

# 1 Einleitung

Im Bereich der nicht-invasiven medizinischen Diagnostik, insbesondere zur Früherkennung von Tumoren und zur Abschätzung oder Verfolgung von möglichen Therapieerfolgen dieser entarteten Gewebeformen, ist die Kenntnis zweier besonders sensibel reagierender physikalischer Größen notwendig. Zum einen bedarf es der exakten Bestimmung der Permeabilität der pathologischen Kapillarwände und zum anderen der des Diffusionsverhaltens von magnetischen Kontrastmittelmolekülen möglichst vorwählbarer Teilchengröße. Beide Größen müssen mit möglichst hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung gemessen werden können. Während die erste Forderung durch Einsatz der Kernspinnresonanztomographie mit einer Auflösung von typisch  $(0,2 \times 0,2 \times 2) \text{ mm}^3$  erfüllbar ist, ist die Erfüllung der zweiten Forderung bislang weder üblich noch kommerziell verwirklicht – die Implementierung einer dynamischen Meßsequenz mit ausreichender zeitlicher Auflösung ist ein Teil der vorliegenden experimentellen Arbeit. Die Entwicklung eines Modells, womit durch physikalische Parameter Aussagen über die Benignität und Malignität<sup>1</sup> gewonnen werden, ergibt eine weitere Aufgabe. Die Einbettung dieser Arbeit in die Aktivitäten einer Neuroradiologischen Abteilung eines Klinikums war frühzeitig als notwendig erkannt und konnte durch Zusammenarbeit sowohl mit den betreffenden Kollegen des Universitätsklinikums Charité als auch des Universitätsklinikums Benjamin Franklin verwirklicht werden. Die Gegenüberstellung der physikalischen Meßergebnisse mit den pathologischen Befunden – hier insbesondere Gefäßdurchmesser und deren Verteilung – gestattet die kritische Prüfung, vor allem aber die Weiterentwicklung von Modellansätzen; diese Form der Beschreibung stellt einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit dar.

Die jährliche Strahlenexposition für Einwohner eines industrialisierten Landes beträgt ungefähr 4 mSv; davon sind etwa 50 % auf die medizinische Röntgendiagnostik zurückzuführen. Insbesondere die computertomographischen Untersuchungen machen ca. 60 % der gesamten medizinischen Strahlenbelastung aus. Um die jährliche Strahlenexposition zu senken, muß die Weiterentwicklung von Methoden alternativ zur Computertomographie wie zum Beispiel die Magnetresonanztomographie (MRT) gefördert werden. Obwohl gerade die MRT die oben angegebene hohe Ortsauflösung besitzt, steht sie (außer beim Einsatz von Oberflächenspulen) der Röntgencomputertomographie auf diesem Gebiet nach. Die

---

<sup>1</sup> Malignität (engl. malignancy: Bösartigkeit) Bösartigkeit besonders eines Tumors; im weiteren Sinne auch von Krankheiten

Entwicklung neuer Hardwarekomponenten, insbesondere die der Gradientenfeldsysteme und neuer Meßsequenzen wird in absehbarer Zeit diesen Nachteil beheben können.

Bislang war aber im Gebiet der Tumorbildgebung die konventionelle MRT deshalb noch nicht zufriedenstellend, weil sie kaum Aussagen über die genaue Größe und Vaskularisation<sup>2</sup> des Tumors zuläßt.

Wünschenswert wäre vor allem eine genauere Darstellung der räumlichen Verteilung der Gefäße innerhalb des Tumors und eine Differenzierung zwischen erhöhter Tumorkvaskularisation und gesteigerter Gefäßpermeabilität. Besonders die Kenntnis der letztgenannten Größe würde ein *in vivo* Tumorgrading<sup>3</sup>, d.h. eine international zu verabredende Einstufung nach Entwicklung und Bösartigkeit möglich machen. Darüber hinaus könnte eine Visualisierung der die Vaskularisation beschreibenden Parameter sowohl eine bessere Biopsieplanung<sup>4</sup> ermöglichen als auch künftig vielleicht sogar eine Alternative zur Biopsie selbst darstellen. Nicht zuletzt könnte eine solche Visualisierung des Verhaltens der Tumorangiogenese<sup>5</sup> nach therapeutischen Maßnahmen die Beurteilung eines Therapieerfolgs deutlich verbessern. Bisher erlaubt die konventionelle MR-Bildgebung ausschließlich die ungefähre Beurteilung der Tumormorphologie. Aufgrund von neuen qualitativen und quantitativen Möglichkeiten der MR-Bildgebung scheint eine Visualisierung der Vaskularisation speziell bei der Bildgebung von Gliomen<sup>6</sup> eine Spezifizierung dieser Tumoren möglich zu machen. Insbesondere die Weiterentwicklung schneller bildgebender Sequenzen, wie z.B. Echo Planar Imaging (EPI), Fast Low Angle Shot (FLASH), Ultrafast Fluid Attenuated Inversion Recovery (U-FLAIR) zur Perfusionsbildgebung<sup>7</sup> (1), (2) aber auch die Anwendung von verschiedenen MR-Kontrastmitteln unterschiedlicher Molekularmassen und unterschiedlicher Kontrastverhalten erlauben die zusätzliche Charakterisierung der Funktionalität. Hauptsächlich werden ungepaarte Elektronen in inneren Schalen enthaltende Gadoliniumverbindungen benutzt, aber auch Eisenoxide finden zur Verkürzung der das Gewebe charakterisierenden Relaxationszeiten in der Leberdarstellung Verwendung.

---

<sup>2</sup> Vaskularisation: (lat. vasculum: kleines Gefäß) Gefäßbildung, Gefäßversorgung, Neubildung von Gefäßen

<sup>3</sup> Grading: (engl. to grade: einteilen) Bezeichnung für histopathologische Differenzierung maligner Tumoren nach den Richtlinien der WHO (World Health Organization)

<sup>4</sup> Biopsie: (engl. biopsy) Entnahme einer Gewebeprobe am Lebenden durch Punktion mit einer Hohlnadel, unter Anwendung spezieller Instrumente (Zangen, Bürsten, Schlingen o. a.)

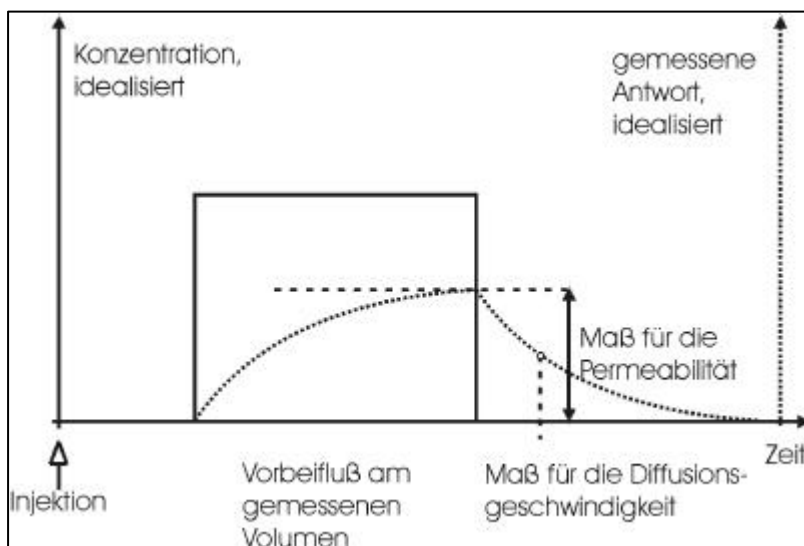
<sup>5</sup> Angiogenese: (griech. αγγειον (angeion): Gefäß, γενεσις (genesis): Entstehung) Neuentstehung von Blutgefäßen

<sup>6</sup> Gliom: (engl. glioma) Sammelbezeichnung für alle von der Stützsubstanz des Nervengewebes ausgehenden Geschwülsten; vor allem im Gehirn lokalisiert; Tumoren des zentralen Nervensystems unterschiedlicher Differenzierung

<sup>7</sup> Perfusion: (lat. perfundere: durchströmen) Durchströmung des Körpers oder einzelner Organe mit Flüssigkeit (Blut o. a.)

Die beiden wichtigsten Techniken zur Messung der Perfusion sind die magnetische Markierung, das sogenannte Spin Labeling, und die zeitliche Erfassung der Signalintensität während der als Bolus<sup>8</sup> applizierten Kontrastmittelgabe (Bolustrack-Verfahren).

Abbildung 1.1 idealisiert die applizierte Form der Kontrastmittelkonzentration des Bolus (durchgezogene Kurve) und der zu erwartenden gemessenen Antwort (gestrichelte Kurve) in einem Blutgefäß. Die Höhe der Antwortfunktion ist ein Maß für die Permeabilität und zeigt an, wieviel Kontrastmittel schon vorher aus dem Gefäß extravasiert ist. Die Form der Antwortfunktion beschreibt die Diffusion: zuerst strömen in das betrachtete Volumen mehr Kontrastmittelteilchen hinein als hinaus und die Kontrastmittelteilchendichte steigt demnach an. Am Maximum ist schließlich der Einstrom gleich dem Ausstrom und folglich fließen mehr Kontrastmittelteilchen aus dem Volumen heraus als hinein und die Teilchendichte nimmt ab. Die Stärke des Anstiegs bzw. die des Abfalls ist abhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit der Teilchen (3).



**Abb. 1.1** Idealisierte Vorstellung der zeitlichen Darstellung der applizierten Kontrastmittelkonzentration (durchgezogene Linie) und der gemessenen Antwort (gestrichelte Linie) und deren Interpretation.

Zahlreiche MR-Untersuchungen an Tumoren zeigen Möglichkeiten auf, das regionale Tumorblutvolumen und die regionale Tumorgefäßpermeabilität zu bestimmen (4), (5), (6), (7). Diese Bestimmung der Permeabilität und des Blutvolumens beruht auf zugrunde gelegten unterschiedlichen pharmakokinetischen<sup>9</sup> Modellen. Mit Hilfe solcher Modelle ist es möglich, für jeden Tumor sogenannte Parameterbilder (engl.: maps), d.h. eine pixelweise Berechnung der genannten Parameter, zu erstellen. Diese können die Tumorerogenität differenzierter erfassen und sind diagnostisch aussagekräftiger im Gegensatz zu den herkömmlichen Prä- und Postkontrastmittelaufnahmen. So bedeutet beispielsweise eine Anreicherung im

<sup>8</sup> Bolus: (griech. βολος; Bolus) intravenöse Schnellinjektion

<sup>9</sup> Pharmakokinetik: (engl. pharmacokinetics) Teilgebiet der Pharmakologie; untersucht den Einfluß von Arzneistoffen auf den Organismus und befaßt sich unter Erstellung pharmakokinetischer Modelle am intakten Organismus mit der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Substanzen

Postkontrastbild entweder, daß in diesem Bereich eine erhöhte Vaskularisation vorherrschen kann oder daß zusätzlich eine erhöhte Permeabilität infolge einer gestörten Blut-Hirn-Schranke<sup>10</sup> (BHS) der Blutgefäße in diesem Areal vorliegen kann. Es ist jedoch durch eine dynamische Bildgebung möglich, zwischen diesen unterschiedlichen Ursachen zu differenzieren. Dies ist mit anderen Worten die Forderung nach Implementierung einer zeitaufgelösten Messung zusätzlich zur gegebenen Ortsauflösung. In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt werden, daß das zerebrale Blutvolumen (CBV) eng mit dem Grad der Malignisierung der Tumoren korreliert, daß aber der Parameter Gefäßpermeabilität daneben nicht vernachlässigt werden kann (6), (8).

Weiterhin wurde gezeigt, daß Gadoliniumanreicherung nach kurzen Zeiten in dynamischen MRT-Untersuchungen mit der Gefäßdichte in Tumoren korreliert. Allerdings ist die Verwendung von Gd-DTPA (Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure, Magnevist®, Schering AG, Berlin) bei Tumoren mit gestörter Blut-Hirn-Schranke problematisch, da Gd-DTPA ein relativ niedrigmolekulares Kontrastmittel (~0,5 kD) ist und schon während des ersten Bolusdurchgangs den Gefäßraum verläßt, so daß bereits die ersten Bilder nach Kontrastmittelbolusgabe Mischbilder aus vaskulärer und interstitieller Anreicherung sind. Dieser Effekt wird in der Literatur als „First Pass Effekt“ bezeichnet und führt bei vielen pharmakokinetischen Modellen zu einer Berechnung von zu hohen CBV-Werten. Neue Möglichkeiten in diesem Zusammenhang bieten langzirkulierende makromolekulare Kontrastmittel, die eine einfache Differenzierung des intravaskulären gegenüber des interstitiellen Kompartiments erlauben, weil ihre Extravasationsgeschwindigkeit deutlich langsamer, verglichen mit dem üblich benutzten Kontrastmittel Gd-DTPA, ist. Pharmakologisch handelt es sich um Verbindungen aus Makromolekülen (z.B. Albumin, Dextran, Polylysine) und einer unterschiedlichen Anzahl von Gd-Konjugaten. Solche Kontrastmittel wurden bisher nur an experimentellen Tumoren angewendet oder befinden sich in der vorklinischen Phase. Die Anwendung des Bolustrack-Verfahrens in Verbindung mit Makromolekülen als Kontrastmittel soll eine differenzierte Darstellung der Tumolvaskularisation auch bei Tumoren mit gestörter BHS (z.B. malignen Gliomen) erlauben, d.h. bei Vorliegen einer Permeabilität.

Aufgrund der bislang unausgereiften Anwendbarkeit bei einer Reihe von unterschiedlichen pharmakokinetischen Modellen hat die oben dargestellte Methode noch keinen Eingang in die

---

<sup>10</sup> Blut-Hirn-Schranke: selektiv durchlässige Schranke zwischen Blut und Hirnsubstanz, durch die der Stoffaustausch mit dem ZNS einer aktiven Kontrolle unterliegt; als morphologisches Substrat werden Kapillarendothel und perivaskuläre Gliastrukturen angesehen. Schutzeinrichtung, die schädliche Stoffe von den Nervenzellen abhält; erhöhte Durchlässigkeit durch Bakterientoxine, Fieber, Hypoxie (Sauerstoffunterversorgung) sowie im Bereich mancher Hirntumoren

medizinische Praxis gefunden. Die Modelle variieren von Einkompartimentmodellen bis hin zu Mehrkompartimentmodellen (vaskuläres Kompartiment, interstitielles Kompartiment, zelluläres Kompartiment,...) und bleiben meist nur qualitativ in dem Sinne, daß die gemessenen Parameter nur relative Werte darstellen.

Die vorliegende Arbeit soll daher auch verschiedene pharmakokinetische Modelle an einem experimentellen Tumormodell für Ratten mit der Verwendung von verschiedenen Kontrastmitteln kombinieren und weiterentwickeln. Diesbezüglich sollen zu optimierende Meßsequenzen dazu dienen, die Parameter der Gliomvaskularisation *in vivo* zu quantifizieren. Um die errechneten Daten schließlich zu verifizieren, wird ein neuer aufwendiger aber quantitativer Satz von histologischen<sup>11</sup> Befunden zum Vergleich herangezogen.

---

<sup>11</sup> Histologie: (engl. histology) Lehre von den Geweben des Körpers