

4 Methoden zum Bolustrack-Verfahren

Als Perfusion wird der Blutfluß durch das Kapillarnetz im Gewebe (Mikrozirkulation) bezeichnet. Anwendungsmöglichkeiten der Perfusionsmessungen stellen vor allem die präoperative Artdiagnostik von Tumoren, das histologische Grading von Tumoren und das Therapiemonitoring dar.

Zur Messung des Blutflusses mit der MRT gibt es fünf Möglichkeiten, wovon zwei invasiv und drei nicht-invasiv sind:

1. Die Injektion von MR-Indikatoren (invasiv): nicht-körper eigene Isotope mit einem Kernspin ungleich Null werden intravenös appliziert. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß die Konzentration dieser Substanzen im Gewebe direkt proportional zur meßbaren Spindichte des verwendeten Isotops ist. Nachteilig hingegen wirkt sich das geringe Signal/Rausch-Verhältnis aus und die daraus resultierende geringe räumliche Auflösung (typischerweise $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$). Die Ursache hierfür ist die aufgrund der Toxizität relativ niedrige *in vivo* einsetzbare Konzentration dieser Substanzen.
2. Die Pseudo Diffusion (nicht invasiv) (30), (31).
3. Der BOLD-Kontrast (= **B**lood **O**xxygenation **L**evel **D**ependent contrast, nicht-invasiv) (32), (33), (34).
4. Die magnetische Markierung (spin labeling, nicht-invasiv): ASL (**A**rterial **S**pin **L**abeling): Sättigung bzw. Inversion der arteriellen Zufuhr und TSL (**T**issue **S**pin **L**abeling): Sättigung bzw. Inversion des zu detektierenden Gewebes und Detektion der in die Beobachtungsschicht einfließenden, nicht gesättigten bzw. invertierten Spins (35), (36), (37), (38).
5. Die Bolus-Track-Methode (schnelle Injektion von Kontrastmitteln, invasiv): schon eine geringe Dosis bewirkt eine meßbare Änderung der kernmagnetischen Relaxationszeiten T_1 und T_2^* . Einen weiteren Vorteil stellt das hohe Signal/Rausch-Verhältnis und die dementsprechend hohe Ortsauflösung dar. Nachteilig ist der komplexe Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Änderung der Relaxationszeiten.

Im folgenden sollen die dem Bolus-Track-Verfahren zugrunde liegenden Modelle erläutert werden.

4.1 Blutflußphysiologie

Die wichtigste Methode zur Messung der Perfusion beruht auf der Verabreichung von Tracern. Ein Tracer ist eine Substanz, deren Bewegung gleich oder ähnlich der Bewegung von Blut ist und die eine beobachtbare physikalische Eigenschaft aufweist, wodurch sie eindeutig identifiziert werden kann und quantitative Konzentrationsmessungen möglich sind. Die schon in Kapitel 1 erwähnte idealisierte Vorstellung muß selbstverständlich korrigiert werden: außer daß die Injektion keine Rechteckverteilung vorgibt, muß eine Aufweitung des Bolus durch die nicht laminaren Strömungsverhältnisse in den Kapillaren und der Zusammenstrom aus nicht gleichlangen Kapillaren berücksichtigt werden. Die hierauf beruhende asymmetrische Verbreiterung des Kontrastmittelkonzentrationsbolus durch die Kapillaren $C_k(t)$ im Vergleich zur Konzentration in den Arterien $C_a(t)$ wurde bereits 1983 an dynamischen Computertomographieuntersuchungen erkannt und schematisch dargestellt (39). In dem ersten idealisierten Fall wirkt das blutdurchströmte Gewebe bei Applikation eines deltaförmigen Bolus (arterieller Input) eines frei diffusiblen Kontrastmittels in den arteriellen Zweig als ein Kompartiment, welches eine Durchmischung des Kontrastmittels mit dem Blut verursacht (siehe Abbildung 4.1). Die gemessene Kontrastmittelkonzentration im venösen System in Abhängigkeit der Zeit beschreibt einen einfachen exponentiellen Abfall.

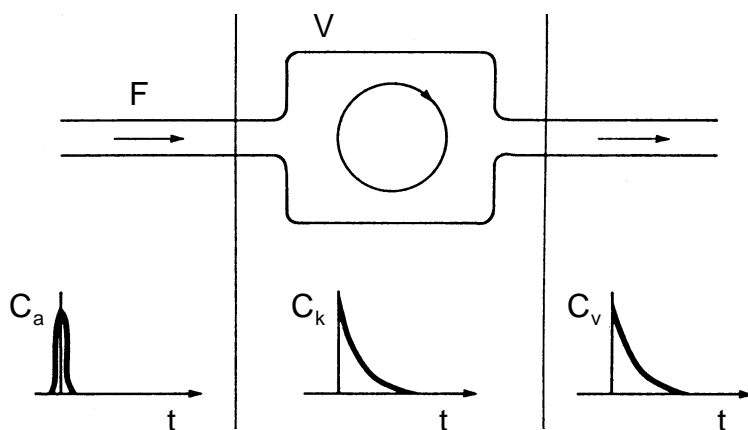


Abb. 4.1 Schematisiertes Modell der Passage einer deltaförmigen arteriellen Bolusinjektion eines frei diffusiblen Kontrastmittels durch Gewebe. Für einen Fluß F in einem Volumen V , in dem eine Durchmischung des Kontrastmittels mit dem Blut stattfindet, wird die kapillare Antwort durch eine einfach abfallende exponentielle Funktion beschrieben. C_a ist die Konzentration des Kontrastmittels in den Arterien, C_k und C_v die der Kapillaren bzw. die der Venen (39).

In einem zweiten idealisierten Fall sei das Gewebe aus einer Reihe von Schläuchen gleicher Länge aufgebaut. Bei laminarer Strömung beschreibt die im venösen System gemessene Kontrastmittel-Zeit-Funktion eine quadratische Funktion kleiner Halbwertsbreite. Existieren aber verschiedene Längen dieser Schläuche, wird die Kurve deutlich breiter (siehe Abbildung 4.2).

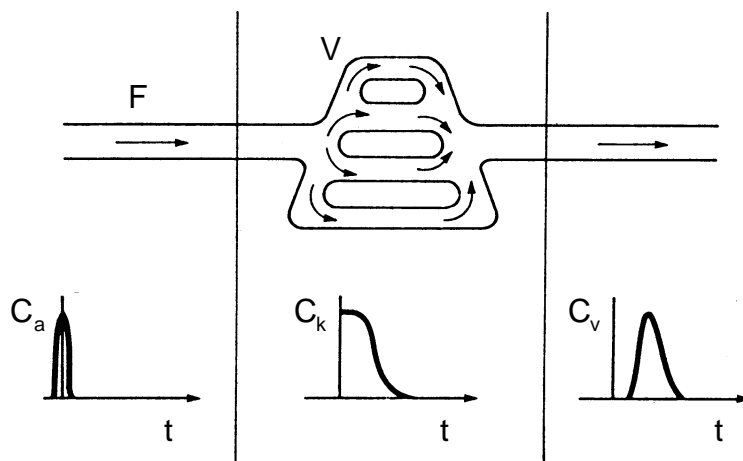


Abb. 42 Schematisiertes Modell der Passage einer deltaförmigen arteriellen Bolusinjektion eines intravasalen Kontrastmittels durch Gewebe. Der Bolus passiert die Kapillaren wie ein Plug. Wären die Kapillaren gleich lang, implizierte der Bolus eine quadratische Impulsantwort (39).

Handelt es sich um eine venöse Bolusinjektion, ist diese als eine Serie von unmittelbaren arteriellen Inputfunktionen zu betrachten. Die resultierende kapillare Konzentration wird durch die Überlagerung einer Serie von Impulsantworten, kombiniert aus beiden Modellen, beschrieben (siehe Abbildung 4.3). Hierbei bleibt die Auswirkung einer eventuellen Permeabilität der Blutgefäße unberücksichtigt.

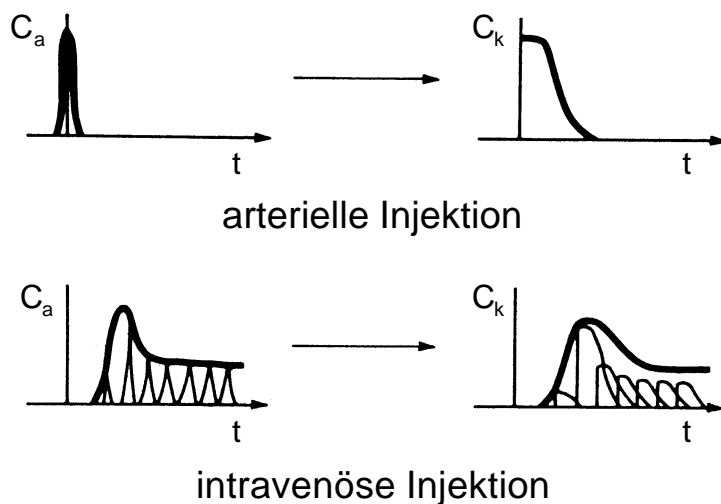


Abb. 43 Schematische Darstellung des Zeitverlaufs der Konzentration des Kontrastmittels in den Arterien verglichen mit der in den Kapillaren. Der obere Fall stellt eine arterielle Injektion dar und der untere eine intravenöse Injektion (39).

Der Zusammenhang zwischen Signal und Kontrastmittelkonzentration ist in der Computertomographie linear und damit wesentlich einfacher als in der Kernspintomographie. Folgende Abschnitte befassen sich mit, durch die Kernspintomographie ermittelten, physikalischen Parametern, welche die Blutflußphysiologie und Vaskularisation von Gehirntumoren beschreiben.

4.2 Bolustrack-Verfahren

Das Kontrastmittel, welches derzeit für klinische Routineuntersuchungen am Menschen zugelassen ist und auch in Perfusionsstudien verwendet wird, basiert auf Gd-DTPA (Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure). Es handelt sich um ein extrazelluläres Kontrastmittel, welches im gesunden Gehirngewebe durch die Blut-Hirn-Schranke gehindert wird, in das Interstitium einzudringen.

Im Vorgriff auf die Meßergebnisse dieser Arbeit ist in der folgenden Abbildung 4.4 das Vorgehen zur Auswertung von Perfusionsmessungen schematisiert dargestellt. Die Signalintensität (in Abbildung 4.4 als „Signal(t)“ bezeichnet) wird vor, während und nach der Verabreichung des Kontrastmittelbolus gemessen. Die Bestimmung des Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Verlaufs (in Abbildung 4.4 als „Konzentration(t)“ bezeichnet) erfolgt aus dem gemessenen Signal-Zeit-Verlauf unter Zuhilfenahme von *in vitro* Signalintensitätsmessungen der jeweilig verwendeten schnellen Bildgebungssequenz in Abhängigkeit verschiedener Kontrastmittelkonzentrationen (in der Abbildung als Suszeptibilitätskontrast ausgedrückt). Mit mathematischen Pharmakokinetikmodellen kann aus dem Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Verlauf das Blutvolumen („CBV“) und der Blutfluß berechnet werden (40). Die sich anschließenden Unterkapitel beschäftigen sich mit den einzelnen Phasen der Abbildung 4.4. Zuerst wird auf die Kontrastmittel eingegangen, danach auf den Kontrast der Meßsequenzen und zum Schluß auf die Auswertung anhand von verschiedenen Modellen.

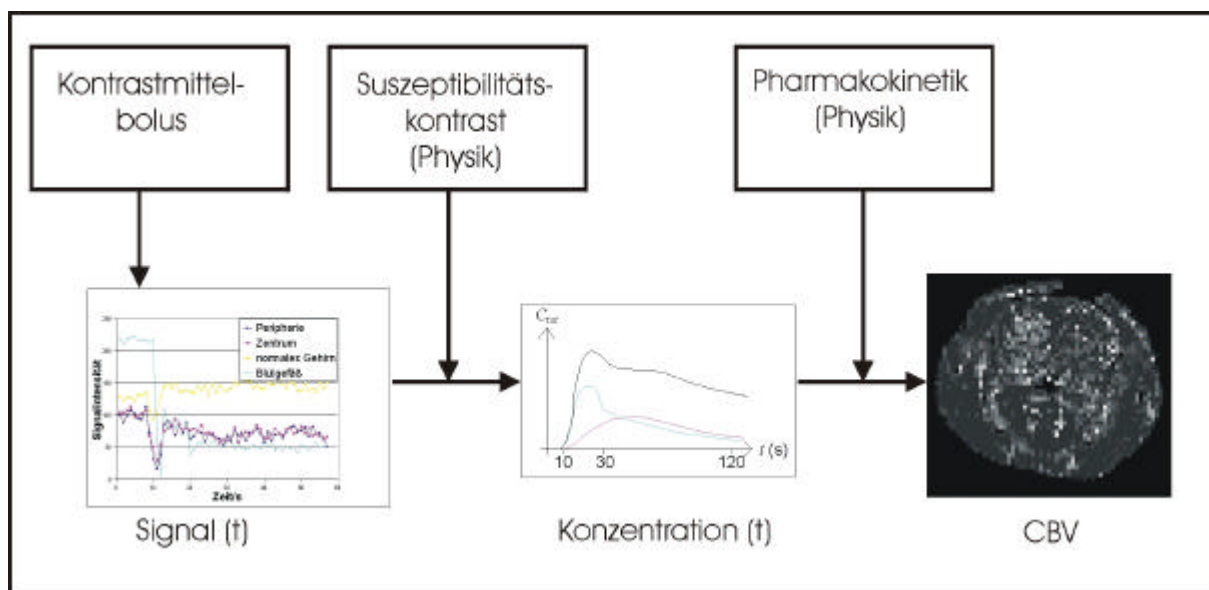


Abb. 4.4 Schema des Vorgehens zur Auswertung für Perfusionsmessungen zur Bestimmung von vaskulären Parametern.

4.2.1 Kontrastmittel

Durch die Verwendung von Kontrastmitteln werden die T_1 - und T_2 -Zeiten des Gewebes verändert. Kontrastmittel müssen gewisse magnetische Eigenschaften besitzen. Ein großes magnetisches Moment wird in erster Näherung durch die Anzahl der ungepaarten Elektronen erzeugt, die bei der Halbbesetzung der äußeren Atomorbitale maximal ist (Hund'sche Regel). Deshalb besitzen die Ionen einiger Übergangsmetalle (z.B. Mn^{2+} , Fe^{3+}), Lanthaniden (z.B. Eu^{2+} , Gd^{3+}) und Actiniden eine besonders große Anzahl ungepaarter Elektronen in inneren Schalen. Die Elemente der Actiniden eignen sich jedoch wegen ihres raschen Zerfalls nicht für die Synthese von Kontrastmitteln. Um die Wirkungsweise von Kontrastmitteln zu erläutern, wird anschließend auf den Begriff der magnetischen Suszeptibilität eingegangen.

Die magnetische Suszeptibilität χ beschreibt die Magnetisierbarkeit einer Substanz in einem magnetischen Feld $\vec{H} = \frac{1}{\mu_0} \vec{B}$.

$$\vec{M} = \frac{\chi}{\mu_r \cdot \mu_0} \vec{B}_i, \quad (4-1)$$

wobei \vec{B}_i die magnetische Induktion im Innern der Substanz und μ_r die Permeabilitätszahl der Substanz darstellen.

Magnetismus entsteht durch die Bewegung elektrisch geladener Teilchen (Protonen und Elektronen). Lediglich die Empfindlichkeit verschiedener Substanzen mit der sie auf ein magnetisches Feld reagieren, ist unterschiedlich. Es werden Diamagnetismus, Paramagnetismus, Ferromagnetismus und Superparamagnetismus differenziert. Die Tabellen 4.1 und 4.2 zeigen eine generelle Übersicht der Kontrastmittel mit deren unterschiedlichen magnetischen Verhalten und deren Wirkung (41), (42).

KONTRASTMITTEL	EFFEKT AUF T ₁	EFFEKT AUF T ₂	ANZAHL DER ATOMAREN DIPOLE PRO MOLEKÜL BZW. PARTIKEL
Paramagnetische Chelate	Abfall	Abfall	1
Superparamagnetische Partikel	Kein Einfluß	Deutlicher Abfall	10 ¹⁰
Ferromagnetische Partikel	Kein Einfluß	Drastischer Abfall	10 ¹²

Tab. 4.1 Generelle Kategorien der Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie und deren Kontrastverhalten (42).

KATEGORIE	BEISPIEL	EIGENSCHAFTEN	μ_R UND χ	GESÄTTIGTE MAGNETISIERUNG	BLEIBENDE MAGNETISIERUNG	AUSRICHTUNG IM EXTERNEN MAGNETFELD
Diamagnetismus	Wasser	Gepaarte Elektronen	$\mu_r < 1$; $\chi < 0$	Nein	Nein	Antiparallel
Paramagnetismus	Gd-DTPA	Ungepaarte Elektronen	$\mu_r > 1$; $\chi > 0$	Nein	Nein	Parallel
Ferromagnetismus	Eisen	Ungepaarte Elektronen	$\mu_r \gg 1$; $\chi > 0$	Ja	Ja	Parallel
Superparamagnetismus	Magnetit	Ungepaarte Elektronen	$\mu_r > 1$; $\chi > 0$	Ja	Nein	Parallel

Tab. 4.2 Zu jeder Suszeptibilitätskategorie ist ein Beispiel mit dessen Eigenschaften aufgeführt (41).

4.2.1.1 Paramagnetische Substanzen

Von den paramagnetischen Elementen kommen wegen der besonders hohen Anzahl ungepaarter Elektronen vor allem die Seltenen Erden und Übergangsmetalle als wirksame Bestandteile für Kontrastmittel in der MRT in Betracht. Die nachfolgende Tabelle 4.3 listet diese hinsichtlich ihrer Eigenschaften auf (42):

ELEMENT	KONFIGURATION	UNGEPAARTE ELEKTRONEN	MAGNETISCHES MOMENT / MAGNETON	ELEKTRONENSPIN-RELAXATIONSZEIT / s
Übergangsmetalle				
Cr ³⁺	3d ³	3	3,8	10 ⁻⁹ -10 ⁻¹⁰
Cr ²⁺	3d ⁴	4	4,9	10 ⁻¹¹ -10 ⁻¹²
Mn ³⁺	3d ⁴	4	4,9	10 ⁻¹⁰ -10 ⁻¹¹
Fe ³⁺	3d ⁵	5	5,9	10 ⁻⁹ -10 ⁻¹⁰
Mn ²⁺	3d ⁵	5	5,9	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁹
Fe ²⁺	3d ⁶	4	5,1	10 ⁻¹⁰ -10 ⁻¹¹
Co ²⁺	3d ⁷	3	4,1	10 ⁻⁹ -10 ⁻¹⁰
Lanthanide				
Gd ³⁺	4f ⁷	7	7,6	10 ⁻⁸ -10 ⁻⁹
Eu ²⁺	4f ⁷	7	9,4	10 ⁻¹² -10 ⁻¹³
Tb ³⁺	4f ⁸	6	9,5	10 ⁻¹²
Dy ³⁺	4f ⁹	5	10,6	10 ⁻¹² -10 ⁻¹³
Ho ³⁺	4f ¹⁰	4	10,4	10 ⁻¹² -10 ⁻¹³

Tab. 4.3 Eigenschaften von einigen Lanthaniden und Übergangsmetallen (42)

Elemente mit der höchsten Anzahl ungepaarter Elektronen und der längsten Elektronenspin-Relaxationszeit haben den stärksten magnetischen Relaxationseffekt auf das Proton. Daher spielen Fe³⁺, Mn²⁺ und Gd³⁺ die größte Rolle in der MRT. Aufgrund der toxologischen Eigenschaften dieser Elemente werden sie mit Hilfe eines Chelatbildners komplexiert, so daß ein nicht toxischer wasserlöslicher Gadoliniumkomplex entsteht, wie z.B. Gd-DTPA. Gd-DTPA hat eine Molmasse von 0,547 kD, wird renal ausgeschieden, besitzt eine Plasmahalbwertszeit von ca. 12 Minuten in Ratten (43), (44), (45) und permeiert nicht durch gesunde Plasmamembranen. Gadolinium ist aufgrund der besonders hohen Anzahl von ungepaarten Elektronen mit der Konfiguration 4f⁷ als Kontrastmittel in der MRT von ganz besonderer Bedeutung. Dieses Kontrastmittel dringt nicht in die Zellen ein und wird als Marker für Blut-Hirn-Schrankenstörungen eingesetzt. Da die magnetische Dipol-Dipol-Wechselwirkung proportional zum Quadrat der beteiligten magnetischen Momente ist, ist die Wechselwirkung eines gadoliniumhaltigen Komplexes mit einem Proton ungefähr 500000

mal stärker als die Wechselwirkung von Protonen untereinander. Durch die Zugabe von Kontrastmitteln werden viele Protonen in ihrer freien Präzession gestört und die Relaxationszeiten werden somit verkürzt. Der Effekt paramagnetischer Kontrastmittel in verdünnten Lösungen ist die Verkürzung der T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten aufgrund der Wechselwirkung der magnetischen Dipole seiner Elektronen mit den protonennahen Kerndipolen (46), (47). Auch in biologischem Gewebe tritt dieser Effekt auf (48). Die transversale Relaxationszeit T_2 basiert auf zeitlich statistisch schwankenden Feldbeiträgen, die eng mit der Konzentration des Kontrastmittels C zusammenhängen (42), (49) (siehe Abbildung 4.5):

$$\frac{1}{T_{1KM}} = \frac{1}{T_1} + f_{p,i} R_{1KM} \cdot C, \quad (4-2)$$

$$\frac{1}{T_{2,2}^*_{KM}} = \frac{1}{T_{2,2}^*} + f_{p,i} R_{2,2}^*_{KM} \cdot C, \quad (4-3)$$

mit den Relaxationszeiten T_{1KM} , T_{2KM} bzw. $T_{2}^*_{KM}$, den Relaxivitäten R_{1KM} , R_{2KM} und $R_{2}^*_{KM}$ des Kontrastmittels und dem fraktionellen Anteil des Plasmas im intravasalen Raum, bzw. dem des Interstitiums im extravasalen Raum $f_{p,i}$ (50). Die Relaxationsraten sind zusätzlich abhängig von der Temperatur und dem angelegten Magnetfeld.

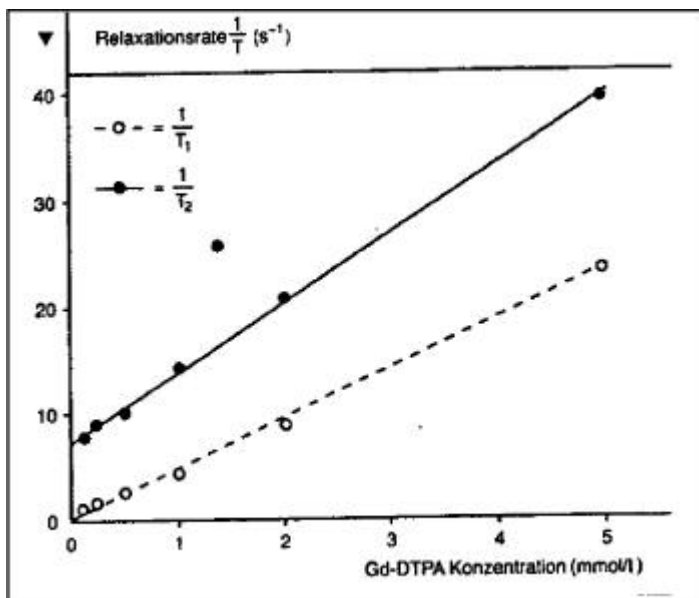


Abb. 4.5 Linearer Zusammenhang zwischen Kontrastmittelkonzentration und Relaxationsraten (41).

4.2.1.2 Superparamagnetische Substanzen

Superparamagnetische Substanzen verkürzen im allgemeinen selektiv die T_2 -Zeit, ohne daß die T_1 -Zeit beeinflußt wird. Abhängig von der Konzentration führen sie zu einer Signalreduktion, bzw. -auslöschung. Die superparamagnetischen Substanzen können als Störzentren betrachtet werden, die das von außen angelegte Feld in seiner Homogenität beeinflussen. Daraus resultiert eine stärkere Phasenverschiebung der Spins in der xy -Ebene und schließlich eine Verkürzung der transversalen Relaxationszeit. Die T_2 -Relaxationsrate ist proportional zur Partikelzahl und umgekehrt proportional zum Partikelradius. Daraus geht hervor, daß kleinere Partikel effektivere superparamagnetische Substanzen sind. Als Substanzen kommen in der Kernspintomographie die Ferrite ($\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_3\cdot\text{M}^{2+}\text{O}$) und die Magnetite (Fe_3O_4) in Frage. In der MR-Angiographie werden ausschließlich Eisenpartikel benutzt. Sie werden in SPIO („Superparamagnetic Iron Oxide“, Partikeldurchmesser von 60-80 nm), USPIO („Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide“, Partikeldurchmesser von 20-60 nm) und MION („Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticle“, Partikeldurchmesser von 17-20 nm) aufgeteilt.

Die Eisenpartikel bestehen aus zwei Bestandteilen: 1.) Dem Eisenoxidpartikel als kontrastgebende Substanz und 2.) einem Polymer (niedermolekulares Dextran), welches als Transportmedium für den Partikel dient (51).

Zum Teil werden die Kontrastmittel schon verwendet oder befinden sich bereits in der klinischen Phase I. Zum Einsatz kommen sogenannte Bloodpool-Kontrastmittel, organspezifische, extrazelluläre bzw. interstitielle Kontrastmittel, die sich auch in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden können. Als Bloodpool-Kontrastmittel werden die Kontrastmittel bezeichnet, welche die Blutgefäße aufgrund ihrer Größe nicht durch normale Diffusion verlassen.

4.2.1.3 Einsatzgebiete der Kontrastmittel: Hepatobiliäre Kontrastmittel

Hepatobiliäre Kontrastmittel werden in normalen Hepatozyten¹ aufgenommen. Es handelt sich um lipophile Gd- oder Mn-Komplexe (z.B. Gd-EOB-DTPA, Gd-BOPTA oder Mn-DPDP), deren Ausscheidung über Galle und Nieren erfolgt. Im klinischen Betrieb befindet sich Endorem[®]. Dieses ist ein retikuloendotheliales Kontrastmittel, welches von den Kupferzellen der gesunden Leber aufgenommen wird. Im Falle eines Tumors ist der Metabolismus gestört und eine Anreicherung des Kontrastmittels ist nicht zu beobachten (51). Bereits in der klinischen Phase III befindet sich Resovist[®], welches aus Eisenoxiden besteht.

¹ Hepatozyten: Leberzellen

Für die Leberbildgebung wird ein Partikeldurchmesser von 60-120 nm benötigt. Genannte Kontrastmittel bestehen aus einem Gemisch von Partikeln verschiedener Größe mit unterschiedlich großer Hydrathülle, so daß kein genaues Molekulargewicht angegeben werden kann.

4.2.1.4 Einsatzgebiete der Kontrastmittel: Makromolekulare Kontrastmittel

Makromolekulare Kontrastmittel haben eine Molmasse von >1 kD. Größer 20 kD, werden sie Bloodpool-Kontrastmittel genannt. Sie sind für die Markierung der Blutgefäße geeignet. Dazu findet man Gd-Komplexe an Albumin oder Dextran gebundene als paramagnetische Kontrastmittel. Makromolekulare Kontrastmittel werden eingeteilt in linear und zirkular aufgebaute Kontrastmittel. Zu den linearen Verbindungen gehören z.B.: Albumin-(Gd-DTPA) (52), (53), Dextran-(Gd-DTPA) (54), (55), Polylysin-(Gd-DTPA) (56) oder MPEG-PL-(Gd-DTPA) (57), (58). Zu den anfangs erwähnten zirkular aufgebauten Kontrastmitteln gehört Gadomer-17, welches aber noch nicht im klinischen Betrieb zu finden ist. Dieses Kontrastmittel wird im experimentellen Teil dieser Arbeit genauer beschrieben.

4.2.2 Kontrast

4.2.2.1 Bildkontraste bei der Spin-Echo-Sequenz

Das Aufnahmesignal ist von gewissen Gewebe- und Aufnahmeparametern abhängig. In der Kernspintomographie wird von Protonen-, T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern gesprochen. Tabelle 4.4 gibt die charakteristischen Gewebeparameter des menschlichen Gehirns bei 1,5 T an. Im folgenden werden anhand einer SE-Sequenz die Signalabhängigkeiten gezeigt. Abbildung 4.6 zeigt das vereinfachte Schema der Gradientenfolge einer Spin-Echo-Bildgebungssequenz. Nach einem 90° -HF-Puls folgt ein 180° -HF-Puls, der die Magnetisierung zum Echozeitpunkt rephasiert. Da dies im k-Raum eine Spiegelung am Ursprung bewirkt, hat der Read-Gradient im Gegensatz zum Gradienten-Echo gleiche Polarität. Der Phasengradient tastet nach jeder neuen Wiederholung eine neue Zeile des k-Raums ab und der Schichtgradient ist bezüglich der Schicht selektiv.

GEWEBE	T_1 / ms	T_2 / ms	ρ / WILLK. EINHEITEN
Graue Hirnsubstanz	972 ± 124	109 ± 17	100 ± 7
Weißer Hirnsubstanz	599 ± 90	87 ± 7	96 ± 5

Tab. 4.4 Gewebeparameter für graue und für weiße Hirnsubstanz bei 1,5 T (41).

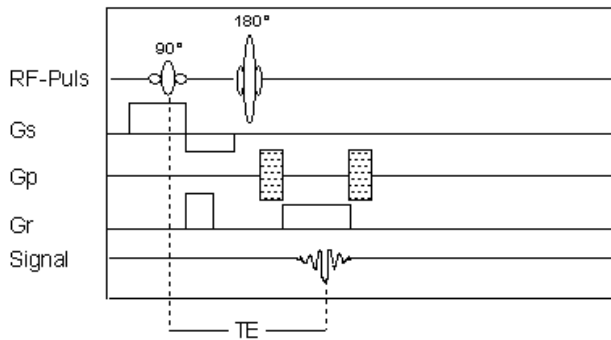


Abb. 4.6 Impuls und Gradientenschema einer SE-Sequenz mit 90°-RF-Puls und darauf folgendem 180°-RF-Puls. Read-, Phase- und Schichtgradienten (G_r , G_p , G_s) für die Kodierung im Raum.

Die Signalintensität S_{SE} aus einem Voxel einer SE-Sequenz mit den Gewebeparametern Protonendichte ρ , T_1 und T_2 kann durch folgenden Ausdruck angenähert werden (42):

$$\begin{aligned}
 S_{SE} &= \rho \left(1 - 2e^{-(T_R - T_E/2)/T_1} + e^{-T_R/T_1} \right) \cdot e^{-T_E/T_2} \\
 &\cong \underbrace{\rho \left(1 - e^{-T_R/T_1} \right)}_{T_1} \cdot \underbrace{e^{-T_E/T_2}}_{T_2},
 \end{aligned} \tag{4-4}$$

wobei die Repetitionszeit T_R die Zeit bis zur nächsten Wiederholung des Experiments darstellt.

Der Bildkontrast bezeichnet die Abgrenzbarkeit benachbarter Gewebestrukturen Gew1, Gew2 und wird durch den Betrag der Signaldifferenz

$$K_{Gew} = |S_{Gew1} - S_{Gew2}| \tag{4-5}$$

ausgedrückt.

In der Praxis werden für die schnelle Spin-Echo-Bildgebung die sogenannten Multi-Spin-Echo-Sequenzen wie z.B. die RARE-Sequenz (**R**apid **A**cquisition with **R**efocused **E**choes) verwendet. Doch auch diese Aufnahmetechnik kann einige Minuten dauern. Eine Möglichkeit, kürzere Akquisitionszeiten zu erreichen, geben die Gradienten-Echo-Sequenzen.

4.2.2.2 Bildkontraste bei der Gradienten-Echo-Sequenz

Die langen Akquisitionszeiten der konventionellen Bildgebungssequenzen sind darauf zurückzuführen, daß bei einem 90°-Puls die gesamte Längsmagnetisierung in die xy-Ebene

gekippt wird, so daß die Sequenz erst wiederholt werden kann, nachdem sich die z-Magnetisierung aufgrund der Längsrelaxation wieder aufgebaut hat. Die Akquisitionszeit T_{akq} läßt sich angeben durch:

$$T_{\text{akq}} = T_R \cdot N_{\text{AV}} \cdot N_{\text{Phk}}, \quad (4-6)$$

mit der Anzahl der Mittlungen N_{AV} und der Phasenkodierschritte N_{Phk} . Durch Verkürzung von T_R läßt sich also die Akquisitionszeit verringern. Wird für den HF-Puls zur Spinanregung ein Flipwinkel $\varphi < 90^\circ$ verwendet, so wird nur ein Bruchteil der Längsmagnetisierung M_z in die xy-Ebene geklappt. Beispielhaft für eine Sequenz mit Kleinwinkelanregung ist die FLASH-Sequenz (**F**ast **L**ow **A**ngle **S**Hot-Sequenz). Die folgenden Ausführungen befassen sich speziell mit dieser Sequenz. Allerdings wird bei Verwendung eines 180° -Pulses zur Erzeugung eines Spin-Echos nicht nur die Phase der Quermagnetisierung, sondern auch die restliche Längsmagnetisierung invertiert. Daher erfolgt die Rephasierung hier bezüglich des Schichtgradienten und die Vordephasierung bezüglich des Frequenzgradienten. Durch die in Abbildung 4.7 dargestellte Gradientenfolge wird die durch die Gradienten hervorgerufene Dephasierung der Quermagnetisierung kompensiert, so daß ein Echo entsteht. Solche Sequenzen werden Gradienten-Echo-Sequenzen (GE) genannt.

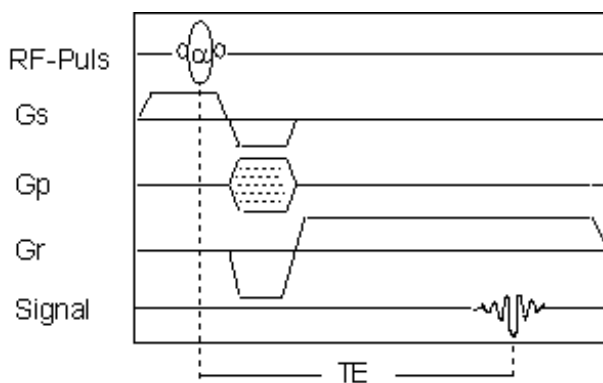


Abb. 4.7 Impuls- und Gradientenschema für eine FLASH-Sequenz mit Anregungswinkel $\varphi < 90^\circ$, dem Schichtauswahlgradient G^z , Phasenkodiergradient G^x und dem Auslesegradient G^y . Die Rephasierung der Spins erfolgt durch den Schichtgradienten.

Das Signal S_{FLASH} einer FLASH-Sequenz ist abhängig von der Echozeit T_E , dem Flipwinkel und der T_2^* -Zeit des untersuchten Objektes:

$$S_{\text{FLASH}} = \rho \cdot \sin \varphi \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2^*}}. \quad (4-7)$$

Die Signalintensität wird durch die Wahl der Repetitionszeit T_R , der Echozeit T_E und des Flipwinkels bestimmt (42). Bei Zugabe von Kontrastmittel erhält man das Signal $S_{FLASH,KM}$, indem Gleichung (4-3) in Gleichung (4-7) eingesetzt wird:

$$S_{FLASH,KM} = \rho \cdot \sin \varphi \cdot e^{-T_E/T_2^*_{KM}} \cdot e^{-T_E f_{p,i} R_{1KM} C} \quad (4-8)$$

Wird der FLASH-Sequenz ein 180° -Inversionspuls davor geschaltet (Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH), beschreibt die Signalintensität die in folgender Gleichung dargestellte Abhängigkeit.

$$S_{IRFLASH} = \rho \underbrace{\frac{(1 - 2e^{-T_1/T_1}) \sin \varphi}{1 - e^{-T_R/T_1} \cos \varphi}}_{T_1\text{-Faktor}} \cdot \underbrace{e^{-T_E/T_2^*}}_{T_2\text{-Faktor}} \quad (4-9)$$

mit der Inversionszeit T_1 .

Abbildung 4.8 zeigt den Signalverlauf einer FLASH-Sequenz für vier verschiedene Anregungswinkel. Es ist zu erkennen, daß für kleine Flipwinkel der Signalgewinn deutlich höher ist als für große Flipwinkel.

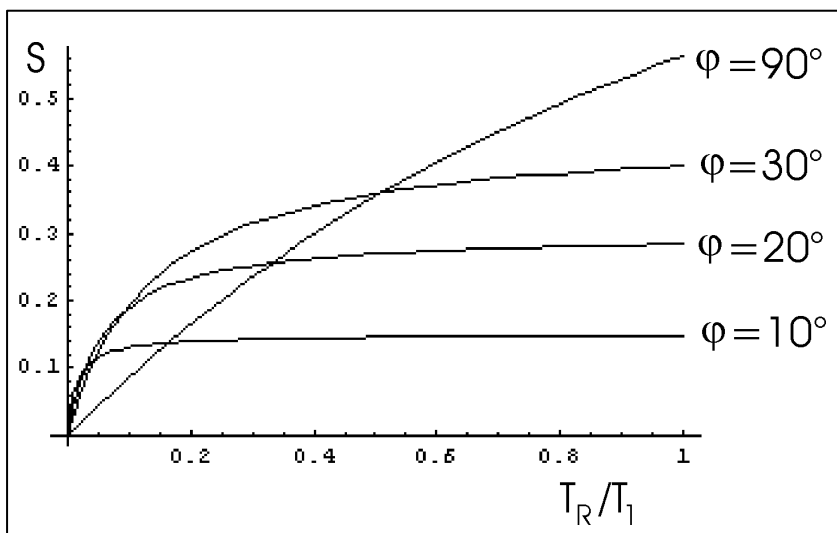


Abb. 4.8 Signalintensität einer FLASH-Sequenz in Abhängigkeit von T_R/T_1 für verschiedene Anregungswinkel φ .

Daraus resultieren Parameterempfehlungen für den jeweilig erwünschten Kontrast (siehe Tabelle 4.5).

WICHTUNG	α	T_R / ms	T_E / ms
ρ	10°-20°	50-500	$T_E \ll T_2^*$
T_1	40°-80°	20-300	$T_E \ll T_2^*$
T_2^*	10°-20°	50-500	15-40

Tab. 4.5 Übliche Parameterempfehlungen für die Akquisition von gewichteten FLASH-Aufnahmen bei 1,5 T.

Entsprechend zu Gleichung (4-8) ändert sich die Signalintensität einer Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH-Sequenz bei Zugabe von Kontrastmittel, indem man Gleichung (4-2) und (4-3) in Gleichung (4-10) einsetzt:

$$S_{\text{IRFLASH, KM}} = \rho \cdot \frac{(1 - 2e^{-T_1/T_{1\text{KM}}} \cdot e^{-T_1 f_{p,i} R_{1\text{KM}} C}) \sin \varphi e^{-T_E/T_{2\text{KM}}^*} \cdot e^{-T_E f_{p,i} R_{2\text{KM}} C}}{1 - \cos \varphi \cdot e^{-T_R/T_{1\text{KM}}} \cdot e^{-T_R f_{p,i} R_{1\text{KM}} C}} \quad (4-10)$$

Die bekannte Abhängigkeit des Signals von der Konzentration kann nun genutzt werden, um aus der Kontrastmittelkinetik Aussagen über die Diffusion der Kontrastmitteleilchen oder Durchlässigkeit der pathologischen Gefäßwände zu treffen. Nachfolgend werden eine Auswahl von pharmakokinetischen Modellen vorgestellt und auf deren Einschränkungen hingewiesen.

4.2.3 Pharmakokinetik

4.2.3.1 Durchblutungsmodell nach Kety

Vorwiegend alle Berechnungen des regionalen Blutflusses r_{bf} beruhen auf einem Modell von Kety aus dem Jahre 1951 (59). Hierbei wird eine mit externen Meßmethoden nachweisbare Substanz, ein sogenannter Tracer, injiziert. Aus dem gemessenen Konzentrations-Zeit-Verlauf des Tracers läßt sich r_{bf} berechnen (59), (60). In Kety's Modell gelten folgende Annahmen:

- der Tracer sei inert
- der Tracer sei frei diffusibel, d.h. der Tracer kann die Kapillarmembranen durchdringen und sich durch Diffusion im Gewebe verteilen
- der Konzentrations-Zeit-Verlauf des Tracers im Gewebe sei extern detektierbar
- die extern detektierbaren Voxel seien bezüglich ihrer arteriellen Blutversorgung als parallel geschaltet zu betrachten

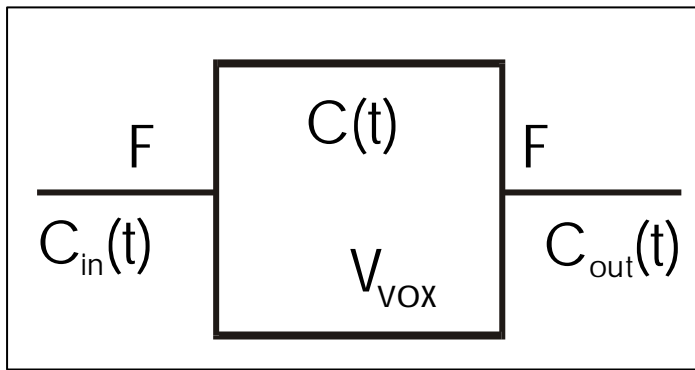


Abb. 4.9 Das Kety-Modell: die Kontrastmittelkonzentration $C_{in}(t)$, die auch als Konzentrations-Inputfunktion bezeichnet werden kann, fließt mit dem Blutfluß F , wobei F in m^3/s gemessen wird, in das Voxel mit dem Volumen V , in dem die zu messende Kontrastmittelkonzentration $C(t)$ herrscht. Das Kontrastmittel fließt mit dem F und der Konzentration $C_{out}(t) =$ Outputfunktion aus dem Voxel heraus.

Abbildung 4.9 veranschaulicht das Kety-Modell: die sich im Blut befindliche Kontrastmittelmenge $C_{in}(t)$ -gemessen in $mMol/l$ - fließt in das Voxel mit dem Volumen V_{vox} . Im Voxel herrscht die Kontrastmittelkonzentration $C(t)$. Die Kontrastmittelkonzentration C_{out} fließt wiederum aus dem Voxel heraus. Die zeitliche Änderung der Kontrastmittelmenge $\dot{Q}(t)=V_{vox} \cdot \dot{C}(t)$ ergibt sich zu:

$$\dot{Q}(t) = FC_{in}(t) - FC_{out}(t). \quad (4-11)$$

Mit den Annahmen, daß $C_{in}(t)$ gleich der arteriellen Konzentration des Tracers $C_a(t)$ ist

und $C_{out}(t) = \frac{C(t)}{\lambda}$ (4-12)

mit dem Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient λ (Literaturwert $\lambda \approx 0,9$ (61), (62), (63), (64)) wird aus Gleichung (4-11) eine einfache Differentialgleichung:

$$\dot{C}(t) = \frac{F}{V_{vox}} C_a(t) - \frac{F}{V_{vox} \lambda} C(t). \quad (4-13)$$

Daraus ergibt sich mit dem regionalen Blutfluß im Voxel $rbf = F/V_{vox}$ die Lösung:

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-\frac{rbf}{\lambda} t} + rbf \int_0^t e^{-\frac{rbf}{\lambda} (t-\tau)} C_a(\tau) d\tau. \quad (4-14)$$

Folglich sind drei Parameter zu messen: der arterielle Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Verlauf $C_a(t)$, der Konzentrations-Zeit-Verlauf im Gewebe $C(t)$ und der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient λ .

Diese recht komplizierte Lösung vereinfacht sich bei schneller Injektion, wenn $C_a(t)$ einer Deltafunktion gleicht, zu:

$$C(t) = C_0 e^{-\frac{r_b f}{\lambda} t} \quad (4-15)$$

mit C_0 für die Kontrastmittelkonzentration zur Zeit $t=0$ (vgl. Abbildung. 1.1 auf Seite 3).

4.2.3.2 Rezirkulationseffekte

Häufig wird ein zweiter verbreiteter Bolus mit verminderter Amplitude beobachtet, bei dem es sich um eine zweite Passage durch das Meßvolumen handelt, nachdem er schon einmal durch den ganzen Körper zirkuliert ist (siehe Meßwerte in Abbildung 4.10). Bei den meisten Modellen wird dieser Effekt mit den an die Meßwerte gefitteten Funktionen vernachlässigt (65), (66).

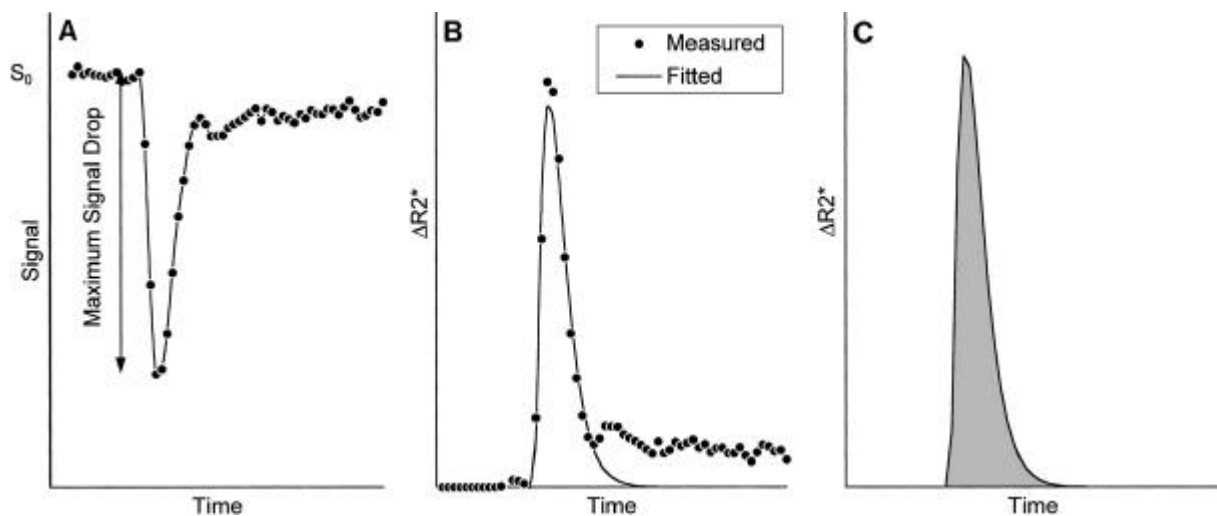


Abb. 4.10 Die Änderung der Signalintensität wurde mit einer Reihe von Gradienten-Echo-Aufnahmen gemessen. Die Berechnung von ΔR_2^* erfolgte aus der Signalintensitätskurve und anschließend wurde eine G-Variationsfunktion an die berechneten Werte angepaßt. rCBV ist proportional zur Fläche unter der gefitteten Kurve (8).

Während des ersten Durchgangs des Kontrastmittels wird T_2^* verkürzt, was zur Folge hat, daß die Signalintensität einer T_2^* -gewichteten Sequenz abfällt. Die Änderung der

Relaxationsrate ΔR_2^* kann aus der Signalintensität $S(t)$ mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$\frac{1}{T_2^*} = R_2^* = -\frac{\ln \frac{S(t)}{S_0}}{T_E} \quad (4-16)$$

mit der Signalintensität vor Kontrastmittelgabe S_0 . Die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* ist proportional zur Konzentration des Kontrastmittels und das relative zerebrale Blutvolumen $rCBV$ ist proportional zur Fläche unter der gefitteten Kurve. Die Konsequenz der Vernachlässigung von Rezirkulationseffekten ist demnach die Berechnung zu großer $rCBV$ -Werte.

4.2.3.3 Permeabilität

Eine weitere physikalische Eigenschaft, die in einigen Modellen zur Berechnung von vaskulären Parametern in Hirntumoren vernachlässigt wird, ist die pathologische Permeabilität (gemessen in m/s) der Blutgefäße, d.h. die Störung der Blut-Hirn-Schranke.

Während einer dynamischen T_1 -gewichteten Sequenz mit einer zeitlichen Auflösung von einem Bild pro Minute wurde ein Bloodpoolkontrastmittel injiziert (67). Dieses Kontrastmittel ist so groß, daß es zunächst nicht durch die Gefäßwände permeiert und daher nur die T_1 -Relaxationszeit von Blut verkürzt. Die Dosis des Kontrastmittels ist gerade so bemessen, daß das Signal maximal wird. Die Signaldifferenz in einem betrachteten Voxel reflektiert die intravaskuläre Kontrastmittelkonzentration und soll demnach ein Maß der Größe des vaskulären Raumes sein. Nach 10 Minuten wird Gd-DTPA injiziert und weitere 15 Minuten mit der dynamischen Sequenz akquiriert. Durch die Gabe des zweiten kleinmolekularen Kontrastmittels ergibt sich eine weitere Signalerhöhung, die auf die Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit des interstitiellen Gewebes beruht. Die sich neu ergebende Signaldifferenz spiegelt ein Maß der Größe des interstitiellen Raumes wider, während die Form des Anstiegs ein Maß der Permeabilität darstellt (siehe Abbildung 4.11).

Es wird angenommen, daß das Signal S direkt proportional zur Relaxationszeit T_1 sei. Parameterbilder von $rCBV$ und dem interstitiellen Volumen rV_i wurden ermittelt, indem Subtraktionsbilder berechnet wurden. Auf dieses Modell wird in den folgenden Kapiteln noch ausführlich eingegangen.

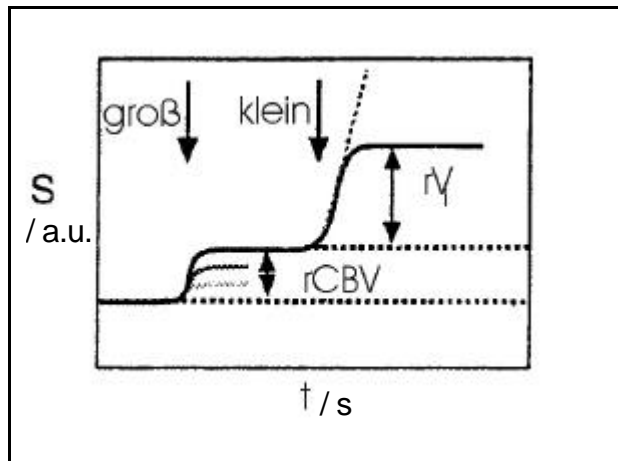


Abb. 4.11 Signal S in Abhängigkeit der Zeit nach aufeinanderfolgender Applikation zweier verschieden großer Kontrastmittel (67). Der mit „groß“ bezeichnete Pfeil verdeutlicht die Applikation eines makromolekularen Kontrastmittels und der mit „klein“ bezeichnete die des Gd-DTPA. Die Parameter $rCBV$ und rV_i geben hier lediglich ein Maß für die Größe des zerebralen Blutvolumens und des interstiellen Raumes an.

In einer Studie von 1997 wurde ein Zweikompartiment-Modell benutzt, um mit großmolekularen Kontrastmitteln die mikrovaskuläre Permeabilität in $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$ und CBV-Werte in $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ zu berechnen (68). In diesem Fall wurde die Signalintensität der Kontrastmittelkonzentration als proportional angesehen, was nur für sehr geringe Konzentrationen gilt (69), (70), (71). Die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe setzt sich aus der im Blut C_{T-B} und der im Extravasalraum C_{T-E} zusammen:

$$C_T(t) = C_{T-B}(t) + C_{T-E}(t). \quad (4-17)$$

Bei der Verwendung von großmolekularen Kontrastmitteln (z.B. Albumin-(Gd-DTPA)₃₀) wird angenommen, daß bei Extravasation des Kontrastmittels in den extravaskulären Raum während der Dauer des Experiments kein Kontrastmittel in den vaskulären Raum zurückkehrt. Daraus folgt, daß $C_{T-E}(t)$ proportional zum Integral von $C_{T-B}(t)$ über die Zeit ist:

$$C_{T-E}(t) = \text{FLR} \int_0^t C_{T-B}(\tau) d\tau, \quad (4-18)$$

wobei mit FLR (**F**ractional **L**eak **R**ate) die fraktionelle Ausströmrates des großmolekularen Kontrastmittels bezeichnet wird (69), (72), (73), (74). Weiterhin steht $C_{T-B}(t)$ mit der Konzentration des Kontrastmittels mit einem rein vaskulären Volumen $C_B(t)$ und dem $rCBV$ in folgender Beziehung:

$$C_{T-B}(t) = rCBV \cdot C_B(t). \quad (4-19)$$

Daher ergibt sich aus Gleichung (4-17):

$$C_T(t) = rCBV \cdot C_B(t) + FLR \int_0^t C_{T-B}(\tau) d\tau . \quad (4-20)$$

Division obiger Gleichung mit $C_B(t)$ ergibt:

$$\frac{C_T(t)}{C_B(t)} = rCBV + PO' B_{int}(t) \quad (4-21)$$

mit den Abkürzungen

$$PO' = FLR \cdot rCBV \quad \text{und} \quad B_{int}(t) = \frac{\int_0^t C_B(\tau) d\tau}{C_B(t)} . \quad (4-22)$$

Das Plasmavolumen V_p ist gegeben durch:

$$V_p = CBV(1 - Hct) , \quad (4-23)$$

wobei Hct den gemessenen Hämatokritwert für Blut darstellt (für experimentelle Tumore ist Hct=47% (68)). Daraus resultiert das Permeabilitätsflächenprodukt PO

$$PO = FLR \cdot V_p \quad \text{oder} \quad PO = PO'(1 - Hct) . \quad (4-24)$$

Mit der Annahme, daß für Zeiten $t \leq 1$ min das Kontrastmittel noch nicht extravasiert, reduziert sich Gleichung (4-22) zu:

$$\frac{C_T(t = 1 \text{ min})}{C_B(t = 1 \text{ min})} \approx rCBV . \quad (4-25)$$

Schließlich wurde eine weitere Annahme zugrunde gelegt, daß die Clearance-Rate² des Kontrastmittels sehr klein sei, womit nachstehende Vereinfachung der Gleichung (4-21) folgt:

$$\frac{C_T(t)}{C_B(t)} = rCBV + PO't. \quad (4-26)$$

Unter diesen Umständen ist

$$PO' \cong \frac{\left. \frac{C_T}{C_B} \right|_{t_2} - \left. \frac{C_T}{C_B} \right|_{t_1}}{t_2 - t_1}, \quad (4-27)$$

wobei $t_1 = 0$ s die Anfangszeit der linearen Funktion (4-26) und $t_2 = 60$ min den Endpunkt der Messung darstellen. In Zonen erhöhter Permeabilität wurden bis zu $500 \mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$ gemessen, verglichen mit $25 \mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$ in normalem Gewebe. Dieses Modell umfaßt sehr viele Näherungen und Annahmen und kann keinesfalls für alle Kontrastmittel anwendbar sein. Zumal ist eine Meßzeit von 60 min in der klinischen Routine nicht tragbar.

Nachstehende Modellbeschreibungen fließen in das in dieser Arbeit benutzte Modell ein, werden aber in Kapitel 5 ausführlich erläutert. Nach dem Fick'schen Gesetz ist

$$\frac{dC_i}{dt} = P \frac{O}{V_i} (C_p - C_i), \quad (4-28)$$

wobei P die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, O die Gefäßoberfläche und V_i das Volumen des interstitiellen Raumes darstellt. Aus obiger Gleichung ergibt sich mit der Anfangsbedingung $C_i(0)=0$:

$$C_i(t) = P \frac{O}{V_i} C_p(t) \otimes e^{-\frac{O}{V_i} t}, \quad (4-29)$$

² (engl.:Reinigung, Klärung) Bez. für diejenige Plasmamenge, die pro Zeiteinheit von einer best. Substanzmenge befreit wird.

wobei \otimes das Faltungsprodukt repräsentiert. $C_p(t)$ ist die Überlagerung zweier zeitverschobener Funktionen, der Bolusfunktion im ersten Durchgang $C_{p,schnell}$, welche die Form einer Gammavariationsfunktion besitzt und einer Funktion $C_{p,langsam}$, die nach der Boluspassage beginnt und einen exponentiellen Abfall aufweist.

$$C_p(t) = C_{p,schnell}(t) + C_{p,langsam}(t) \quad (4-30)$$

Aus der Proportionalität der Änderung der T_2^* -Relaxivität und dem Anteil $C_{p,schnell}$ folgt:

$$\frac{\Delta R_2^*(t)}{\int_0^\infty \Delta R_2^*(t) dt} = \frac{C_{p,schnell}(t)}{\int_0^\infty C_{p,schnell}(t) dt} \quad (4-31)$$

Für das gesamte Volumen in der Aorta V_{total} und das Volumen V_{Gehirn} , welches das Gehirn erreicht, gilt dann:

$$\int_0^\infty C_{p,schnell} dV_{Gehirn} / F_{Gehirn} = \int_0^\infty C_{p,schnell} dV_{total} / F_{Aorta} , \quad (4-32)$$

worin F_{Gehirn} und F_{Aorta} den Blutfluß im Gehirn und in der Aorta darstellen. Auf der linken Seite wird dV_{Gehirn} durch $F_{Gehirn} dt$ ersetzt. Die rechte Seite kann folgendermaßen vereinfacht werden:

$$\int_0^\infty C_{p,schnell}(t) dt = \frac{C_0}{f_p V_{HS}} , \quad (4-33)$$

mit der Dosis C_0 des Kontrastmittels, dem Plasmaanteil im Blut f_p und dem Herzschlagvolumen V_{HS} , welches je nach Alter und Körpergröße ungefähr 100 ml ist. Einsetzen von Gleichung (4-33) in Gleichung (4-31), ergibt die schnelle Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Funktion:

$$C_{p,schnell}(t) = \frac{C_0}{f_p V_{HS}} \frac{1}{Y} (t - t_0)^{r_Y} e^{-k_Y(t-t_0)} , \quad (4-34)$$

mit

$$Y \equiv \Gamma(r_r + 1) \left(\frac{1}{k_\gamma} \right)^{r_r + 1} = \frac{1}{K} \int_0^\infty \Delta R_2^*(t) dt, \quad (4-35)$$

wobei K , r_γ und k_γ Fitparameter und $\Gamma(r_r + 1)$ die Gammavariationsfunktion darstellen.

Der spätere Anteil der Kontrastmittelanreicherung ist durch ein offenes Zweikompartimentmodell von Weinmann et al. beschrieben (45):

$$C_{p,\text{langsam, Weinmann}}(t) = \frac{D}{V_0 m_p} \left(\frac{\lambda_1 + \kappa_{21}}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1(t-t_0)} + \frac{\lambda_2 + \kappa_{21}}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{\lambda_2(t-t_0)} \right), \quad (4-36)$$

mit der Körpermasse m_p des Patienten und der anfänglichen Volumenverteilung des Kontrastmittels V_0 . Die Parameter κ_{21} , λ_2 , λ_1 seien in diesem Modell als konstant angenommen (siehe Variablenliste im Einband). Hier wurde davon ausgegangen, daß die zweite Komponente r_γ/k_γ Sekunden nach der Bolusankunftszeit beginnt. D.h. für $t \geq t_0 + r_\gamma/k_\gamma$ gilt:

$$C_{p,\text{langsam}}(t) = \left(1 - e^{-k_\gamma(t-t_0 - \frac{r_\gamma}{k_\gamma})/2} \right) C_{p,\text{langsam, Weinmann}}(t). \quad (4-37)$$

4.2.3.4 Quantifizierung

Der Anspruch quantitative CBV-Werte zu berechnen, benötigt das Bekanntsein der Proportionalitätskonstante zwischen ΔR_2^* und der Kontrastmittelkonzentration $C(t)$ und die integrierte arterielle Inputfunktion zur Normalisierung der Dosis (75). Erste quantitative Messungen von CBV wurden möglich, indem als Kontrollregion typischerweise eine große Arterie gemessen wurde (76), (77), (78).

Kapitel 5 der vorliegenden Arbeit geht unter anderem auf das benutzte und weiterentwickelte Modell ein, womit es möglich wird das zerebrale Blutvolumen, das interstitielle Volumen, das Zellvolumen und die Permeabilität zu berechnen.