konzentration an Lipoproteinen sind meist besonderen mechanischen Kräften ausgesetzt (Stary et al. 1994). Oft kommt es an solchen Stellen zu einer längeren Verweildauer der atherogenen Plasmabestandteile, was wiederum zu einem höheren Influx in die Intima führt.

Lipoproteine werden in der Intima von Matrixkomponenten gespeichert und dann durch praktisch alle Zellen der Gefäßwand modifiziert. Auf diese Weise veränderte Lipoproteine können von Makrophagen über den Scavenger-Rezeptor auf der Makrophagenoberfläche aufgenommen werden. Auch glatte Muskelzellen sind in der Lage, solche Lipoproteine aufzunehmen.

In den Makrophagen werden diese oxidierten Fette meist aufgeschlossen, oft werden sie aber auch in unveränderter Form gespeichert (Stary et al. 1994), was letztendlich zu einer massiven Akkumulation von Cholesterin bzw. Cholesterinestern in der Läsion und speziell in den Makrophagen führt (Ross 1999). Durch die Oxidation und die Aufnahme der Fette in die Makrophagen entstehen aus den Makrophagen Schaumzellen (Ross 1999). Monozyten werden nun ihrerseits durch Chemotaxis von den oxidierten Fetten angezogen und wandern verstärkt in die Intima ein (Stary et al. 1994).

Eine entscheidende Rolle in der Atherogenese spielen somit die Lipide und hier speziell das LDL. Der größte Teil der in den Läsionen befindlichen Lipide besteht aus LDL des Plasmas. Diese gelangen über Rezeptoren des Endothels (Watanabe et al. 1994) sowie durch passive Migration in die Intima der Arterienwände. LDL reagiert dann unter anderem mit den Komponenten der subendothelialen Matrix, die aus einem komplexen Netz von Kollagenfasern und –fibrillen besteht (Navab et al. 1995) und zur Oxidation dieser Lipide fähig sind.

Die Fettoxidation in den LDL-Partikeln wird auch durch die Stoffwechselprodukte der umliegenden Zellen (Navab et al. 1995), sowie durch Makrophagen eingeleitet (Ross 1999). Oxidiertes LDL veranlasst die Endothelzellen unter anderem dazu, den koloniestimulierenden Faktor zu bilden (Navab et al. 1995), was die Umwandlung der Monozyten zu Makrophagen zusätzlich stimuliert. Diese Zellreaktionen in der Arterienwand führen zu einer chronischen Störung der Funktionalität des Endothels. Unter anderem führen sie zu dessen erhöhter Permeabilität, und begünstigen auch das vermehrte Anhaften von Leukozyten und Monozyten an das Endothel (Ross 1999).

Die Aufnahme der modifizierten LDL durch die Makrophagen ist jedoch auch ein wichtiger Prozess in dem Versuch, die zellschädigenden Effekte des modifizierten LDL auf glatte Muskelzellen und das Endothel zu minimieren. Antioxidantien wie Vitamin E können ebenfalls der Bildung freier Radikale durch modifiziertes LDL entgegenwirken (Nunes et al. 1997) und erhöhen auch die Resistenz des LDL gegenüber einer Oxidation.

Modifiziertes LDL wirkt nicht nur zellschädigend (Navab et al. 1996) und chemotaktisch auf weitere Monozyten, sondern kann z.B. die Genexpression für den koloniestimulierenden Faktor sowie für MCP-1 (engl. monocyte chemotactic protein) hochregulieren. So trägt das LDL dazu bei, die Entzündungsreaktion weiter auszudehnen und zu verstärken.

Entzündungsmediatoren wie der koloniestimulierende Faktor, der Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin 1 führen dann ihrerseits zu einer verstärkten Bindung von LDL an das Endothel und die glatten Muskelzellen (Ross 1999).

Eine fortschreitende Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen stimuliert die Entzündung weiterhin. Es entsteht eine chronische Entzündungsreaktion, die letztendlich zur Veränderung und Verdickung der Arterienwand führt. Zu Beginn der Entzündung wird die zunehmende Wanddicke noch durch eine schrittweise Dilatation der Arterienwand kompensiert, sodass das Lumen lange Zeit unverändert bleibt. Dieses Phänomen der Verdickung der Arterienwände und der daraufhin erfolgenden kompensatorischen Dilatation der Gefäßwand ohne Einengung des Lumen wird Remodeling genannt (Ross 1999).

Das Fortbestehen der Entzündung resultiert aus der weiter ansteigenden Zahl von Makrophagen und Lymphozyten, die aus dem Blut auswandern und sich in der Läsion vermehrt antreffen lassen. Durch Aktivierung dieser Zellen werden verschiedene Substanzen wie hydrolytische Enzyme, Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die wiederum zur weiteren Schädigung des Gewebes beitragen und auch zu fokalen Nekrosen führen (Ross 1999). Nekrotische Bereiche entstehen vor allem in der Tiefe der Läsionen, da mit zunehmender Schichtdicke auch der Stoffwechsel dieser Bezirke erheblich eingeschränkt wird.

Diese Vorgänge führen in ihrer Summe zur fortschreitenden Umstrukturierung und Vergrößerung der Läsion. Im finalen Stadium kann die Arterie dies nicht länger durch Dilatation kompensieren, die Läsion dringt in das Lumen vor und führt zu einer Veränderung des Blutstromes.

2.2.3. Klassifikation der Atherosklerose

Die AHA (American Heart Association) hat die verschiedenen Stadien der atherosklerotischen Plaques anhand ihrer charakteristischen Komponenten in sechs Läsionen unterteilt. Diese Definition basiert auf der histologischen und histochemischen Komposition der einzelnen Läsionen (Stary et al. 1992; Stary et al. 1994; Stary et al. 1995).

Tabelle 1

Einteilung der atherosklerotischen Läsionen anhand ihrer histologischen Merkmale durch die AHA.

Klassifikation der Läsion	Histologische Merkmale	Mechanismus	Klinische Relevanz
Frühläsionen			
Typ I (Initiale Läsion)	Erhöhte Anzahl an Makrophagen; erstes Auftreten von Schaumzellen	Lipidansammlung	keine Relevanz
Typ II (Fatty streak)	erste makroskopisch sichtbare Läsion; Schichten von Schaumzellen; Fettröpfchen auch in den glatten Muskelzellen	Lipidansammlung	keine Relevanz
Typ III (Intermediäre Läsion)	Eigenschaften wie bei Typ II, zusätzlich Tropfen extrazellulären Fettes	Lipidansammlung	keine Relevanz
Fortgeschrittene Läsionen			
Typ IV (Atherom)	Intimale Strukturveränderungen durch das Auftreten eines Fettsees (Lipid Core); Lumen selten beeinträchtigt	Lipidansammlung	Symptome möglich
Typ V	charakterisiert durch die Zunahme von Bindegewebe	Bildung von Kollagen und glatten Muskelzellen steigt	Symptome möglich
Typ Va (Fibroatherom)	Bindegewebe und Fettsee; (kann mehrschichtig sein)		
Typ Vb (kalzifiziertes Fibroatherom)	Der Fettsee, sowie andere Teile der Läsionen sind verkalkt		
Typ Vc	Wenig Lipide, kein Fettsee		
Typ VI (Komplizierte Läsion)	Typ V-Läsionen mit Thrombus, Fissur oder Hämorrhagie	Thrombose, Hämatom	Symptome vorhanden

2.2.4. Adaptive intimale Verdickung

Intimale Veränderungen in Form von Verdickungen finden sich auch in den Arterien gesunder Menschen (Stary et al. 1992). Diese Verdickungen stellen jedoch noch keinen pathologischen Prozess dar und sind daher von atherosklerotischen Läsionen zu trennen. Es handelt sich um physiologische Adaptionen, die meist hämodynamische Gründe haben.

Veränderungen der Pulsrate, des Blutdruckes, der Flussrate oder Widerstände in distalen Gefäßsegmenten oder den zu versorgenden Organen führen zu Veränderungen in der mechanischen Beanspruchung der Arterienwand.

Die Intima verdickt sich z.B. als Antwort auf reduzierte Scherkräfte, um den Lumendurchmesser zu reduzieren und somit die Flussgeschwindigkeit wieder zu erhöhen oder um die Arterienwand bei erhöhter Zugbelastung zu verstärken.

Entwickelt sich bei einem Menschen Atherosklerose, so bilden sich fortgeschrittene Läsionen meistens zuerst in Regionen mit adaptiven Verdickungen (Stary et al. 1992), was auf die ungünstigen mechanischen Gegebenheiten zurückzuführen ist.

Diese physiologischen intimalen Verdickungen unterscheiden sich jedoch deutlich von atherosklerotischen Plaques. Zwar ist die Anzahl der Makrophagen an diesen Stellen erhöht, die Intima besitzt aber noch ihre ursprüngliche Struktur.

2.2.5. Frühläsionen

Die Frühläsionen werden als Vorläufer der fortgeschrittenen Läsionen bezeichnet (Stary et al. 1994). Sie verursachen meist keine Einengung des Lumens, da die Gefäße bis zu einem begrenzten Grad zur kompensatorischen Erweiterung fähig sind. Erst wenn dieser Mechanismus erschöpft ist, kommt es zur Stenose.

Frühe Läsionen weisen auch nur selten und dann nur geringe Veränderungen der intimalen Strukturen auf, enthalten aber erhöhte Mengen von Lipoproteinen und Cholesterinestern, sowie eine gesteigerte Anzahl an Makrophagen und Monozyten (Stary et al. 1994).

Diese Vorläufer sind die Läsionen Typ I-III, die als aufeinander folgende Stadien in der Entwicklung der Atherosklerose entstehen.

Typ I Läsionen repräsentieren die anfänglichen Veränderungen, die durch eine Zunahme der Anzahl der Makrophagen und deren Aufnahme von Lipiden gekennzeichnet sind. Durch die weitere Aufnahme von Lipiden in die Läsion entsteht dann aufgrund einer Steigerung der

Schaumzellanzahl und durch das Auftreten von extrazellulären Fetttröpfchen der so genannte fatty streak (Läsion Typ II).

Diese beiden Läsionstypen werden häufig schon bei Kindern und Jugendlichen gefunden (Sary 1987; Sary et al. 1994; Ross 1999). Die intermediäre Läsion (Typ III) wird zu den Frühläsionen gezählt, gilt aber als morphologische Brücke zu den fortgeschrittenen Läsionen (Sary et al. 1994). Sie findet sich auch bei jungen Erwachsenen und entwickelt sich meist an Stellen mit adaptiver intimaler Verdickung.

Fortgeschrittene Läsionen können Symptome verursachen, ihre Vorläufer sind jedoch klinisch unauffällig. Darin liegt allerdings auch die Gefahr und die klinische Bedeutung dieser frühen Läsionen. Sie sind die stillen Vorläufer einer möglichen zukünftigen Krankheit. Präventive Untersuchungen und die rechtzeitige Diagnose dieser frühen Läsionen machen eine sinnvolle Therapie erst möglich.

2.2.6. Fortgeschrittene Läsionen

Atherosklerotische Läsionen werden als fortgeschritten eingestuft, wenn Ansammlungen von Lipiden und Zellen wie Makrophagen einhergehen mit struktureller Desorganisation, Reparatur und Verdickung der Intima sowie mit einer Deformation der Arterienwand, die häufig mit Komplikationen wie Fissuren, Hämatomen sowie Thrombose einhergehen (Sary et al. 1995). Diese Läsionen können das Lumen einengen und klinische Symptome hervorrufen, sie können aber auch lange klinisch unauffällig bleiben.

Die Typ IV Läsion wird auch als Atherom bezeichnet und ist durch einen Fettsee (Lipid core) in der Läsion gekennzeichnet. Dieser entsteht durch den kontinuierlichen Einstrom der Lipide aus dem Plasma und durch den Zusammenfluss der kleinen, isolierten Tropfen extrazellulären Fettes (Sary 1989), die die Typ III Läsion charakterisiert.

Die Arterienwand ist verdickt, das Lumen bleibt meist jedoch unverändert. Durch den Fettsee kommt es zu starken Veränderungen in der intimalen Architektur. Glatte Muskelzellen sowie die interzelluläre Matrix der tieferen Schichten der Intima werden allmählich durch Fettansammlungen ersetzt. Zwischen dem Fettsee und dem Endothel enthält die Intima Makrophagen und glatte Muskelzellen, aber auch Lymphozyten und viele Schaumzellen.

Steigt nun der Anteil an fibrösem Bindegewebe (hauptsächlich Kollagen) über dem Fettsee an, so spricht man von einer Typ V Läsion mit einer fibrösen Kappe (fibrous cap, Typ Va).

Die Typ V Läsionen variieren je nach ihrer Zellstruktur. Finden sich z.B. Verkalkungen in der Läsion, handelt es sich um den Typ Vb. Wird der Fettsee vollständig durch Bindegewebe ersetzt, so spricht man vom Typ Vc.

Diese Läsionen neigen dazu, das Gefäßlumen einzuengen und sind klinisch relevant. Von komplizierten Läsionen (Typ VI) spricht man, wenn es zu Rupturen oder Fissuren der Typ V Läsionen kommt.

Reißt die Oberfläche einer Typ V Läsion ein, wird dies Typ VIa genannt. Bilden sich Hämatome, bezeichnet man diese Läsion als VIb. Entwickelt sich darüber hinaus eine Thrombose an der Läsion, spricht man von Typ VIc.

Atheromatöse Läsionen (Typ IV und Va) sind besonders anfällig für Oberflächenrupturen. Reichen die Rupturen in die Tiefe des Plaque, kann es zur Freisetzung von Lipiden in das Gefäßsystem kommen.

Diese Rupturen entstehen z.B. durch mechanische Scherkräfte und durch das Freisetzen von toxischen Substanzen oder proteolytischen Enzymen (z.B. Kollagenase, Elastase) durch die Makrophagen in der Läsion.

Das wiederholte Auftreten von kleineren Hämatomen und Thromben an der Oberfläche des Plaque und deren Inkorporation verstärkt die Schwere der Läsion und führt zur Einengung des Lumens.

2.2.7. Diagnostische Möglichkeiten

Die Angiographie ist die übliche Methode zur Untersuchung des Gefäßlumens, sie ist allerdings nicht für die Früherkennung der Läsionen geeignet, da mit ihr nicht die Gefäßwand, sondern nur das Lumen als so genanntes „Luminogramm“ dargestellt werden kann (Stary et al. 1995).

Fortgeschrittene Plaques (Typ IV und V), die zu einer Stenose führen, können aufgefunden werden, während die Läsionen vom Typ I bis III sowie einige Typ IV-Läsionen unerkant bleiben.

Mit intravaskulärem Ultraschall ist es möglich, die Lumenkonturen und die Gefäßwand darzustellen. Atherome und selbst einfache Intimaverdickungen können diagnostiziert werden, allerdings beschränkt sich diese Untersuchungstechnik auf begrenzte Regionen des Gefäßsystems (Stary et al. 1995).

Die Magnetresonanzangiographie eignet sich besonders für die Untersuchung großer Gefäße wie beispielsweise der Aorta. Da sich dieses Verfahren besonders zur Darstellung von Weichteilgewebe eignet und ein nichtinvasives Verfahren darstellt, birgt sie ein großes Potential zur Frühdiagnostik der Atherosklerose durch die Möglichkeit zur ganzheitlichen Darstellung von Gefäßwandveränderungen und deren pathologischer Morphologie in sich (Herfkens et al. 1983; Gold 1993).

2.3. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt ein relativ junges, nichtinvasives bildgebendes Verfahren dar. Grundlegendes Prinzip der MRT ist die Kernspinresonanz, die im Jahr 1946 von Purcell und Bloch entdeckt wurde.

Seit den 80iger Jahren findet die MRT in der medizinischen Diagnostik zunehmend Verwendung. Sie besitzt gegenüber anderen bildgebenden Verfahren entscheidende Vorteile. So liegt der MRT keine ionisierende Strahlung zugrunde, wie dies z.B. in der Computertomographie der Fall ist. Die Magnetresonanztomographie ermöglicht eine präzise und reproduzierbare Darstellung von Weichteilgewebe und ist gerade für die Darstellung von Gefäßwand und -lumen geeignet. Durch die Wahl beliebig vieler Schnittebenen durch den Körper kann der Patient ganzheitlich untersucht werden.

Nachteile bestehen hauptsächlich durch die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte durch Atmung und Herzschlag. Verwendung finden zur Zeit meist Magnetfelder mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla. Tomographen mit einer höheren Feldstärke wie das 3 Tesla-MRT stellen eine Verbesserung der bisherigen Messbedingungen dar. Diese hohe Feldstärke ermöglicht eine besonders exakte Darstellung speziell der Gefäßwände bei einer hohen Ortsauflösung (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.1. Kernspin und MRT

Zur Bildgebung im MRT werden die Kerne der Wasserstoffatome verwendet. Wasserstoff gehört zu den am häufigsten vorkommenden Elementen im Organismus, welche als Kern ein einziges positiv geladenes Teilchen, das Proton, besitzen. Um das Proton kreist das negativ geladene Elektron der Hülle. Das Atom ist somit elektrisch neutral.

Eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen, also auch des Protons, ist die Eigenschaft des Spins. Dieser Kerndrehimpuls, der Kernspin, ist die Drehbewegung um die eigene Achse des Kernes. Diese Eigenrotation des Atomkernes, in diesem Fall des Protons, hat zwei Auswirkungen.

Da das Proton eine rotierende Masse m hat, besitzt es einen Drehimpuls M . Das bedeutet, dass das Proton die räumliche Lage der Rotationsachse beibehalten will. Es verhält sich wie ein Kreisel. Zusätzlich besitzt es ein magnetisches Moment B , da es eine rotierende elektrische Ladung ist. Es verhält sich wie ein kleiner Magnet und kann dementsprechend auch von Magnetfeldern beeinflusst werden. Der Kernspin ist immer gleich stark, er kann weder abgebremst noch beschleunigt werden (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.2. Das Proton im Magnetfeld

Die magnetischen Momente der Atomkerne sind in einem magnetfeldfreien Raum statistisch gesehen in alle Richtungen des Raumes verteilt. Sobald die Atomkerne in ein starkes magnetisches Feld gebracht werden, richtet dieses Magnetfeld die Rotationsachse der Spins entlang des Feldes aus.

Der Spin reagiert mit einer Ausweichbewegung, der Präzessionsbewegung, auf diese äußere Kraft. Die Kerne rotieren in einem konstanten Winkel in Richtung des Magnetfeldes.

Diese Präzessionsbewegung erfolgt mit einer bestimmten, charakteristischen Frequenz, die Larmor-Frequenz genannt wird. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und die Grundlage der MR-Bildgebung.

Die Ausrichtung der Spins parallel zum Magnetfeld erfolgt allmählich, indem sie Energie an die Umgebung abgeben. Während nun das Spin-System in einen stabilen Zustand gelangt, baut sich eine Längsmagnetisierung M_z in Richtung des angelegten Magnetfeldes B_0 auf (Abb. 1).

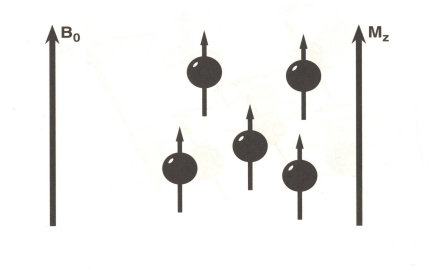


Abbildung 1

Entstehung der Längsmagnetisierung von Spins durch die Addition der Magnetvektoren der einzelnen Spins, die sich entlang eines äußeren Magnetfelds ausrichten (Köchli, Marincek 1994).

Die Spins richten sich „parallel“ in einer energetisch niedrigeren, also vorwiegend eingenommenen Stellung bzw. „antiparallel“ in einer energetisch höherwertigen Stellung zum äußeren Magnetfeld aus.

Wird nun in dieses stabile Spin-System kurzzeitig hochfrequente Energie in Form einer elektromagnetischen Welle mit der Larmor-Frequenz gebracht, kippen die Spins der Protonen und mit ihnen die Längsmagnetisierung aus ihrer parallelen Ausrichtung heraus in den höherenergetischen antiparallelen Zustand hinein (Abb. 2). Das Spin-System wird angeregt. Dieses Phänomen wird Resonanzbedingung genannt.

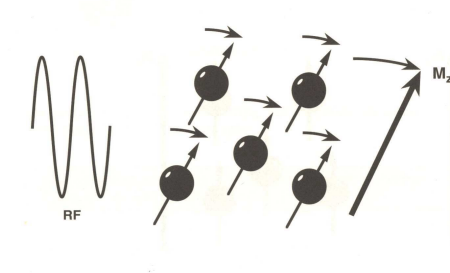


Abbildung 2

„Herauskippen“ der Spins und somit der Längsmagnetisierung M_z durch die Energiezufuhr in Form eines Radiofrequenzimpulses (RF) (Köchli, Marincek 1994).

Eine Auslenkung um genau 90° wird erreicht, wenn ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) der richtigen Leistung und Dauer angelegt wird, der 90° -Impuls. Alle Spins sowie die gesamte Magnetisierung werden um 90° ausgelenkt bzw. abgekippt. Da das Magnetfeld versucht, die Spins wieder in die Ausrichtung des Magnetfeldes zurückzukippen, beginnen sie, sich um die

Achse der Ausrichtung des Magnetfeldes zu drehen; das heißt, dass sie sich in der Ebene um diese Achse drehen. Mit ihnen dreht sich auch der magnetische Summenvektor.

Die Bewegung der Spins, sowohl zeitlich als auch örtlich, bei ihren Übergängen von dem einem in den anderen Energiezustand, und somit auch die Bewegung des Summenvektors, induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Larmor-Frequenz ist, das MR-Signal. Es wird mit Verstärkern und Computern für die Bildgebung weiterbearbeitet (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.3. Relaxation

Nach der Anregung durch einen HF-Impuls kreisen alle Spins und mit ihnen die gesamte Magnetisierung in einer Ebene. Diese Magnetisierung (der Gesamtvektor der einzelnen Magnetvektoren) wird nun transversale Magnetisierung genannt. In der Empfangsspule wird durch ihr Kreisen das MR-Signal erzeugt.

Zwei voneinander unabhängige Vorgänge bewirken, dass nach dem Abschalten des HF-Impulses die transversale Magnetisierung (und damit das MR-Signal) wieder abnimmt, indem die aufgenommene Energie abgegeben wird und der ursprüngliche stabile Ausgangszustand wieder erreicht wird: die Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation).

Als Relaxationszeiten werden die Zeitkonstanten bezeichnet, in denen die Wasserstoffprotonen ihren Gleichgewichtszustand wieder erreicht haben. T1- und T2-Relaxationen sind voneinander unabhängig, das bedeutet, dass sie gleichzeitig ablaufen. Allerdings zerfällt das MR-Signal aufgrund der T2-Relaxation bereits in den ersten 100-300 ms, bevor sich die Längsmagnetisierung aufgrund der T1-Relaxation überhaupt voll aufbauen konnte. Erst nachdem sie in ihren ursprünglichen Zustand zurückgekehrt sind, stehen die Protonen wieder für eine erneute Anregung zur Verfügung (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.3.1. Longitudinale Relaxation oder T1

Erreichen die Protonen ihren Gleichgewichtszustand wieder, indem sie ihre Energie an die Umgebung (an benachbarte Nichtwasserstoffatome) abgeben, wird dieses als Spin-Gitter-Wechselwirkung bezeichnet. Die angeregten Spins kippen mit der Zeit wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung entlang des äußeren Magnetfeldes zurück. Die transversale

Magnetisierung nimmt also langsam ab, das MR-Signal wird stetig kleiner. Stattdessen baut sich wieder die anfängliche Längsmagnetisierung auf.

Dies wird longitudinale Relaxation, T1-Relaxation oder Spin-Gitter-Wechselwirkung genannt.

Sie geht mit der Abgabe von Energie an die Umgebung, das so genannte Gitter, einher. Die Zeitkonstante dieses Vorganges, die angibt, wie schnell die Relaxation stattfindet, heißt T1, sie ist sowohl abhängig von der Stärke des Magnetfeldes als auch von der inneren Bewegung der Atome. Typische T1-Relaxationszeiten von Geweben liegen zwischen 100 und über 2000 ms (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.3.2. Transversale Relaxation oder T2

Erreichen die Protonen ihren Gleichgewichtszustand wieder, indem sie ihre Energie an benachbarte Wasserstoffatome abgeben, also untereinander austauschen, wird dieses als Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet.

Direkt nach dem Abschalten der Anregung präzessieren (drehen sich) alle Spins mit einer Phase von 0° , sie drehen sich synchron. Mit Phase wird ein Winkel benannt, den die Spins in der Ebene zueinander haben können. Dreht sich ein Spin Alpha um die Achse der longitudinalen Ausrichtung mit der gleichen Geschwindigkeit wie ein Spin Beta, der dem ersten Spin um eine Drehbewegung von 20° voraus ist, so hat Beta gegenüber Alpha eine Phase von $+20^\circ$.

Drehen sich nun alle Spins synchron mit einer Phase von 0° , wird dies Phasenkohärenz genannt. Es kann zu einem Verlust der Phasenkohärenz kommen, wenn die Spins sich nicht mehr synchron drehen. Anstatt sich zu addieren, heben sich nun die einzelnen Magnetvektoren auf, die transversale Magnetisierung und mit ihr das MR-Signal nehmen immer mehr ab, bis sie ganz verschwinden.

Die transversale Relaxation stellt somit das Verschwinden der transversalen Magnetisierung durch die so genannte Dephasierung der Spins dar. Hierbei kommt es allerdings nicht zum Energieverlust an die Umgebung, sondern zum Energieaustausch der Spins untereinander.

Als Gründe, die zur Dephasierung der Spins führen, kann zum einen der Energieaustausch der Spins untereinander durch schnell wechselnde lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund benachbarter Spins angeführt werden. Dies wird auch Spin-Spin-Wechselwirkung genannt und hat eine Zeitkonstante, die T2 genannt wird. Sie ist relativ unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Zum anderen kommt es technisch bedingt durch das MRT sowie

den Patienten darin zu Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes, die zeitlich konstant (also immer gleich stark) sind. Sie führen ebenfalls zu einer Dephasierung, das Signal zerfällt jedoch nicht mit der Zeitkonstante T2, sondern schneller mit der so genannten Zeitkonstante T2*. Es ist möglich, diese Inhomogenitäten mit 180°-Impulsen auszugleichen, was bei T2 nicht der Fall ist.

Die T2*-Relaxationszeit ist in der Regel kürzer als die T2-Relaxationszeit, durch spezielle Pulssequenzen (z.B. Spinechosequenzen) ist es jedoch möglich, die gewebetypische T2-Relaxationszeit zu bestimmen. Typische T2-Relaxationszeiten von Geweben liegen zwischen 10 und über 1000 ms. T2-Zeiten sind wesentlich kürzer als T1-Zeiten. (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.4. Bildkontrastdarstellung

Der Bildkontrast oder auch Signalintensität (SI) genannt, also die Helligkeit eines Gewebes im MR-Bild, wird durch die Protonendichte sowie durch die T1- und T2-Zeit bestimmt.

Da diese Parameter für verschiedene Gewebe zum Teil sehr stark variieren, können durch ihre unterschiedliche Betonung in einer Sequenz Bilder mit sehr verschiedenen Kontrasten zwischen den einzelnen Geweben entstehen. Dadurch ist es mit dem MRT alleine aufgrund der verschiedenen Eigenschaften der Gewebe bereits ohne Kontrastmittel möglich, sehr differenzierte Bilder unterschiedlichster Gewebe zu erstellen.

Das Maximum an Signal, welches von einem Gewebe abgegeben werden kann, wird durch die Anzahl der zur Anregung zur Verfügung stehenden Spins, also der Protonendichte limitiert. Wie rasch die Spins sich wieder in ihrem ursprünglichen Gleichgewicht befinden und dementsprechend wieder für eine neue Anregung zur Verfügung stehen, wird durch die T1-Zeit eines Gewebes bestimmt. Wird der Kontrast eines Bildes zum größten Teil durch die T1-Zeit bestimmt, entsteht ein „T1-gewichtetes“ Bild (T1w).

Die T2-Zeit ist dafür verantwortlich, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung wieder verschwindet. Wie der T1-Kontrast, kann auch der T2-Kontrast beliebig betont werden, es entsteht ein „T2-gewichtetes“ Bild (T2w). Werden die T1- und T2-Zeiten gering gehalten, wird dementsprechend die Protonendichte betont, es entsteht ein „dichtegewichtetes“ Bild (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.4.1. Repetitionszeit

Die Repetitionszeit (TR) ist die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht.

Eine einzige Schicht muss viele Male hintereinander angeregt und gemessen werden, damit ein MR-Bild entsteht. Hochfrequenzpulsfolgen, so genannte Pulssequenzen, werden eingestrahlt, um die Wasserstoffprotonen anzuregen. In bestimmten Abständen werden diese Pulse wiederholt, die Zeit, die zwischen zwei solchen Anregungen verstreicht, ist die genannte Repetitionszeit, die Pulswiederholzeit.

Der T1-Kontrast wird stark durch die Repetitionszeit beeinflusst. Durch eine unterschiedlich lang gewählte Repetitionszeit wird bestimmt, wie viel Zeit die Spins haben, um sich von der Anregung zu erholen, um also wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zu kippen. Wird die Zeit lang gewählt, kippen mehr Spins in die Ausgangsposition zurück, und umso mehr Längsmagnetisierung steht für die nächste Anregung zur Verfügung, was dann zu einem größeren Signal führt.

Eine kurze Repetitionszeit (unter 600 ms) führt zu einer starken T1-Gewichtung. Gewebe mit einer kurzen T1-Zeit erholen sich sehr schnell und geben somit nach einer erneuten Anregung auch wieder viel Signal, erscheinen daher im MR-Bild hell, während Gewebe mit einer langen T1-Zeit dunkel erscheinen, da sie sich kaum erholt haben und somit wenig Signal bei einer erneuten Anregung abgeben können. Bei einer langen Repetitionszeit (über 1500 ms) besitzen alle Gewebe wieder viel Längsmagnetisierung und geben somit alle viel Signal, die T1-Gewichtung ist also gering. Typische Repetitionszeiten für T2w-Aufnahmen liegen bei 2000-2800 ms.

Bei schnellen und ultraschnellen MR-Sequenzen mit sehr kurzen Repetitionszeiten kommt es zur Sättigung. Diese entsteht dadurch, dass bei den schnell hintereinander folgenden Pulssequenzen immer weniger Spins sich in ihre Gleichgewichtslage zu verbringen vermögen und sich immer weniger Längsmagnetisierung aufbaut. Das Signal nach einer erneuten Anregung wird dementsprechend immer geringer (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.4.2. Echozeit

Vor einer MR-Messung müssen die Spins wieder in Phase gebracht werden, damit das Signal, das gemessen werden soll, wiederhergestellt ist. Die Effekte der Dephasierung

müssen also rückgängig gemacht werden. In dem Moment, indem sich die Spins wieder in Phase befinden, das Signal folglich wieder hergestellt ist, spricht man von einem Echo.

Die Zeitspanne, die man nach einer Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt, ist die Echozeit (TE).

Der Einfluss von T2 auf den Bildkontrast wird vorwiegend durch die Echozeit bestimmt. Die Unterschiede in der Signalintensität sind noch klein, wenn die Messung kurz nach der Anregung durchgeführt, also eine kurze Echozeit (kleiner als 30 ms) gewählt wird, da sich alle Spins noch vorwiegend in Phase befinden und ein starkes Signal abgeben. Die Gewebe sind noch nicht relaxiert, die T2-Gewichtung dieses Bildes ist somit gering.

Wird dagegen eine längere Echozeit (über 60 ms) gewählt, so geben die verschiedenen Gewebe unterschiedlich starke Signale ab. Dies entsteht dadurch, dass Gewebe mit kurzem T2 zu diesem Zeitpunkt nur noch wenig Signal abgeben, da die Dephasierung der Spins schon eingesetzt hat. Sie erscheinen im MR-Bild dunkel. Gewebe mit langem T2 geben indessen noch viel Signal ab, da sich hier die Spins noch weitgehend in Phase befinden; sie erscheinen im Bild hell. Bei längerer TE ist somit die Differenzierung zwischen den Geweben deutlicher, das Bild ist T2-gewichtet.

Die Signalintensität wird also durch die Relaxationszeiten des Gewebes (T1 und T2) sowie die Protonendichte und durch die speziellen Messparameter (Pulswiederholzeit TR, Echozeit TE) bestimmt (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.4.3. Gewebe und ihre Signalintensität

Die Signalintensität richtet sich nach der Verwendung von T1- oder T2-gewichteten Meßsequenzen. Einige Beispiele sollen dies verdeutlichen.

Fett stellt sich sowohl im T1w-Bild wie auch im T2w-Bild hell dar. Wässrige Flüssigkeit stellt sich im T1w-Bild dunkel und im T2w-Bild hell dar. Muskel, Bindegewebe sowie die Kompakta des Knochens stellen sich bei beiden Gewichtungen jeweils dunkel dar. Entzündungen erscheinen im T1w-Bild dunkel und im T2w-Bild hell (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.4.4. Pulswinkel

Um der schon erwähnten Sättigung entgegenzuwirken, um also trotz sehr kurzer Repetitionszeit noch ausreichend Signal zu erhalten, kann ein reduzierter Pulswinkel („Flip

angle“) verwendet werden. Das führt dazu, dass die Spins nicht mehr um 90° , sondern z.B. nur um 30° ausgelenkt werden. Es entsteht dadurch insgesamt weniger Signal, da weniger Magnetisierung in die Ebene gelangt. Es verbleibt aber dafür genügend Magnetisierung für die nächste Anregung in der ursprünglichen Ausrichtung, der Richtung des Magnetfeldes. Über eine ganze Sequenz gesehen, erhält man also mehr Signal als bei einem Pulswinkel von 90° . Je kürzer die Repetitionszeit, desto kleiner muss also auch der Pulswinkel sein (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.5. Sequenzen

Um ein MR-Bild zu erstellen, wählt man verschiedene, exakt definierte Folgen von Hochfrequenzimpulsen, die Sequenzen. Modifikationen in der Art der Sequenzen verändern das MR-Bild und betonen jeweils unterschiedliche Aspekte. Eine MR-Sequenz besteht aus verschiedenen Schritten. Um eine Sequenz zu fahren, bedarf es zuerst der Anregung, dann der Phasencodierung, der Echoerzeugung und der Messung, die mit dem Empfang des Echos einhergeht.

Von klinischer Bedeutung sind vor allem die Spin-Echo- und die Gradientenecho-Sequenz, sowie die Inversion-Recovery-Sequenz. Bei allen handelt es sich um Pulssequenzen; sie können durch verschiedene Parameter beeinflusst werden (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.5.1. Spin-Echo-Sequenz

Bei der Spin-Echo-Sequenz (SE) erfolgt die Anregung immer mit Hilfe eines 90° -Impulses. Nach dem Ende der Anregung zerfällt die transversale Magnetisierung mit $T2^*$ durch die einsetzende Dephasierung. Nach der Hälfte der Echozeit ($TE/2$) wird ein 180° -Impuls gesendet. Dieser kehrt die „Reihenfolge“ der Spins um, was dazu führt, dass sich alle Spins am Ende der Echozeit wieder in Phase befinden, woraufhin es zum Echo kommt. So kann der Einfluss externer Magnetfeldinhomogenitäten ausgeschaltet werden, und das Signal zerfällt nur noch mit $T2$ anstatt mit $T2^*$.

Eine SE ergibt also eine gute Bildqualität, da sie relativ unempfindlich gegenüber statischer Feldinhomogenitäten ist. Andererseits verlängert sich so die Messzeit, was die Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten erhöht. Eine weitere Eigenschaft der Spin-Echo-Sequenz liegt im so genannten Outflow-Effekt. Er führt dazu, dass die Blutgefäße kein Signal abgeben, also schwarz erscheinen. Dies resultiert aus der relativ langen Echozeit.

Das Signal des Blutes geht vor der Messung verloren, da das Blut die untersuchte Schicht vorher verlässt (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.5.2. Gradientenecho-Sequenz

Bei der Gradientenecho-Sequenz (GE) wird nicht der HF-Impuls zur Erzeugung des Echos verwendet, es wird vielmehr nur mit Hilfe der Gradientenspulen durch eine Umkehr des Gradientenfeldes erzeugt. So ist kein 180° -Impuls notwendig, was sich zeitsparend auswirkt. Ein Vorteil dieser Sequenz ist darum seine größere Geschwindigkeit gegenüber der Spin-Echo-Sequenz. Das Gradientenecho ist folglich auch weniger anfällig für Bewegungsartefakte.

Zur Erzeugung des Echos werden die angeregten Spins durch An- und Abschalten des Frequenzgradienten mit umgekehrter Polarität erst de- und dann nach der Echozeit wieder rephasiert. Man verwendet bei dieser Sequenz kleinere Pulswinkel als 90° , um das Problem der Sättigung bei schnellen Sequenzen mit kurzer Repetitionszeit zu beheben. Allerdings ist die Bildqualität durch eine erhöhte Artefaktanfälligkeit insgesamt etwas schlechter als beim Spin-Echo, da das Signal mit $T2^*$ zerfällt.

Das Gradientenecho bietet sich daher besonders für die Untersuchung von dynamischen Prozessen, wie Kontrastmitteluntersuchungen an, ist also unter anderem für die MR-Angiographie geeignet. Auch macht man sich die Anfälligkeit dieser Sequenzen für Artefakte bei Kontrastmitteluntersuchungen mit USPIOs zunutze. Durch die $T2^*$ -Wichtung wird die Anfälligkeit für eisenhaltige Partikel erhöht, welche dann zu Suszeptibilitätsartefakten führen und so im MR-Bild nachweisbar sind.

Um die im Gewebe eingelagerten USPIOs herum, kommt es bei Gradientenecho-Sequenzen zu starken Änderungen des Magnetfeldes durch eine Dephasierung der Spins. Diese Magnetfeldänderungen bei einer $T2^*$ -gewichteten Sequenz führen zu teilweise sehr ausgeprägten Suszeptibilitätsartefakten. Diesen Effekt macht man sich besonders bei der Untersuchung mit USPIOs zunutze. Der Parameter, mit dem die Stärke der Suszeptibilität verändert werden kann, ist die Echozeit TE. Wird die Echozeit kurz gewählt, ist die Sensibilität der Sequenz für Suszeptibilitätsartefakte geringer. Eine längere Echozeit führt dagegen zu stärkeren Suszeptibilitäten. Allerdings erhöht sich dadurch nicht nur die vergrößerte Artefaktanfälligkeit um die USPIOs herum. Es kommt ebenso zu starken Suszeptibilitätsartefakten in allen anderen Gewebestrukturen, die besonders an den Übergängen der Gewebe zueinander entstehen. Die Echozeit muss daher so gewählt

werden, dass die Suszeptibilitätsartefakte der USPIOs gut sichtbar sind, die Suszeptibilitätsartefakte der anderen Gewebe jedoch gering gehalten werden. (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.3.5.3. Inversion-Recovery-Sequenz

Die Längsmagnetisierung wird bei der Inversion-Recovery-Methode (IR) durch einen 180°-Impuls (Inversionsimpuls) invertiert. Diesem folgt nach einer Inversionszeit T_I ein 90°-Impuls, der die schon wieder teilweise relaxierte Längsmagnetisierung in die Ebene umklappt. Nach der Hälfte der Echozeit ($TE/2$) wird erneut ein 180°-Impuls gesendet. Durch diesen zusätzlichen, rephasierenden 180°-Impuls wird ein Signal erzeugt, das dann für die Bildgebung verwendet wird.

Durch die ausgeprägte T1-Abhängigkeit eignet sich die IR-Methode für die Erstellung T1-gewichteter MRT-Bilder.

So werden Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen z.B. für die Untersuchungen mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln verwendet. Mit den für diese Studie verwendeten sogenannten Turbo-FLASH (Fast Low Angle Shot) Gradientenechos sind sehr kurze TR-Zeiten möglich, sodass viele Daten mit jedem Inversionsimpuls gesammelt werden können. Als Resultat solcher Sequenzen, die einen Inversionsimpuls gefolgt von einem niedrigen Pulswinkel verwenden, entstehen Bilder mit extrem hohem T1-Kontrast. Gewebe, welche Kontrastmittel enthalten, heben sich somit stark von den anderen Geweben ab, deren Signal mit diesen Sequenzen unterdrückt wird.

Für die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel wurden die Inversion-Recovery-Sequenzen so gewählt, dass der Kontrast zugunsten der Kontrastmittel stark verändert wurde. Da sich diese KM durch sehr kurze T1-Relaxationszeiten auszeichnen, sollte der Kontrast mit der verwendeten Sequenz so verändert werden, dass solche Gewebe mit sehr kurzem T1 hell und solche Gewebe mit längeren T1-Zeiten dunkel dargestellt wurden. Die Magnetisierung der Gewebe wurde während der Sequenz durch den Inversionsimpuls invertiert und strebte dann gegen die Gleichgewichtsmagnetisierung an. Das Bild wurde nun zu einem Zeitpunkt erstellt, an dem die Magnetisierung den Wert Null wieder erreicht hatte. Dadurch erschienen die Gewebe mit längeren T1-Zeiten dunkel, während die kontrastmittelhaltigen Gewebe durch ihre kurze T1-Zeit sehr schnell relaxierten und somit ein starkes Signal abgaben, welches sich im MRT-Bild hell darstellte. (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.4. Kontrastmittel

Der Verwendung von Kontrastmitteln kommt bei allen bildgebenden Verfahren eine große Bedeutung zu. Kontrastmittel sollen die Spezifität und Sensitivität der jeweiligen Methode erhöhen und so genauere Aussagen über Gewebestrukturen und Funktion der zu untersuchenden Organsysteme ermöglichen. Großen Einsatz finden die Kontrastmittel unter anderem für die Diagnostik von Tumoren, Entzündungen und degenerativen Prozessen.

MR-Kontrastmittel sind Pharmazeutika, durch die die Eigenschaften der Gewebe verändert und die Differenzen der Signalintensitäten verstärkt werden, so dass die Untersuchungsmöglichkeiten des MRT deutlich verbessert werden können.

MR-Kontrastmittel wirken direkt, indem sie die Protonendichte des Gewebes verändern oder indirekt, indem sie das lokale Magnetfeld und damit die T1- und/oder die T2-Zeiten verändern. Die magnetische Suszeptibilität beschreibt, in wieweit eine bestimmte Substanz für eine Magnetisierung in einem magnetischen Feld empfänglich ist. Sie ist also das Maß für die Magnetisierbarkeit dieser Substanz im Magnetfeld.

Man unterscheidet paramagnetische von superparamagnetischen und ferromagnetischen Kontrastmitteln. Diese drei Arten von Substanzen sind in freier Form toxische Metallionen, sie werden daher nur in Komplexen eingebunden angewendet.

Entsprechend ihrer pharmakologischen Eigenschaften unterscheidet man extrazelluläre von so genannten Bloodpool-Kontrastmitteln.

Extrazelluläre KM verteilen sich im extrazellulären Raum des Körpers, es handelt sich um niedermolekulare Verbindungen, die die meisten der klinisch verwendeten KM stellen. In dieser Kategorie sind besonders die seltenen Erden (Lanthanide) und die Übergangsmetalle von Bedeutung. Insbesondere sind aus der Gruppe der Lanthanide die Gadolinium-(III)-Komplexe Gd-DTPA (Magnevist®, Schering, Berlin, Deutschland) und Gd-DOTA (Dotarem®, Guerbet, Frankreich) zu nennen.

Bloodpool-KM sind zur Darstellung der Blutgefäße geeignet, da sie nicht bzw. nur sehr langsam durch die Gefäßwände gelangen und somit lange im intravasalen Raum verbleiben. Es handelt sich um höhermolekulare Verbindungen, wie Gd-Komplexe, die an Albumin oder Dextran gebunden werden; oder es werden ultrakleine Eisenoxidpartikel (USPIO) verwendet. Die Bloodpool-Kontrastmittel befinden sich noch in ihrer Versuchsphase und sind daher heute noch selten im klinischen Gebrauch (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.4.1. Paramagnetismus

Paramagnetische Kontrastmittel bestehen aus Atomen, die durch mindestens ein ungepaartes Elektronenorbital in ihren äußeren Elektronenschalen charakterisiert sind. Dadurch besitzen sie ein magnetisches Moment, welches umso größer ist, je mehr ungepaarte Elektronen eine Substanz aufweist. Die Atome dieser Substanz richten sich in einem magnetischen Feld entlang des Magnetfeldes aus. Es entsteht somit eine Magnetisierung, die sich additiv zu dem bereits bestehenden magnetischen Feld auswirkt. Das Magnetfeld wird hierdurch verstärkt. In der Umgebung solcher Kontrastmittel kommt es somit zu einer lokalen Erhöhung der Feldstärke.

Den angeregten Spins wird durch das Kontrastmittel schneller Energie entzogen, wodurch es zu einer Verkürzung der T1-Zeit kommt. Die Spins können sich schneller erholen, das Signal im MR-Bild nimmt daher zu. Aus dieser den paramagnetischen Verbindungen typischen T1-Verkürzung resultiert eine SI-Zunahme, die wiederum konzentrationsabhängig ist (Duroux 1995). Eine erhöhte SI führt zu erhöhten Bildkontrasten, woraus eine verbesserte diagnostische Bildinformation resultiert.

Viele Metallionen wie Fe^{2+} , Fe^{3+} und Gd^{3+} verhalten sich so. Paramagnetische Kontrastmittel werden als positive Kontrastmittel bezeichnet, da es in T1-gewichteten Bildern zu einer Aufhellung kommt. Zu ihnen zählen z.B. die meisten Gadoliniumverbindungen. Gadolinium gehört zu den seltenen Erden und hat auf Grund einer sehr hohen Zahl von 7 ungepaarten Elektronen einen ausgeprägten paramagnetischen Effekt. Da es ein giftiges Schwermetall ist, kann es nur mit Hilfe starker Komplexbildner eingesetzt werden, um die toxischen Effekte auf die Gewebe zu unterbinden (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

2.4.2. Ferromagnetismus

Ferromagnetische KM kommen bislang nicht zum klinischen Einsatz, da sie auch nach Entfernung aus dem magnetischen Feld eine Restmagnetisierung beibehalten und es zu Verträglichkeitsproblemen kommen kann. Das bekannteste KM dieser Art ist Eisen (Fe).

Die Atome dieser Substanzen besitzen durch ungepaarte Elektronenorbitale in den äußeren Elektronenschalen ein magnetisches Moment. Sie können auch ohne äußeres Magnetfeld in einer spezifischen Ausrichtung verbleiben, was bewirkt, dass sie selber als Magnet fungieren. Ferromagnetische KM werden als Multidomänenpartikel bezeichnet. Im

Organismus führen sie zu lokalen Feldinhomogenitäten und verkürzen somit die T2-Zeit. Da es durch ferromagnetische KM zu einer starken Signalabnahme kommt, werden sie auch als negative Kontrastmittel bezeichnet.

2.4.3. Superparamagnetismus

Wird die Größe der Multidomänenpartikel mit ferromagnetischen Eigenschaften verringert, erhält man Eindomänenpartikel mit superparamagnetischen Eigenschaften.

Ein Kontrastmittel wird als superparamagnetisch bezeichnet, wenn seine paramagnetischen Eigenschaften besonders deutlich ausgeprägt sind. Durch die Anordnung der paramagnetischen Ionen in einem Kristallgitter ergibt sich eine Vervielfachung des magnetischen Momentes. Die Magnetisierung von superparamagnetischen Verbindungen steigt mit wachsender Feldstärke an.

Die magnetische Suszeptibilität dieser Kontrastmittel entspricht also der von paramagnetischen Verbindungen, mit dem entscheidenden Unterschied, dass die induzierte Magnetisierung durch ein äußeres Magnetfeld bei den superparamagnetischen Verbindungen deutlich stärker ist.

Superparamagnetische wie auch die ferromagnetischen Kontrastmittel verkürzen die T2-Zeit, indem sie lokale Feldinhomogenitäten bewirken. Es kommt zu einer starken Abnahme des Signals (Duroux 1995). Eine zunehmende Kontrastmittelkonzentration bewirkt eine Reduktion des Signals bis hin zur völligen Signalauslöschung. Es handelt sich daher um negative Kontrastmittel. Im Gegensatz zu ferromagnetischen KM behalten die superparamagnetischen KM nach Entfernung des magnetischen Feldes keine Restmagnetisierung.

Die Substanzen werden vom Retikuloendotheliale System (RES) aufgenommen, wodurch eine Unterscheidung zwischen gesundem und pathologischem Gewebe möglich ist, da Tumore z.B. kein RES enthalten und somit in ihrer Signalintensität unverändert bleiben (Duroux 1995).

Kleine Metalloxide haben superparamagnetische Eigenschaften. Die größte Bedeutung kommt hier den Eisenoxidpartikeln zu. Erste auf dem Markt befindliche superparamagnetische KM sind das seit 1996 erhältliche Endorem® (AMI 25, Guerbet, Frankreich) und das seit 2001 verfügbare Resovist® (Schering, Berlin, Deutschland).

2.4.4. USPIO (DDM 43/34)

Man unterscheidet größere (SPIO) von kleineren (USPIO) Eisenoxidpartikeln mit superparamagnetischen Eigenschaften. Diese Art der KM weist einen speziellen hydrodynamischen Durchmesser auf, welcher sich auf das biologische Verhalten der Substanz auswirkt. Größere Partikel besitzen eine höhere T₂-Relaxivität sowie eine kürzere Plasmahalbwertszeit als die ultrakleinen Partikel. USPIO wird daher aufgrund seiner längeren Plasmahalbwertszeit besonders für Gefäßdarstellungen verwendet, während SPIO besonders in der Leberdiagnostik Anwendung finden.

Die Eisenoxidpartikel werden mit Hüllpolymeren versehen, die eine antitoxische Wirkung sowie einen stabilisierenden Effekt besitzen. Es werden hierfür hauptsächlich Dextrane verwendet.

Dem MPS (Mononukleäres Phagozytosesystem) kommt hier eine entscheidene Bedeutung zu, da die Eisenoxidpartikel eine Affinität zu den Zellen des MPS haben und von diesen aufgenommen und zu spezifischen Stellen des Organismus transportiert werden, wo sie dann ihren Kontrastmitteleffekt entfalten.

Eisenoxidpartikel werden somit mit Hilfe von Makrophagen in entzündliche Prozesse eingelagert und sind daher in der Lage, diese entzündlichen Prozesse sichtbar zu machen, indem es um die Eisenoxidpartikel herum zu Signalauslösungen im MRT kommt. Diese Eigenschaft soll genutzt werden, um entzündliche atherosklerotische Plaques aufzufinden. Durch die erhöhte endotheliale Permeabilität und den hohen Makrophagengehalt der entzündlichen atherosklerotischen Plaques reichert sich das USPIO besonders in Plaques mit diesen Kriterien an. USPIO ist also geeignet, um entzündliche und somit auch frühere Stadien der Plaques für das MRT sichtbar zu machen (Köchli, Marincek 1994; Reiser, Semmler 2002).

Für die vorliegende Eisenstudie wurde das Kontrastmittel DDM 43/34 (Schering AG, Berlin, Deutschland) verwendet. Es handelt sich hierbei um ein experimentelles Kontrastmittel, das aus Carboxydextran-umhüllten ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln mit 1000 mmol Fe/L besteht. Der durchschnittliche Durchmesser der Partikel liegt bei 25 nm. Bei 0.47 Tesla betrug die T₁- und die T₂-Relaxivität in Wasser (37°C) 39,0 und 65,6 L/mmol · sec⁻¹.

Bei Ratten beträgt die mittlere Letaldosis von DDM 43/34 35 mmol/kg/KG und die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt bei 56 ±17 Minuten. Bei Kaninchen wird die Plasmahalbwertszeit auf ca. 6 Stunden geschätzt (Schmitz et al. 2000).

2.4.5. Gadofluorine M

Gadofluorine M (Schering, Berlin, Deutschland) gehört zu den paramagnetischen Kontrastmitteln. Es bewirkt eine Verkürzung der T1-Zeit, sodass es in T1-gewichteten Bildern zu einer Aufhellung der entsprechenden Areale kommt. Gadoliniumverstärkte MR-Untersuchungen erbringen eine hohe räumliche Auflösung, hohe Signal-zu-Rausch-Verhältnisse und geringe Artefakte.

Bei diesem Kontrastmittel handelt es sich um ein makrozyklisches Gadoliniumchelat mit einer perfluorierten Seitenkette, welche zur Ausbildung von Micellen in wässriger Lösung führt. Es ist ein amphiphiler Gadolinium-Komplex mit einer relativen Molekülmasse von ungefähr 1,530 g/mol. Die Testsubstanz hat eine Konzentration von 250 mmol Gd/L (Patentanmeldung DE 10040381). Die Herstellung des KM erfolgt durch das Anfügen einer perfluorierten Seitenkette an ein Gadolinium enthaltendes makrozyklisches Chelat. Der Komplex enthält ebenfalls einen Zuckerrest, welcher die hydrophilen Eigenschaften des Komplexes erhöht.

Die T1- und die T2-Relaxivität in Wasser (40 °C) bei 0,47 T (Minispec PC 20, Bruker, Rheinstetten, Deutschland) betragen 16 und 20 L/mmol · sec⁻¹ sowie bei 40 °C in Plasma 16 bzw. 21 L/mmol · sec⁻¹. In Blut (37°C) bei 1.5 T (Allegra; Siemens, Erlangen, Deutschland) betrug die T1-Relaxivität 17 L/mmol · sec⁻¹ und die T2-Relaxivität 27 L/mmol · sec⁻¹ (Misselwitz et al. 2004).

Die Toxizität von Gadofluorine M wurde von Misselwitz et al. an Mäusen getestet. Nach intravenöser Injektion wurde das meiste der verabreichten Dosis nach 7 Tagen vom Körper eliminiert. Ein Drittel wurde über glomeruläre Filtration, zwei Drittel über die Fäzes ausgeschieden. Die letale Dosis lag bei ca. 5 mmol/kg (Misselwitz et al. 2004).

2.4.6. Magnevist®

Gd-DTPA (Gadopentetsäure) zählt zu den extrazellulären paramagnetischen Kontrastmitteln. Der entstehende Bildeffekt ist dem der jodhaltigen Röntgenkontrastmittel ähnlich.

Magnevist® (Schering, Berlin, Deutschland) erhielt seine Zulassung für die kraniale und spinale MRT als erstes paramagnetisches extrazelluläres Kontrastmittel 1988. Es handelt sich um eine niedermolekulare lineare Verbindung mit ausgeprägter Hydrophilie (Reiser, Semmler 2002).

Nach intravenöser Applikation bewirkt Gd-DTPA eine Verkürzung der T1-Zeit (Duroux 1995). Es kommt hierbei zu einer konzentrationsabhängigen SI-Zunahme durch die Gewebepfusion des KM. Es wird hauptsächlich zum Tumornachweis bei einem Verdacht auf Geschwülste der Hirn- bzw. Rückenmarkshäute, bei infiltrativen Tumoren und Metastasen und bei Bandscheibenvorfällen, sowie zur besseren Unterscheidung von bösartigen und gutartigen Tumoren verwendet, da das Tumorinterstitium für Gadoliniumchelate frei zugänglich ist (Vogl et al. 1994).

In der Regel wird eine Dosis von 0,1 mmol/kg verabreicht, was 0,2 ml/kg entspricht. In einigen Fällen kann die Dosierung auch auf 0,6 ml/kg angehoben werden.

Gd-DTPA führt zunächst zu einem schnellen Anstieg des Plasmaspiegels, verteilt sich sodann rasch im intravasalen Raum und diffundiert unmittelbar in den extrazellulären Raum, was wieder zu einer schnellen Abnahme der Plasmakonzentration und somit zu einer schnellen Verringerung der intravasalen Signalintensität innerhalb kürzester Zeit nach Injektion führt (Vogl et al. 1994). Daher ist es für eine Verwendung als Blood-pool-Kontrastmittel nicht geeignet.

Innerhalb von 24 h wird Gd-DTPA über die Nieren vollständig ausgeschieden, die Halbwertszeit liegt etwa bei 90 min (Vogl et al. 1994; Reiser, Semmler 2002).

Ein Milliliter wässrige Injektionslösung Magnevist® enthält als arzneilich wirksame Bestandteile 0,469 g Gadopentetsäure sowie Dimegluminsalz entsprechend 78,63 mg Gadolinium (Gebrauchsinformation Magnevist®, Schering).

2.5. Pathohistologie und Anatomie

2.5.1. Aufbau der Arterienwand

Die dreischichtige Wand der Arterien setzt sich aus einer Tunica intima (Intima), einer Tunica media (Media) und einer Tunica adventitia (Adventitia) zusammen.

Die Intima besteht aus dem Endothel, einem plattenförmigen einschichtigen Epithel, und dem dünnen, bindegewebigen Stratum subendotheliale mit einzelnen glatten Muskelzellen, sowie aus der Membrana elastica interna.

Die Media setzt sich aus vielen Schichten ringförmig angeordneter glatter Muskelzellen zusammen, zwischen denen viele kollagene und elastische Fasern sowie Proteoglykane

liegen. Eine Membrana elastica externa ist häufig nur schwach ausgebildet und stellt die Trennlinie zur äußersten Schicht, der Adventitia dar. Diese besteht aus einer Schicht elastischer und kollagener Faserbündel, die nach außen in lockeres Bindegewebe übergeht und die Verankerung des Gefäßes sicherstellt.

Man unterscheidet Arterien vom „muskulären Typ“ von denen vom „elastischen“ Typ. Arterien vom „muskulären Typ“ besitzen eine muskelreiche Media (periphere Arterien).

Vorherrschender Bestandteil der Media der Arterien vom „elastischen“ Typ sind elastische Fasern. Zu diesem Typ zählen die herznahen Gefäße wie die Aorta und die Pulmonalarterien (Leonhardt 1990; Weyrauch 1998; Welsch 2003).

2.5.2. Anatomie von Herz und Aorta beim Kaninchen

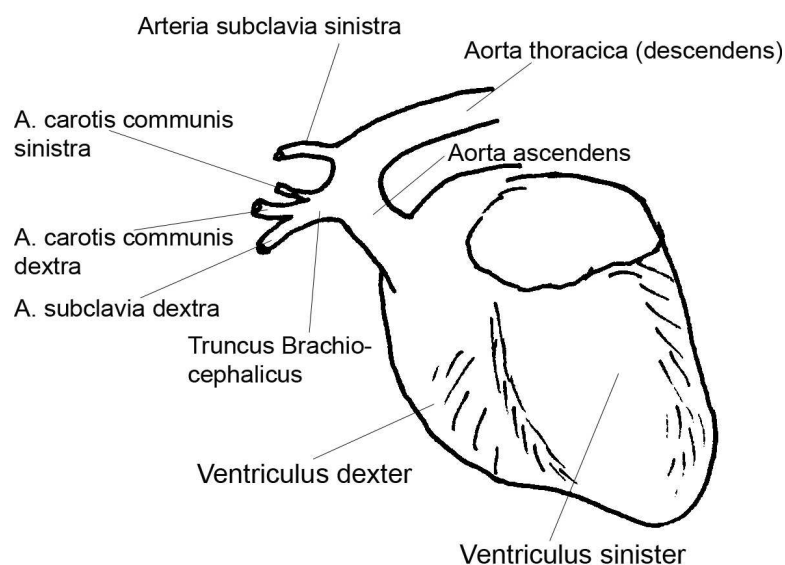


Abbildung 3

Das Kaninchenherz mit seiner arteriellen Gefäßaufzweigung (Barone 1973).