

Aus dem  
CharitéCentrum 14 für Tumormedizin  
Klinik für Strahlentherapie  
Direktor: Professor Dr. V. Budach

Habilitationsschrift

# Entwicklung und Evaluierung der pharmakokinetischen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Medizinische Physik

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. rer nat. Lutz Lüdemann

geboren am 4. März 1967 in Gehrden

Eingereicht: Juli 2007  
Dekan: Herr Prof. Dr. med. Martin Paul  
Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. U. Mödder/Düsseldorf  
2. Herr Prof. Dr. Dr. W. Semmler/Heidelberg.

## Abstract

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (dMRI) is a reproducible technique for determining exchange parameters and tissue compartments with high resolution throughout the human body. In the past, only low-molecular-weight, gadolinium (Gd)-based contrast agents were approved for clinical MRI in humans. Gd contrast agents are well tolerated, and MRI is highly sensitive in demonstrating their effects.

Low-molecular-weight contrast media such as Gd-DTPA extravasate within a few seconds of injection. To improve separation of the signal contributions from intra- and extravascular contrast material, a low-molecular weight agent is injected into a peripheral vein as a rapid bolus over a few seconds. The contrast bolus flows through the capillary bed in highly concentrated form before it disperses evenly in the blood. Imaging of vascularization must capture the initial phase after injection when most of the administered bolus is still in the vessel and has not yet dispersed in blood.

Low-molecular-weight Gd-based contrast media alter two parameters that can be measured by MRI: they shorten  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times. Both effects can be used to visualize a bolus of contrast medium. In a first approximation,  $T_1$ -weighted sequences provide images with a linear relationship between signal intensity and contrast medium concentration over a wide range. Signal changes are proportional to contrast medium concentrations and thus enable determination of vascular volume at rather low concentrations. High contrast medium concentrations lead to saturation and subsequent signal loss on  $T_1$ -weighted sequences. On  $T_2/T_2^*$ -weighted sequences, low concentrations of Gd-based contrast medium cause a slight signal loss with a subsequent exponential signal decrease at slightly higher concentrations. For these reasons,  $T_1$ -weighted sequences are predominantly used to depict the contrast bolus at low contrast medium concentrations or extravasation at high concentrations.  $T_2/T_2^*$ -weighted sequences only visualize a high-dose contrast bolus.

The combination of  $T_1$ -weighted MR imaging with bolus injection of contrast medium enables use of more sophisticated techniques for quantitative determination of vascular and interstitial volumes and exchange parameters. Such techniques rely on evaluation methods and a suitable pharmacokinetic model that specifically describes the predominant concentration and exchange processes for the low-molecular-weight contrast medium used. A model found to be suitable for this purpose is a 3-compartment model. Such a model has been used for pharmacokinetic imaging of the brain before and is for the first time applied to the prostate in the present study.

In the present study, a number of pharmacokinetic parameters could be quantified using the 3-compartment model. The diagnostic relevance of blood volume was investigated for glioma grading in a ROC analysis. The results suggest that the accuracy of a parameter derived from quantitative blood volume distributions is comparable to that of biopsy. Perfusion is a less relevant parameter than blood volume in assessing brain tumors. Other tumors investigated were meningiomas and distant metastases. Meningiomas differ from gliomas in two respects: they have a markedly larger blood volume and different microenvironment.

Contrast medium extravasation has been divided into two bidirectional transport processes - one fast and one slow - which are also known as permeability into two separate interstitial volumes. Fast permeability can only serve to differentiate extra-axial tumors (meningiomas) from intra-axial tumors (gliomas and distant metastases). Slow permeability can be used to characterize necrotic tumors and thus allows differentiation of glioblastomas from low-grade gliomas in the brain. Perfusion, blood volume, and interstitial volume have been shown to be diagnostically relevant parameters.

To improve representation of differences in microenvironment, scatter diagrams were used in which interstitial volume is plotted against blood volume. The results show that, based on their microenvironments, different tumor entities occupy different areas in such diagrams.

For dMRI of the prostate, the pharmacokinetic model has been extended to encompass prostate cancer as a new tumor entity. Only a few study groups have so far used dMRI for imaging of prostate cancer, and most investigators did not quantify compartments and exchange constants. Since perfusion in the prostate is not the same as in the brain, a novel dual-contrast pulse sequence was used for dMRI. This sequence also visualizes the contrast bolus in prostate tissue. The evaluation method and pharmacokinetic model were further modified for analysis of dMRI of the prostate.

The refined method differs from that used for analysis of cerebral MRI in that additional intensity homogenization and motion correction are applied prior to analysis. Phase images are used to correct for pulsations of the AIF. It is necessary to take into account not only delay relative to the AIF but also bolus dispersion in order to adequately describe arrival of contrast medium at the target site.

The dual echo sequence with use of a markedly longer echo time for the second echo enabled quantification of mean transfer time and perfusion as additional parameters. It was shown that perfusion is significantly higher in prostate cancer compared with normal prostate tissue. Unlike for brain tumors, it was found that perfusion is a more relevant parameter than blood volume for prostate imaging. In conclusion, use of a 3-compartment model enables detailed and spatially resolved analysis of tissue parameters.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1	Medizinische und biologische Grundlagen	3
2.1.1	Das menschliche Gefäßsystem	3
2.1.2	Perfusion	5
2.1.3	Permeabilität	6
2.1.4	Hirntumore	7
2.1.5	Hirntumorperfusion	8
2.1.6	Funktionelle Hirnaktivierung	9
2.1.7	Prostatatumor	10
2.1.8	Prostatatumorperfusion	11
2.2	MR-Techniken zur Perfusionsmessung	13
2.2.1	Kontrastmittel	13
2.2.2	1-Kompartimentmodell: Berechnung der Perfusion	14
2.2.3	Perfusionsmessung mittels Bolustechnik	17
2.2.4	1-Kompartimentmodell: Extravasationsbrechnung	21
2.2.5	2-Kompartimentmodell: Perfusion und Extravasation	22
2.2.6	3-Kompartimentmodell: Perfusion und 2 Extravasationskomponenten	24
2.2.7	Messung der Extravasation	24
2.2.8	Parametrisierung der arteriellen Eingangsfunktion	26
2.2.9	Korrektur der arteriellen Eingangsfunktion	27
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>28</b>
3.1	Untersuchungen am Gehirn	28
3.1.1	Patienten	28
3.1.2	Akquisitionsprotokoll	28
3.1.3	Bildauswertung der dmRT	29
3.1.4	Bildauswertung der fmRT	30
3.2	Untersuchungen an der Prostata	32
3.2.1	Patienten	32
3.2.2	Bildnachverarbeitung	33

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
4.1	Ergebnisse der Hirntumoruntersuchungen . . . . .	36
4.1.1	Pharmakokinetische Analyse . . . . .	36
4.1.2	Blutvolumen . . . . .	40
4.1.3	Perfusion . . . . .	42
4.1.4	Permeabilität . . . . .	43
4.1.5	Interstitielles Volumen . . . . .	44
4.1.6	Interstitielles Volumen versus Blutvolumen . . . . .	45
4.1.7	ROC-Analyse der Blutvolumenverteilung . . . . .	46
4.1.8	Einfluss des Blutvolumens auf das BOLD-Signal . . . . .	51
4.2	Ergebnisse der Prostatatumoruntersuchungen . . . . .	54
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1	Pharmakokinetisches Modell für die Hirntumoruntersuchungen . . . . .	59
5.2	Pharmakokinetische Hirntumoruntersuchungen . . . . .	61
5.3	ROC-Analyse der Blutvolumenverteilungen . . . . .	63
5.4	Tumervaskularisation und BOLD-Effekt . . . . .	64
5.5	Pharmakokinetische Prostatatumoruntersuchungen . . . . .	65
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>72</b>
7.1	Ergebnistabellen . . . . .	72
7.2	Weitere eigene Originalarbeiten zum Thema . . . . .	75
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>93</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>94</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Wandaufbau der Arterie . . . . .	3
2.2	Schema der terminalen Strombahn . . . . .	4
2.3	Blut-Hirn-Schranke . . . . .	5
2.4	Histologie eines Glioblastoms . . . . .	8
2.5	Kontrastmittelanreicherung bei gestörter Blut-Hirn-Schranke . . . . .	14
2.6	Dispersion der Kontrastmittelpartikel in einem Voxel . . . . .	15
2.7	Konzentrations-Zeit-Verläufe im Gewebe bei rechteckigem Kontrastmittelbolus. . . . .	16
2.8	Bolus-Messung mit einer $T_2^*$ -gewichteten Gradienten-Echo-EPI-Sequenz. . . . .	18
2.9	Bolus bei Gradienten-Echo- und Spin-Echo-EPI . . . . .	18
2.10	Auswirkung einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. . . . .	20
2.11	Signal zu Konzentrationsabhängigkeit einer TurboFLASH-Sequenz . . . . .	25
2.12	Schema einer Doppelkontrastsequenz . . . . .	26
3.1	BOLD-Signalverteilung eines aktivierten Areals . . . . .	31
4.1	Signalzeitkurven von Arterie und Tumor . . . . .	36
4.2	Simulation der Extravasation . . . . .	37
4.3	Vergleich der schnellen und langsamen Extravasation . . . . .	38
4.4	Darstellung der Korrelation zwischen den Austauschkonstanten . . . . .	39
4.5	Verteilung der interstitiellen Signalintensitäten . . . . .	39
4.6	Verteilung der relativen Signalintensitäten der interstitiellen Kompartimente . . . . .	40
4.7	Glioblastom und Meningeom: $T_1$ -gewichtetes Bild nach KM-Applikation, Blutvolumenverteilung und interstitielles Volumen . . . . .	41
4.8	Balkendiagramm des relativen Tumorblutvolumens von Gliomen . . . . .	42
4.9	Streudiagramm Perfusion gegen Blutvolumen . . . . .	43
4.10	Streudiagramm interstitielles Volumen gegen Blutvolumen . . . . .	45
4.11	Balkendiagramm der Blutvolumenverteilung . . . . .	47
4.12	Optimierung des relevanten Tumorzellenanteils mittels der ROC-Fläche . . . . .	48
4.13	Bestimmung der Schwellwerte anhand der Fähigkeit zur Tumorseparation . . . . .	48
4.14	ROC-Charakteristik für Schwellwerte beim Tumorblutvolumen zur MR-Gradierung . . . . .	49
4.15	ROC-Charakteristik für das mittlere Tumorblutvolumen zur MR-Gradierung . . . . .	50
4.16	Gradierungsvergleich MRT versus Histologie . . . . .	50

4.17 BOLD Signal der Tumorpatienten ipsilateral gegen contralateral . . . .	52
4.18 Abhängigkeit des Asymmetriekoeffizienten der mittleren Aktivierung vom Gesamttumorblutvolumen . . . . .	54
4.19 Anpassung der Modellkurven an die gemessenen Kurven der beiden Echos	56
4.20 Parametrische Bilder der Prostataauswertung . . . . .	57

# Tabellenverzeichnis

2.1	Typische Perfusionswerte eines Erwachsenen . . . . .	6
4.1	Ergebnisse der statistischen funktionellen BOLD-Auswertung . . . . .	51
4.2	Auswertung der funktionellen Aktivierung der Probandengruppe mit der VOI-Methode . . . . .	51
7.1	Ergebnisse der pharmakokinetischen Auswertung von Hirntumoren . . .	72
7.2	Ergebnisse der Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Hirntumoridentitäten . . . . .	73
7.3	Ergebnisse der 3-Kompartimentauswertung der Prostata für Tumor und Gewebe . . . . .	74



# Abkürzungsverzeichnis

AIF	arterielle Eingangsfunktion (arterial input function)
BOLD	von der Blutoxygenierung abhängiges Signal (blood-oxygenation level-dependent)
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CT	Computertomographie
dMRT	dynamische Magnetresonanztomographie
DCE-MRI	dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging)
DSC-MRI	dynamische Suszeptibilitätskontrastmagnetresonanztomographie (dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging)
EPI	Echoplanarbildgebung (echo planar imaging)
FLASH	Handelsname für gespoilte Gradientenechosequenz (fast low angle shot)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GE	Gradienten-Echo
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenpentasäure (Handelsname Magnevist)
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronemissionstomographie
PSA	prostatapezifisches Antigen (prostate specific antigen)
ROC	reader operating curve
SE	Spin-Echo
SPECT	Einzelphotonen-Emissionstomographie (single photon emission computer tomography)
TRUS	transrektaler Ultraschall
TurboFLASH	Handelsname für inversionspräparierte gespoilte Gradientenechosequenz
SD	Standardabweichung
SPIO	superparamagnetischen Eisenoxide
VOI	für die Auswertung markiertes Volumen (volume of interest)

# Kapitel 1

## Einleitung

Der Begriff Perfusion (lat. perfundere, durchströmen) definiert ganz allgemein das Durchströmen eines Organs mit einer Flüssigkeit. Häufig wird der Begriff jedoch verwendet, um die Versorgung des Gewebes mit Blut zu beschreiben, also den kapillären Blutfluss. Die Kenntnis der lokalen Blutversorgung ist bei einer Reihe von Erkrankungen von Bedeutung für die Beurteilung von Verlauf und Prognose, z. B. bei Herz-, Hirn- oder Niereninfarkten sowie Tumoren. Ebenso vielfältig wie die Anwendungen sind die eingesetzten Messtechniken. Allen Techniken ist dabei gemeinsam, dass das Blut und dessen Verteilung nur indirekt über eine beigemischte Substanz nachgewiesen wird. Aus der Verteilung der Substanz, oft auch Marker (enl. tracer) oder Kontrastmittel genannt, kann dann auf die lokale Perfusion geschlossen werden, bei einer Reihe von Verfahren ist diese Aussage auch quantitativ möglich. In den letzten Jahrzehnten wurden bei der Messung der orts aufgelösten lokalen Perfusion große Fortschritte gemacht. Die Erfindung der Computertomographie (CT) durch Hounsfield in den späten 60iger Jahren ermöglichte die orts aufgelöste Perfusionsmessung in vivo. Als eine weitere Meßmethode wird seit den 70iger Jahren die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für zeitaufgelöste Perfusionsmessungen eingesetzt. Als Marker kommen dabei radioaktive Substanzen ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ -Flurdesoxyglukose,  $^{133}\text{Xe}$ ) für die PET und Röntgenkontrastmittel für die CT zum Einsatz. Neben der Computertomographie mit dem Nachteil der Strahlenbelastung wird für solche Messungen zunehmend die MR-Tomographie eingesetzt.

Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung von zunächst zweier Tumoridentitäten, Hirntumoren und Tumoren der Prostata. Hirntumore und insbesondere Gliome zählen zu den am stärksten vaskularisierten Tumoren überhaupt, während Prostatatumore überwiegend niedriger vaskularisiert sind. Der Angiogenese wird bei Tumoren eine Schlüsselfunktion beigemessen. Ohne die Bildung von den Tumor versorgenden Blutgefäßen kann dieser nur bis zu einer Größe von 1 – 2 mm heranwachsen, die Energieversorgung erfolgt dann durch Diffusion. Histologische Studien konnten den Zusammenhang zwischen erhöhter Vaskularisation und Malignität untermauern. Ebenso konnte eine erhöhte Extravasation in Tumoren festgestellt werden.

Die kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung bei Hirntumoren hat den großen Nachteil, dass in vielen Fällen die Blut-Hirn-Schranke (BHS) gestört ist und es zu einer Kontrastmittelanreicherung im interstitiellen Raum kommt. Dieser Nachteil für die reine Perfusionsmessung kann auch als Herausforderung für neue Entwicklungen ge-

sehen werden. Bei Prostatatumoren besteht nicht die Möglichkeit unter vereinfachten Bedingungen, wie sie die Blut-Hirn-Schranke darstellt, die Perfusion zu bestimmen, denn bei den Prostatatumoren verlässt das Kontrastmittel wie bei allen extrakraniellen Tumoren das Gefäßbett. Dieses Verhalten stellt die dynamischen Messtechniken vor neue Herausforderungen, denn die Kontrastmittelanflutung im Gewebe wird durch zwei Prozesse bestimmt, der Perfusion und der Extravasation. Ziel ist es dementsprechend beide Prozesse mit dynamischen Messtechniken zu erfassen und mit Hilfe geeigneter Modelle zu beschreiben.

Die mathematische Beschreibung der Kontrastmittelextravasation stellt eine Möglichkeit zum Zugang zu weiteren diagnostischen Parametern. Dazu bedarf es eines geeigneten pharmakokinetischen Modells. Ein solches pharmakokinetisches Modell ermöglicht über die Quantifizierung der Perfusion hinaus die Bestimmung weiterer Parameter die Kontrastmittelextravasation beschreibend, das sind die Volumina derjenigen Gewebekompartimente, die Kontrastmittel anreichern, nämlich das Gefäßvolumen, interstitielles Volumen und das verbleibende nicht anreichernde Kompartiment, das Zellvolumen. Gleichzeitig können darüber hinaus die Anflutungsparameter der anreichernden Kompartimente, Perfusion und Permeabilität, bestimmt werden. Zur Charakterisierung des Gewebes werden damit funktionelle Parameter zugänglich, mit der veränderte Gewebeeigenschaften besser dargestellt werden können. Zielrichtung dieser Arbeit ist die Entwicklung eines geeigneten pharmakokinetischen Modells zur Gewebscharakterisierung, der Mess- und Auswertetechnik. Des Weiteren ist das Potential dieser neuartigen Meßmethode anhand von Studien an Gehirntumoren evaluiert worden. In einem weiteren Schritt wurde die Messtechnik und das pharmakokinetische Modell soweit weiterentwickelt, dass es auch bereits an einer kleinen Testgruppe von Prostatatumoren eingesetzt wurde.

# Kapitel 2

## Grundlagen

### 2.1 Medizinische und biologische Grundlagen

#### 2.1.1 Das menschliche Gefäßsystem

Die vom Herzen zu den Organen führenden Blutgefäße werden als Schlagadern oder Arterien bezeichnet. Der Name Arterien leitet sich vom griechischen “aer“ = Luft ab, und beruht auf der Beobachtung, dass diese Gefäße bei einer Leiche aufgrund der Wandkontraktion stets blutleer sind. Man nahm irrtümlicherweise an, Arterien würden Luft transportieren. Die Aorta als größte Arterie dient mit ihrer elastischen Wand als mechanischer Zwischenspeicher für den vom Herzen erzeugten hohen systolischen Blutdruck. Sie erzeugt einen quasikontinuierlichen Blutstrom durch die Peripherie.

Die großen Arterien teilen sich unter stetiger Zunahme des Gesamtquerschnittes in mittelgroße, kleine und präkapilläre Arterien (Arteriolen) auf, wobei die Dicke aller Wandschichten, besonders aber die der Tunica media abnimmt, siehe Abb. 2.1. Die kleinsten präkapillären Gefäße, die Arteriolen bestehen nur noch aus Endothel, Gitterfaserhäutchen und einer oft auch nicht mehr geschlossenen Lage glatter Muskelzellen. Der eigentliche Stoffaustausch findet in den kleinsten Blutgefäßen, den Kapillaren statt (Abb. 2.2). Diese äußerst dünnwandigen Röhren bestehen

nur noch aus einer Endothelzellschicht, umgeben von einer Basalmembran. Da sich die gesamte Querschnittsfläche der Kapillaren im Vergleich zu den großen Arterien um den Faktor 500 - 800 vergrößert, sinkt die Strömungsgeschwindigkeit auf 0,2 bis 1 mm/s. Zusammen mit der Länge von 0,5 bis 1 mm und einem Durchmesser von 4 - 8 Mikrometern ergibt sich daraus eine Verweildauer des Blutes, auch Transferzeit genannt, in den Kapillaren von 0,5 bis 5 Sekunden.

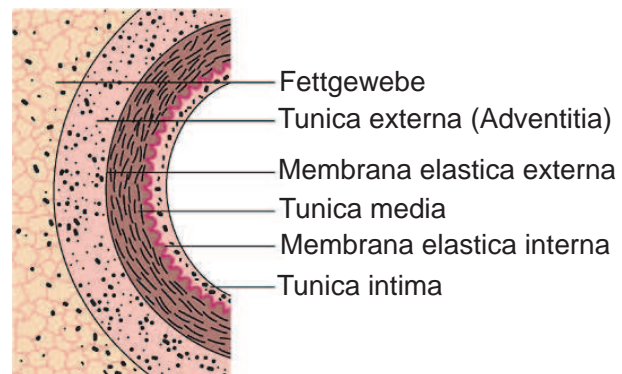


Abbildung 2.1: Wandaufbau der Arterie [SH85].

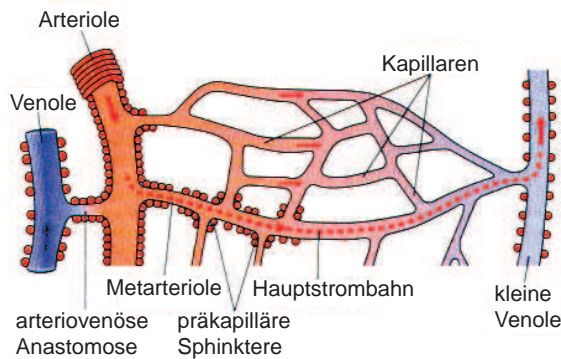


Abbildung 2.2: Schema der terminalen Strombahn: Glatte Muskelfasern sind kreisförmig an der Gefäßwand dargestellt [STL00].

ist in Ruhe im Gleichgewichtszustand und wird durch die Anflutung nahezu vollständig ausgeglichen, die Menge der ausgetauschten Stoffe ist proportional zur lokalen Durchblutung (durchblutungslimitierter Austausch). Wasserlösliche Substanzen wie Glukose, Aminosäuren, Proteine und das Wasser selbst können die Kapillarwand dagegen nur durch Poren oder interzelluläre Spalten passieren (diffusionslimitierter Austausch). Die Transportgeschwindigkeit hängt dabei wesentlich vom Verhältnis der Molekülgröße zum Porenradius ab. Während bei kleinen Molekülen wie Glukose die Diffusion nahezu ungestört verläuft, können größere Moleküle die Kapillarwand zunehmend schlechter passieren.

Kapillaren vom kontinuierlichen Typ, wie sie im Herz- und Skelettmuskel, der Lunge und im Gehirn zu finden sind, besitzen kein Porensystem. Der Haupttransportweg wasserlöslicher Stoffe ist in diesen Gefäßen die Passage der interzellulären Spalten zwischen den Endothelzellen. In diesen Spalten befinden sich so genannte “tight junctions“. Diese Haftstränge zwischen benachbarten Zellen sind im Gehirn lückenlos und bilden zusammen mit den Gliazellen die Blut-Hirn-Schranke (BHS), die den Übertritt höhermolekularer Substanzen aber auch von Bakterien und Viren vom Blut in die Nervenzellen verhindert (Abb. 2.3). Die BHS kann bei einer Reihe von Erkrankungen wie z. B. Entzündungen, bei Tumoren oder Durchblutungsstörungen des Gehirns aber auch bei Vergiftungen oder Hypoxie durchbrochen sein.

Das Kapillarbett bildet das Ende des arteriellen Gefäßbaumes. Die Kapillaren münden in Venolen, die das Blut in immer größeren Venen sammeln, bis es schließlich über die Vena cava bzw. Venae pulmonales wieder das Herz erreicht. Der Blutfluss durch das Kapillarbett, der für die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen sowie den Abtransport von Stoffwechselprodukten verantwortlich ist, wird mikrovaskuläre Perfusion“ - oder oft auch nur “Perfusion“ genannt.

Experimentell können zur Beurteilung der Vaskularisation verschiedene Parameter erfasst werden: Durch histologische Methoden sind dabei die Mikrogefäßdichte (MVD) und das Gefäß- bzw. Blutvolumen quantifizierbar. Bei der Perfusion und der Gefäßper-

Die Arteriolen regulieren über ihre Muskelkontraktion die Durchblutung des nachgeschalteten Kapillarnetzes. Unter Ruhebedingungen sind nur etwa ein Drittel aller Kapillaren durchströmt, die effektive Austauschoberfläche beim Menschen beträgt dann etwa  $300\text{ m}^2$ . Die Kapillardichte ist von Organ zu Organ verschieden, am höchsten ist sie im Gehirn, dem Myokard und den Nieren. Der Stoffaustausch in den Kapillaren geschieht auf verschiedenen Wegen. Lipidlösliche Stoffe wie zum Beispiel die Atemgase  $\text{O}_2$  und  $\text{CO}_2$  können durch die gesamte Fläche des Endothels diffundieren. Das Konzentrationsgefälle dieser Substanzen zwischen Blut und Gewebe

meabilität handelt es sich um funktionelle Parameter, die nicht histologisch erfasst werden können. Die Perfusion beschreibt das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit durch ein definiertes Gewebvolumen fließt. Da die Vaskularisation und Perfusion wichtige Parameter bei der Tumorcharakterisierung sind, wurden fast alle verfügbaren Messtechniken auch an Hirntumoren angewandt.

Nuklearmedizinische Methoden wie die Positronemissionstomographie (PET) oder die Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT) können mit entsprechenden frei diffusiblen Markersubstanzen wie zum Beispiel  $H_2^{15}O$  zur Blutflussmessung verwendet werden. Die Verfahren sind jedoch aufwendig, zur Quantifizierung muss theoretisch die Konzentration des Markers direkt in der zuführenden Arterie gemessen werden. In der Praxis wird jedoch ersatzweise eine arterielle Blutentnahme dynamisch vorgenommen, bei der die Konzentration der Marksubstanz in Abhängigkeit von der Zeit separat gemessen wird. Durch diese Entnahmeprozedur ist jedoch die Signalzeitkurve gegenüber der ursprünglichen Kurve verfälscht. Zudem ist die Ortsauflösung der nuklearmedizinischen Methoden relativ gering, sie liegt im Bereich von 5 mm. Gebräuchlicher sind die kontrastmittelgestützte dynamische Perfusions-CT und -MRT. Die Perfusionsbildgebung verfolgt dabei folgende Ziele:

1. Die Gradierung des Tumors zur Abschätzung der Prognose und Wahl der Therapieform, wobei eine erhöhte Vaskularisation mit einer erhöhten Tumormalignität korreliert [BCF72, AGL+94].
2. Die Differenzierung unterschiedlich perfundierter Areale innerhalb eines heterogenen Tumors, und damit eine verbesserte Planung der Biopsiepunkte.
3. Die Therapiekontrolle, insbesondere nach Einsatz antiangiogenetischer Medikamente wie etwa Thalidomid.

### 2.1.2 Perfusion

In Ruhe erhält das Gehirn etwa 15 % des Herzzeitvolumens an Blut. Das Blut erreicht das Gehirn durch 4 Schlagadern, den Arteriae carotes communes und vertebrales. Die durchschnittliche Durchblutung beträgt dann 50 – 60 ml/(g·min). Tabelle 2.1 zeigt die Perfusion des Gehirns im Vergleich zu anderen Organen. Obwohl es nur 2 % der Körpermasse ausmacht, entfällt auf das Gehirn 20 % des Gesamtenergieumsatzes, wobei als Energiequelle fast ausschließlich Glukose dient.

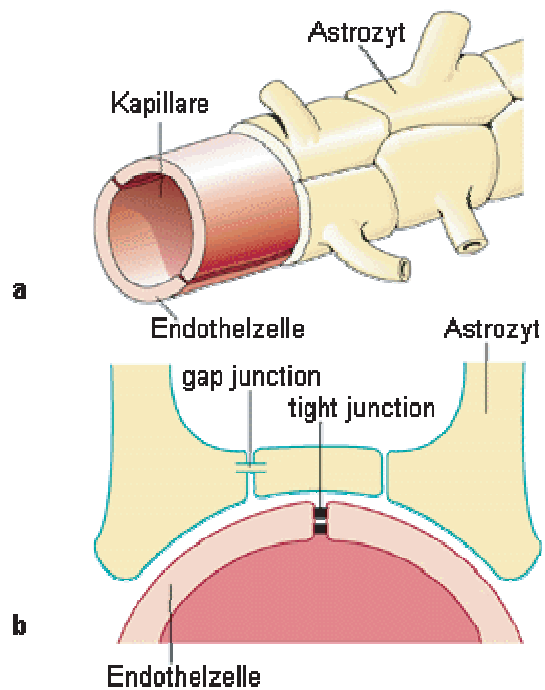


Abbildung 2.3: Blut-Hirn-Schranke, a) räumlich, b) Querschnitt [Dee92].

Organ bzw. Gewebe	Ruhedurchblutung [ml/(g·min)]	maximale Durchblutung [Verh. zur Ruhedurchblutung]
Niere	3,5	1,5
Myokard	0,7-0,8	6
Gehirn (ges.)	0,5-0,6	2,5
Gehirnrinde	0,6-1,0	2,5
Gehirnmark	0,2-0,3	1,0
Magen, Darm	0,50	8
Leber	0,3	6
Haut	0,10-0,15	1,0
Skelettmuskel	0,02-0,04	20,0
Prostata	0,02-0,22	1,0

Tabelle 2.1: Typische Perfusionswerte eines Erwachsenen [STL00, VRL<sup>+</sup>02, Ina92]

Der Anteil der Blutgefäße beträgt etwa 4% des Hirnvolumens. Die lokale Perfusion schwankt zwischen 0,2-0,3 ml/(g·min) in der weißen Substanz und 0,6-1,0 ml/(g·min) in der grauen Hirnsubstanz. Nach dem 30. Lebensjahr nimmt die regionale Durchblutung beim Menschen ab. Der hohe Energieverbrauch zusammen mit den geringen Energie- und Perfusionsreserven machen das Gehirn anfällig für Durchblutungsstörungen, auch wenn diese nur kurz andauern.

### 2.1.3 Permeabilität

Als weiter Parameter, der die Extravasation eines Markers, also die Anreicherung im Gewebe bestimmt ist die Gefäßpermeabilität. Höhermolekulare Substanzen extravasieren vergleichsweise langsam im Zeitraum von mehreren Minuten bis Stunden, während die Konzentrationsänderung im Blut im wesentlichen auf der Ausscheidung beruht. Die Extravasationsrate ist relativ gering und wird durch drei Faktoren bestimmt, die Gefäßpermeabilität, die Gefäßoberfläche und die Molekülgröße bzw. der hydrodynamische Durchmesser der Substanz [Sch95, SRAM<sup>+</sup>95, Lau90]. Je höhermolekular die Markersubstanz, desto geringer ist die Extravasationsrate.

Üblicherweise ist es nicht möglich gleichzeitig einen histologischen Parameter wie die Größe der Gefäßoberfläche und einen funktionellen Parameter wie die Extravasationsrate gleichzeitig am selben Gewebe zu bestimmen. Da die Größe der Gefäßoberfläche nicht durch die üblichen diagnostischen bildgebenden Verfahren gemessen werden kann, wird die Gefäßpermeabilität nicht direkt angegeben, sondern nur als Permeabilitätsflächenprodukt. Das Permeabilitätsflächenprodukt ist insbesondere in hochmalignen Tumoren stark erhöht, so dass hier eine besonders hohe Extravasation festzustellen ist [GJ86, HHC<sup>+</sup>98], da Tumorgefäße mit dem Tumorgrad zunehmend Gefäße mit Diskontinuitäten aufweisen [Jai87]. Da die Extravasationsrate jedoch neben dem Permeabilitätsflächenprodukt vom hydrodynamischen Durchmesser und der Oberflächenbeschaffenheit des Markers abhängt, können keine allgemeingültigen gewebespezifischen Parameter angegeben werden.

### 2.1.4 Hirntumore

Unter den primären Hirntumoren, die etwa 2/3 aller intrakraniellen Tumoren ausmachen, haben Gliome einen Anteil von 30 – 50 % [Sch98]. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei etwa 4-5 pro Jahr auf 100000 Einwohner. Gliome zählen zu den neuroepithelialen Tumoren, der größten Gruppe der hirneigenen Neoplasien. Sie gehören zu den genetisch am besten untersuchten soliden Tumoren. Über die Entstehung der Hirntumoren ist nur sehr wenig bekannt.

Die Einteilung der Gliome erfolgt nach den wahrscheinlichen Ursprungszellen der einzelnen Entitäten. Dementsprechend werden Tumoren astrozytären Ursprungs als Astrozytome, oligodendroglialen Ursprungs als Oligodendrogliome und ependymalen Ursprungs als Ependymome bezeichnet. Die Biopsie gilt als Goldstandard bei der Klassifikation von Tumoren. Die histopathologische Gradierung beruht auf einer Reihe mikroskopischer Merkmale wie Zelldichte, Zell- und Kernpolymorphie, Differenzierungsgrad der Zellen, mitotische Aktivität, Endothelproliferation und Gewebnekrose. Die Klassifikation gelingt meist zuverlässig, Probleme entstehen, wenn Tumorzellen weitgehend undifferenziert sind, wenn Tumoren atypische Differenzierungsmerkmale aufweisen oder Mischformen von Tumoren mit unterschiedlichen Zelltypen nachweisbar sind.

Gliome haben eine Tendenz zur Progression und zum Fortschreiten zu einem höheren Grad der Anaplasie des Gewebes während des Verlaufs der Krankheit. Aus diesem Grund ist eine Einstufung des Malignitätsgrades eines Glioms, das so genannte "Grading", sinnvoll. Es existieren verschiedene Systeme zur Beurteilung des Malignitätsgrades eines Tumors [Ker49, Rin50, Zül79, KBS93b, KBS93a]. Das WHO-System hat im deutschsprachigen Raum die weiteste Verbreitung erlangt. Nach der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation der Hirntumoren werden dabei allen intrakranial vorkommenden Neoplasien unabhängig von der Gewebszugehörigkeit Malignitätsgrade zugeordnet. Das WHO-System umfasst die Grade 1 bis 4, wobei die einzelnen Grade den Überlebenswahrscheinlichkeiten zugeordnet sind. Der WHO Grad I entspricht dabei einem hoch differenzierten Tumor mit langsamem Wachstum und günstiger Prognose. Grad IV Tumoren sind hochmaligne, wenig differenzierte Tumoren mit hohem Proliferationspotenzial und sehr ungünstiger Prognose. Die richtige Gradierung ist in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie bei der Therapieentscheidung von Bedeutung. Patienten mit Tumoren vom Grad I haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8-10 Jahren, während Patienten mit Grad-IV-Glioblastomen im Durchschnitt nur 9 Monate überleben.

Ein charakteristisches Merkmal von Gliomen ist ihre intratumorale Heterogenität, das heißt das Vorliegen unterschiedlich differenzierter Areale innerhalb eines Tumors. Die Wahl der Biopsiepunkte kann daher bei ausgedehnten Tumoren schwierig sein. Um die höchstgradigen Regionen der Läsion zu bestimmen, werden üblicherweise Punkte mit starkem Anreicherungsverhalten nach Kontrastmittelgabe gewählt, in denen die Blut-Hirn-Schranke massiv gestört ist. Dies ist jedoch kein sicheres Kriterium, einige maligne Gliome zeigen zum Beispiel überhaupt keine Anreicherung [CML88]. Studien deuten darauf hin, dass etwa 10 – 25 % aller stereotaktischen Biopsien nicht die höchstgradigen Bereiche treffen, und so der Malignitätsgrad unterschätzt wird [CLT88, FSBG91].



### 2.1.5 Hirntumorperfusion

Der Großteil der Untersuchungen wurde an Patienten mit Hirntumoren, insbesondere Gliomen durchgeführt. Bei Tumorpatienten ist die mikrovaskuläre kapilläre Blutversorgung des neoplastischen Gewebes von Interesse, insbesondere auch deren Heterogenität. Der Blutfluss soll dabei quantifizierbar sein, um Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors ziehen zu können und über die Quantifizierung des Blutflusses verschiedene Messungen im Therapieverlauf vergleichbar zu machen.

Die Perfusion als Ausdruck der Vaskularisation spielt auch bei der Einteilung und Klassifikation von Gehirntumoren, bei der Malignisierung und der Therapiekontrolle eine wesentliche Rolle. Der Neubildung von Blutgefäßen, der Angiogenese, wird eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung und Malignisierung von Tumoren zugerechnet [PBR94, Fol90]. In einer Studie an transgenen Mäusen, die Karzinome entwickeln, konnte gezeigt werden, dass eine direkte Beziehung zwischen einer Neovaskularisation und einer Neoplasie bei Transformation der Hyperplasie zur Neoplasie nachgewiesen werden [FWIH89]. Diese Beobachtungen korrelieren mit Untersuchungen an anderen Tumormodellen auf Kaninchen, Ratten und Mäusen. Von diesen Untersuchungen ist bekannt, dass Tumore mit zunehmender Malignität eine Erhöhung der Vaskularisation aufweisen. Weidner wies 1991 nach, dass die Wahrscheinlichkeit einer Metastasenbildung beim Mamma-Karzinom linear mit der Kapillardichte korreliert [WSWF91]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Lungen- und Prostatakarzinomen sowie bei Hirntumoren gemacht [WCF<sup>+</sup>93, Wei95, LFB96].

Gliome zählen zu den am stärksten vaskularisierten Tumoren überhaupt. Die Beurteilung der Gefäßdichte als auch der Gefäßqualität ist eine wichtige Komponente der meisten histologischen Gradierungssysteme. Endothelzellproliferation ist ein Charakteristikum von malignen Gliomen und fehlt bei niedriggradigen Tumoren dieser Gruppe. Die maligneste Gliomform, das Glioblastom, ist ein hoch vaskularisierter Tumor, der als histologisches Merkmal typische mikrovaskuläre Proliferation zeigt (Abb. 2.4).

Obwohl manche Glioblastome „de novo“ entstehen, gehen ein Großteil dieser Tumoren aus primär niedriggradigen Gliomen hervor. Schon früh wurde erkannt, dass Angiogenese und die Fähigkeit, Blutgefäße aus der Tumorumgebung zu rekrutieren, ein bedeutender Faktor für den Übergang von benignen zu malignen Gliomen ist [Sch35].

Auch das Tumorwachstum und die Invasion des Tumors in das benachbarte Gewebe sind abhängig von der Angiogenese. Ohne die Penetration von Blutgefäßen können die Tumoren nur bis zu einer Größe von 1-2 mm wachsen, die Energiezufuhr erfolgt dann durch Diffusion [FWIH89]. Avaskuläre Tumoren wachsen in der Regel nicht invasiv

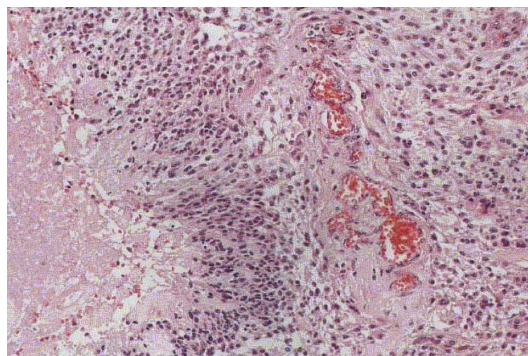


Abbildung 2.4: Histologie eines Glioblastoms (Grad IV). Erkennbar sind kleine anaplastische Tumorzellen, vasculäre Proliferation, sowie nekrotische Areale [KBS93a].

[AMN95]. Burger et al. konnten in einer großen Studie an 1440 malignen Astrozytomen nachweisen, dass bei anaplastischen Astrozytomen für die mittlere Überlebenszeit ausschließlich die vaskuläre Proliferation signifikant ist [BVGS85]. Daraus ergeben sich berechnete Hoffnungen auf neue Ansätze zur Behandlung dieser Tumoren: antiangiogenetische Therapie von Gliomen ist neben der Gentherapie und der Immuntherapie ein dritter Stützpfeiler zukünftiger Therapiekonzepte [Fin95].

### 2.1.6 Funktionelle Hirnaktivierung

Die Funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine von Kenneth Kwong [KBC<sup>+</sup>92] zurückgehende Variante der MRT. Die Methode misst Veränderungen der Perfusion in den verschiedenen Hirnregionen, die durch den Energiebedarf aktiver Nervenzellen hervorgerufen werden. Grundlage für die Darstellung des fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) ist der so genannte BOLD-Effekt (Blood-oxygenation level-dependent), der die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut zur Signaldetektion nutzt, genauer gesagt den Unterschied zwischen Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin.

Ist eine bestimmte Gehirnregion aktiv, so steigt der Verbrauch von Metaboliten und Sauerstoff, entsprechend steigt der Blutfluss zu dieser Region. Um aber eine gesteigerte Sauerstoffextraktion durch das Gewebe zu ermöglichen, muss der Blutfluss - und entsprechend das regionale Blutvolumen - so stark gesteigert werden, dass ein Sauerstoffüberschuss entsteht. Dies wird durch eine lokale Vasodilatation erreicht. Sauerstoff ist im Blut bekanntermaßen an das Hämoglobin als Transportprotein gebunden. Dieses Protein enthält einen Eisenkomplex an den der Sauerstoff für den Transport reversibel gebunden wird. Eisen hat bei gebundenem Sauerstoff eine andere Wertigkeit als ohne Sauerstoffbindung.

Da die Kernspintomographie in einem statischen Magnetfeld stattfindet und auf elektromagnetischen Mechanismen beruht, hat die unterschiedliche magnetische Wirkung des Eisens einen Einfluss auf die lokale Signalstärke im Kernspinbild. Während mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin vergleichsweise neutral ist, hat Desoxyhämoglobin eine reduzierende Wirkung auf die lokale Bildintensität. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Eisen im Desoxyhämoglobin paramagnetisch ist und deshalb eine höhere magnetische Suszeptibilität hat - verglichen mit dem diamagnetischen Oxyhämoglobin. Dieser Unterschied ist in  $T_2^*$  gewichteten Kernspinsequenzen besonders ausgeprägt und führt zu diskreten, aber darstellbaren Änderungen der Suszeptibilität. Daher hängt das BOLD-Signal nur vom Desoxy-/Oxyhämoglobinverhältnis ab [OLKT90, OTM<sup>+</sup>92, KBC<sup>+</sup>92].

Werden die Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (Ruhezustand gegenüber stimuliertem Zustand) gemacht, können sie durch statistische Testverfahren miteinander verglichen werden [OLKT90]. Zahlreiche Faktoren sind dafür bekannt, dass sie die Perfusion oder die Autoregulation beeinflussen und dementsprechend das BOLD-Signal verändern. Unter diese Stoffe fallen Substanzen wie Kaffein [LFB<sup>+</sup>02, MGM<sup>+</sup>02] aber auch pathologische Hirnveränderungen. Eine Verringerung des BOLD-Signales in Arealen, die Tumoren benachbart sind, ist bereits beobachtet worden [HSCL<sup>+</sup>99, HSCL<sup>+</sup>00, SHZH00, FSK<sup>+</sup>04, LFGZ06].

### 2.1.7 Prostatatumor

Das Prostatakarzinom ist in den USA das häufigste Malignom beim Mann und das am zweithäufigsten zum Tode führende Tumorleiden des Mannes [DR00]. Das Prostatakarzinom ist ein Tumor des höheren Lebensalters [SHC+93]. Abhängig vom Tumorstadium und vom Alter des Patienten bestehen folgende therapeutische Möglichkeiten: Radikale Prostatektomie bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die Radiatio neben einem lokal begrenzten auch bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und die Hormontherapie bei fortgeschrittenen metastasierten Tumorstadien und bei höherem Lebensalter bzw. beim Vorliegen von Komorbiditäten.

Eine Einteilung des Prostatakarzinoms wird nach Stadien im TNM-System, nach der histologischen Gradierung, dem Gleason-Score und anhand des PSA-Wertes durchgeführt. Als prognostisch relevante Parameter gelten das Tumolvolumen [MBK+86], das TNM-Stadium [MC94], der Gleason-Score [GM74, SWS+94] und der PSA-Wert [BWN+95].

Die Kernspintomographie (MRT) ist in der Lage, die Prostata und ihre nähere Umgebung mit hoher morphologischer Auflösung darzustellen [RZG+90, TRE+91, NBK+94]. Für die Beurteilung der für die Therapiewahl entscheidenden Kapselüberschreitung wurden in mehreren Studien morphologische Kriterien erarbeitet: Periprostatitisches Tumorwachstum mit Infiltration von Nachbarstrukturen, Asymmetrie der neurovaskulären Bündel, Verlegung des rektoprostatitischen Winkels, unregelmäßige und glatte Vorwölbungen der Prostatakapsel [TRE+91, YHA+97, OPS+94]. Die Treffsicherheit für die präoperative Stadieneinteilung ist sowohl von der verwendeten  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten nativen bildgebenden Sequenz als auch vom Erfahrungsgrad der Untersucher in der MRT-Diagnostik der Prostata und von Kenntnissen klinischer Parameter des Patienten abhängig [GST+97, YHA+97] und wird zwischen 57,0 und 88,9 Prozent angegeben. Eine abschließende Bewertung steht noch aus.

Bisherige Untersuchungen mit konventioneller statischer  $T_1$ -gewichteter Bildgebung nach Kontrastmittelapplikation zeigten keine signifikante Verbesserung der Treffsicherheit bezüglich der Stadieneinteilung für das Prostatakarzinom. Insbesondere bei der Unterscheidung des lokal begrenzten und des kapselüberschreitenden Prostatakarzinoms ergaben sich keine Vorteile durch die Kontrastmittelapplikation [HBL+95, BMAH95]. Die Protonenspektroskopie der Prostata stellt ein aufwendiges, jedoch untersucherunabhängiges Verfahren dar. Bei diesem Verfahren wird durch Erstellung eines NMR-Spektrums eine quantitative Analyse der Cholin-, Creatin- und Citratkonzentrationen ermöglicht. Durch die Erarbeitung von Schwellwerten für den Quotienten der Konzentrationen aus Cholin zu Citrat und Creatin zu Citrat wird ein zusätzliches untersucherunabhängiges Kriterium eingeführt. In Kombination mit der konventionellen  $T_2$ -gewichteten Bildgebung wurde für die Detektion eines Prostatakarzinoms eine Spezifität von bis zu 91 % erreicht. Für das Staging ergeben sich bei einer Kantenlänge eines Voxels von mindestens 4 mm allerdings keine eindeutigen Vorteile [SHV+99, YSH+99]. Der transrektale Ultraschall (TRUS) stellt das Standardverfahren in der Darstellung von Veränderungen der Prostata dar. Die Detektion eines kapselüberschreitenden Wachstums gelingt jedoch mit einer Treffsicherheit von 32 % nicht zuverlässig [Fre94, CSA+99]. Die Vaskularisations- und Perfusionsparameter einer Region innerhalb der Prostata

können in vivo auch mit der transrektalen farbkodierten Dopplersonographie untersucht werden. In einer Untersuchung an 43 Patienten zeigte sich ein hoher positiver Vorhersagewert von 62 % für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei fokaler Hypervaskularisation in der peripheren Zone. In dieser Studie fand sich jedoch eine Überschneidung von Vaskularisationsbefunden bei Prostatakarzinomen und akuter Prostatitis [NBR95]. In einer aktuellen vergleichenden Studie zeigte der TRUS als B-Bild, als farbkodierte Doppler- und Powerdopplersonographie lediglich eine Sensitivität von bis 41,1 % zur Detektion von malignen Läsionen bei einer Spezifität von 77,1 % [HS00].

### 2.1.8 Prostatatumorperfusion

Weidner wies 1993 am experimentellen Prostatakarzinom nach, dass die Wahrscheinlichkeit einer Metastasenbildung linear mit der Kapillardichte korreliert [WCF+93]. Beim Menschen wurde bisher als Malignitätskriterium für das Prostatakarzinom die Endothelzellproliferation mit einem um den Faktor 30 vergrößerten Wert im Vergleich zur parallel untersuchten benignen Prostatahyperplasie gesichert [VW95]. In einer Studie an 14 Prostatektomiepräparaten fand sich ein um den Faktor 2 erhöhte Mikrogefäßdichte im Prostatakarzinom im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe [SYB95]. Dieses Ergebnis wurde in den Untersuchungen von Vartanian bestätigt. In einer Untersuchung an 74 Prostatektomiepräparaten von Patienten mit Prostatakarzinom zeigte sich die Mikrogefäßdichte als Prognosefaktor für eine Metastasierung dem Gleason Score überlegen [WCF+93]. In einer histologischen Untersuchung von 101 Prostatakarzinompatienten fand Wakui eine positive Korrelation von Kapillardichte und Knochenmarkmetastasierung ( $\chi^2$ -Test:  $P < 0,001$ ) [WFI+92]. Des weiteren ist die Kapillardichte des Prostatakarzinoms als Prognoseparameter für die Entwicklung von Metastasen erkannt worden [BDB+94, BWB+96].

Für die Bildgebung allgemein hat die kombinierte Prostata - Körperoberflächenspule sich im Vergleich zur Prostata- oder Körperoberflächenspule alleine aufgrund eines verbesserten Signal zu Rausch Verhältnisses im Bereich der Prostata bei einem gleichzeitig ausreichend großen homogenen Untersuchungsbereich als überlegen gezeigt [HWV+94, TZZ+94]. Dementsprechend wird diese Methode auch bevorzugt für die perfusionsgewichtete MRT der Prostata eingesetzt.

Bisher wurde die perfusionsgewichtete MRT für die Beurteilung des Prostatakarzinoms nur von wenigen Arbeitsgruppen eingesetzt. In einer Studie an 57 Patienten mit Prostatakarzinom [JRK+97] wurde bei einer dynamischen perfusionsgewichteten MR-tomographischen Untersuchung alleine der Anstieg der Signalintensität in der Prostata analysiert (Steigung des Signalanstieges, maximale Signalamplitude, Signalverzögerung) [BJV+96, BBM+94]. In dieser Studie, in der die Signalintensität alle 1,25 bzw. alle 2,4 Sekunden gemessen wurde, zeigte sich eine geringe, wenn auch statistisch nicht signifikante Verbesserung des Tumorstagings.

In einer aktuellen Studie zeigten Pfeleiderer et al. in einer dynamischen  $T_1$ -gewichteten MR Untersuchung nach Subtraktion des Praekontrastbildes eine starke Korrelation der Parameter Steigung und Signalverzögerung als Perfusionsparameter mit dem Gradierung von Prostatakarzinomen bei 57 Patienten [PSR+99]. Ein pharmakokinetisches Modell und eine darauf basierende Mess- und Auswertetechnik, die gleichzeitig ei-

ne Quantifizierung der Gewebekompartimente Gefäßvolumen, interstitielles Volumen und Zellvolumen sowie der funktionellen Parameter Perfusion und Permeabilität mit dem Kontrastmittel Gd-DTPA ermöglichen, stellen eine Möglichkeit dar, die veränderten Gewebeeigenschaften besser darzustellen. Ein solches Verfahren existiert bisher für die Prostata nicht. Eine Technik, die die Verwendung der Prostata-Körperoberflächenspule für die dynamische Bildgebung ermöglicht, steht derzeit ebenfalls nicht zur Verfügung. Die unterschiedliche Untersuchungstechnik mit kombinierter Prostata-Körperoberflächenspule und deutlich anderen Tumoreigenschaften machen eine Erstellung eines geeigneten Mehrkompartimentmodells und einer Auswertetechnik für die Prostata erforderlich.

## 2.2 MR-Techniken zur Perfusionsmessung

### 2.2.1 Kontrastmittel

Oft sind allein die Unterschiede der Relaxationszeiten des Gewebes für die bildgebende Diagnostik nicht ausreichend. So lässt sich beispielsweise die Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) mittels nativer MR-Bildgebung nicht darstellen. Aus diesem Grund wurden eine ganze Reihe verschiedener Kontrastmittel (KM) entwickelt, die sich hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Bildkontrast als auch ihrer Verteilung innerhalb des Körpers unterscheiden.

Paramagnetische Elemente wie zum Beispiel die Übergangsmetalle Gadolinium (Gd) oder Dysprosium (Dy) besitzen magnetische Dipolmomente, die um zwei bis drei Größenordnungen höher als die der Protonen sind. Da diese Elemente toxisch sind, müssen sie durch Bindung an stabile organische Salzkomplexe wie Diethylenpentasäure (DTPA) für den Körper verträglich gemacht werden [WBPW84].

Die starken Dipolmomente der paramagnetischen Kontrastmittel treten mit den Momenten der Protonen in Wechselwirkung und bewirken eine beschleunigte Relaxation. Die Änderung der Relaxationszeiten ist in erster Näherung linear proportional zur Kontrastmittelkonzentration  $C^{KM}$ , und wird als Relaxivität  $R$  bezeichnet:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_1^0} + R_1^{KM} C^{KM} \quad (2.1)$$

$T_1^0$  ist die ursprüngliche Relaxationszeit des Gewebes, die Relaxivität ist in erster Näherung für alle Gewebe gleich. Für  $T_2$  und  $T_2^*$  gelten analoge Gleichungen.

Das durchschnittliche Molekulargewicht von Gd-DTPA beträgt 550-600 Dalton. Diese Größe erlaubt den Übertritt des Kontrastmittels vom Gefäß ins Gewebe. Im Gehirn wird dies im Normalfall durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert. Ist die BHS jedoch gestört, so tritt ein Teil des Kontrastmittels aus den Gefäßen in den Interzellulärraum über und reichert sich dort an (Extravasation). Es wird jedoch nicht von den Zellen selbst aufgenommen. Die Anreicherung stellt sich durch den  $T_1$  verkürzenden Effekt in  $T_1$ -gewichteten Bildern stark hyperintens dar (Abb. 2.5).

Soll lediglich die Extravasation dargestellt werden, so ist eine intravenöse Injektion des Kontrastmittels per Hand ausreichend. Die normale Dosierung beträgt 0,1 mmol Gd-DTPA pro Kilogramm Körpergewicht. Bei einer Reihe von Untersuchungen, dazu gehören die MR-Perfusionsbildgebung und die kontrastmittelverstärkte Angiographie, muss das Kontrastmittel während der Bildgebung und mit einer definierten Injektionsrate verabreicht werden. In diesen Fällen werden in der Regel automatische Injektionssysteme verwendet.

Eine andere Art Kontrastmittel sind die superparamagnetischen Eisenoxide (SPIO). Dabei werden Eisenoxidpartikel von ca. 4–10 nm Durchmesser in eine dünne Hülle aus z. B. Dextran oder Zitrat verpackt. Die Eisenoxidpartikel unterscheiden sich neben ihrer Beschichtung in ihrer Größe, die letztendlich entscheidend für die Ausscheidungsrate aus dem Blut ist. Durch die höhere Molekülgröße verbleiben die Partikel länger im Gefäßsystem und werden daher auch als intravasale Kontrastmittel (blood pool agents) bezeichnet. Damit eignen sich die SPIO ausschließlich zur Gefäßdarstellung oder zur

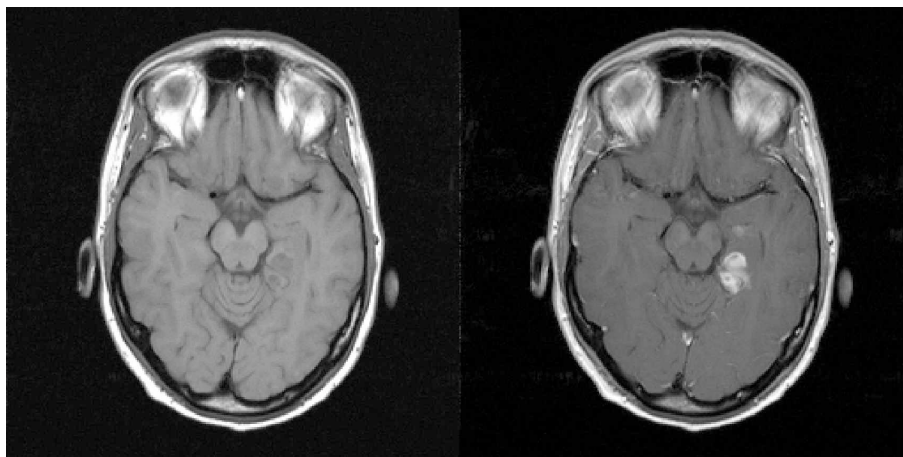


Abbildung 2.5: Visualisierung der gestörten Blut-Hirn-Schranke bei einem Hirntumor (Pilozytisches Astrozytom) durch die Anreicherung von Gd-DTPA. Im nativen Bild links ist der Tumor wenig auffällig und zudem schlecht abgrenzbar. Nach Kontrastmittelgabe (rechts) sind der Tumor, aber auch die Blutgefäße kontrastiert.

Messung des lokalen Blutvolumens, nicht aber zur Darstellung der BHS-Integrität.

### 2.2.2 1-Kompartimentmodell: Berechnung der Perfusion

Unter dem Begriff Perfusion wird im Folgenden die Versorgung des Gewebes mit Blut, also die mikrovaskuläre Zirkulation verstanden. Die Perfusion als funktioneller Parameter der Gewebsvitalität wird allgemein in der Einheit ml Blut pro g Gewebe bzw. pro  $\text{cm}^3$  in der Minute angegeben. Eine genaue Quantifizierung der Perfusion ist von diagnostischem Wert. So geht man beispielsweise davon aus, dass nach einem Schlaganfall Gewebe mit einer Perfusion unter  $0,2 \text{ ml/g}\cdot\text{min}$  unwiderrufflich geschädigt ist, während Gewebe mit Perfusionswerten von  $0,2 - 0,3 \text{ ml/g}\cdot\text{min}$  durch schnelle Intervention gerettet werden kann [Sym80].

Eine auch klinisch einsetzbare Methode zur Bestimmung der Perfusion basiert im allgemeinen auf der intravaskulären Injektion einer exogenen wasserlöslichen Substanz als Bolus und der daraus resultierenden zeitlichen Veränderung der Konzentrationen im Blut. Als Messtechniken zur Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von entsprechenden Substanzen (Kontrastmittel) stehen derzeit mehrere Methoden zur Verfügung, von denen in der Klinik u. a. die dynamische PET [TP81], die dynamische Fluorimetrie [LL73, HMGW69]; und die dynamische Magnetresonanztomographie (dMRT) [OYI+86] angewandt werden. Alle diese klinisch einsetzbaren Methoden zur Bestimmung der Perfusion basieren auf der intravaskulären Injektion einer exogenen wasserlöslichen Substanz und der daraus resultierenden zeitlichen Veränderung der Konzentrationen im Blut und Gewebe. Zur Berechnung der Perfusion aus den im Blut und Gewebe gemessenen Signalzeitkurven dient die Indikatorverdünnungsmethode [Ket51, Ket60, KAH95].

Wird in der zuführenden Arterie ein Markerbolus von sehr kurzer Länge gegeben (Delta-Puls), so führt die Dispersion zu einer Verzögerung und Verbreiterung des Bolus.

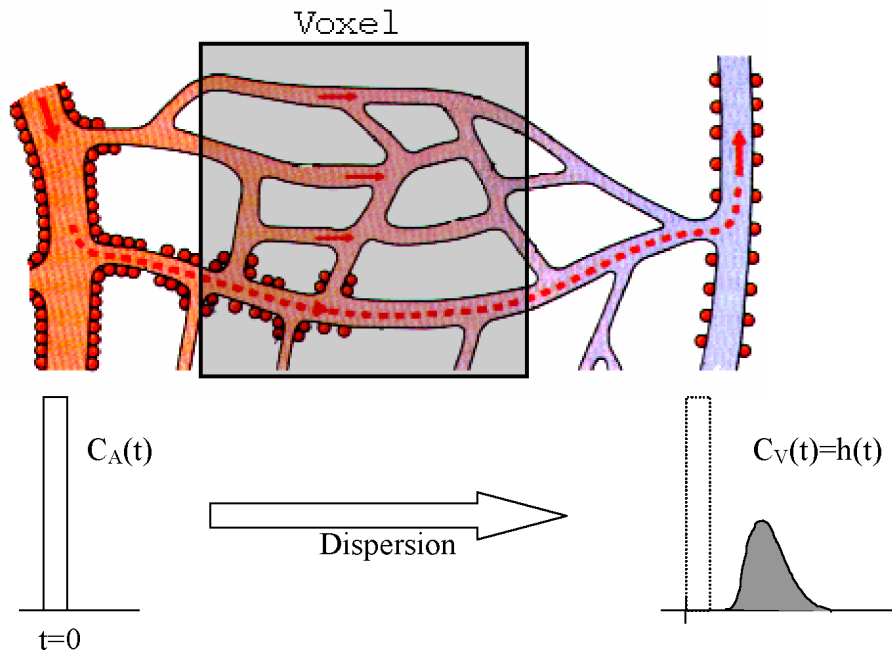


Abbildung 2.6: Dispersion der Kontrastmittelpartikel in einem Voxel: Entlang der Hauptstrombahn (rot gestrichelt) durchqueren KM-Partikel das Kapillarbett am schnellsten.

Dabei wird angenommen, dass die Kontrastmittelpartikel unterschiedliche Wege durch einen Voxel zurücklegen, die sich in den Durchlaufzeiten unterscheiden (Abb. 2.6), und der Markerbolus durch Vermischung mit dem Gewebeblut verdünnt wird. In der Magnetresonanztomographie werden zu diesem Zweck Kontrastmittel als Marker verwendet.

Etwas unterschiedlich ist die Auswertung in Abhängigkeit davon, ob der Marker die Blutbahn verlassen kann oder nicht. Das Verteilungsvolumen des Markers ist dementsprechend entweder das Blutvolumen oder enthält zusätzlich extravaskuläre Volumenanteile. Mit intravasale Marker lassen sich aus der Markerkinetik der lokale Blutfluss (Perfusion,  $f$ ) und das relative lokale Blutvolumen ( $v_b$ ) relativ einfach berechnen. Für einen ideal rechteckigen Bolus kann man im Gewebe die in Abbildung 2.7 gezeigten Konzentrations-Zeit-Verläufe messen.

Um den Blutfluss zu berechnen, könnte die Ein- oder Auswaschkurve des Kontrastmittels bei rechteckigem Eingangsbolus gemessen werden, deren Steigung gerade dem lokalen Blutfluss entspricht. In der Praxis kann eine solche Bolusform aber nicht erreicht werden. Deswegen muss aus den real gemessenen Kurven die Abhängigkeit von der genauen Form des Eingangsbolus herausgerechnet werden. Diese wird als arterielle Eingangsfunktion bezeichnet (Arterial Input Function - AIF). Das Blutvolumen ist proportional zum Integral unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und unabhängig von der genauen Form des Bolus, wenn dieser länger als die charakteristische Zeitkonstante  $f/v_b$  von etwa 4 Sekunden ist. Findet sich ein Referenzvoxel, der zu 100 % mit Blut gefüllt ist, lässt sich für alle Voxel das relative lokale Blutvolumen in Prozent berechnen. Wird in der zuführenden Arterie ein Kontrastmittelbolus von sehr kurzer Länge und der



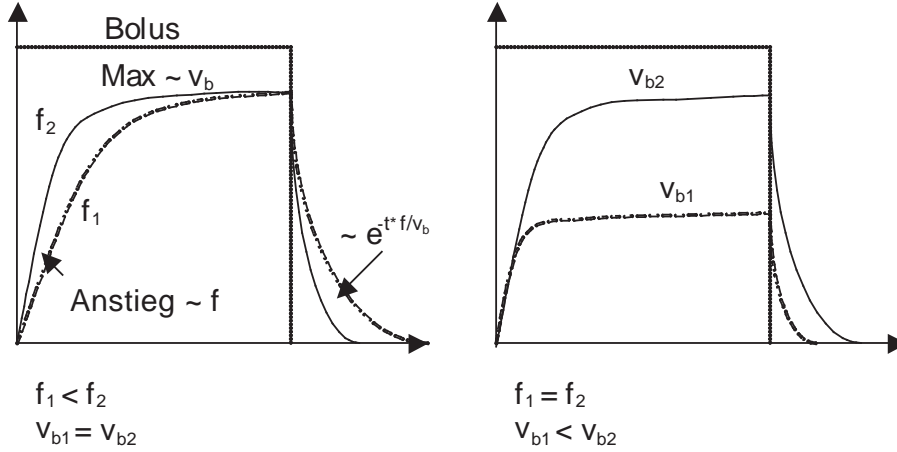


Abbildung 2.7: Konzentrations-Zeit-Verläufe im Gewebe bei rechteckigem Kontrastmittelbolus. Links: unterschiedliche Perfusion  $f$ , gleiches  $v_b$ , rechts: gleiche Perfusion  $f$ , unterschiedliches  $v_b$ . Der initiale Anstieg der Kurve ist nur abhängig vom Fluss, die Höhe des Plateaus nur von  $v_b$ , die Auswaschkurve vom Verhältnis  $f/v_b$  [Bux00].

normierten Fläche 1 gegeben (Delta-Puls), so führt die Dispersion zu einer Verzögerung und Verbreiterung des Bolus, so dass die in der Vene gemessene Kontrastmittelkonzentration der Funktion  $h(t)$  entspricht. Das Integral über  $h(t)$  muss wieder 1 ergeben, da kein Kontrastmittel im Gewebe verbleibt oder verloren geht. Somit gibt die Funktion

$$R(t) = 1 - \int_0^1 h(\tau) d\tau \quad (2.2)$$

den Anteil des Kontrastmittels an, der noch nicht in der Vene angekommen ist.  $R(t)$  wird daher als Residuums-Funktion bezeichnet, die für  $t = 0$  den Wert 1 hat und dann monoton stetig fällt. Auch jeder einzelne Voxel lässt sich durch eine eigene Residuumsfunktion beschreiben, die den Anteil des Kontrastmittels beschreibt, der sich zur Zeit  $t$  nach dem Einfließen noch im Voxel befindet [ØWC+96].

Der in der Arterie eintreffende Bolus ist in der Praxis nicht deltaförmig, sondern wird durch die arterielle Eingangsfunktion beschrieben (der AIF). Die Menge an Kontrastmittel, die einen Voxel erreicht, ist proportional zum Fluss  $f$  und zur Konzentration  $C_a$  in der zuführenden Arterie. Die Änderung der Konzentration  $dC/dt$  im Blut ist umgekehrt proportional zum relativen Blutvolumenanteil  $v_b$ . Gleichzeitig fließt Kontrastmittel entsprechend proportional zur Konzentration im Gewebe ab:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{f}{v_b}(C_a(t) - C(t)) \quad (2.3)$$

Um die tatsächliche Kontrastmittelkonzentration in einem Voxel zu berechnen, muss das Integral der bisher hineintransportierten KM-Menge multipliziert mit der Residuumsfunktion der Zeitdifferenz gebildet werden:

$$C(t) = \int_0^t f \cdot C_a(\tau) \cdot R(t - \tau) d\tau \quad (2.4)$$

Gleichung 2.4 sagt aus, dass die gemessene Signal-Zeit-Kurve eines Voxels aus der ebenfalls messbaren AIF durch Faltung<sup>1</sup> mit der Funktion  $f \cdot R(t)$  hervorgeht. Diese Funktion lässt sich demnach durch Entfaltung ermitteln. Da die Residuumsfunktion  $R$  immer das Maximum 1 hat, ist das Maximum der so ermittelten Funktion der lokale Blutfluß des Voxels.

Aus den berechneten Werten für das lokale Blutvolumen und den Blutfluss lässt sich ein dritter Parameter bestimmen. Das seit über einhundert Jahren bekannte Zentralvolumentheorem sagt aus, dass sich die mittlere Transitzeit (Mean Transit Time - MTT) eines Markerpartikels durch die Gefäße als Verhältnis aus Volumen und Fluss berechnen lässt [Str94]:

$$MTT = \frac{v_b}{f} \quad (2.5)$$

Die MTT ist für gesunde graue und weiße Hirnsubstanz nahezu identisch, während sie bei Infarktgewebe verlängert ist. Diese Unterscheidung ist auf den Blutvolumen ( $v_b$ ) und Perfusionsbildern ( $f$ ) schwieriger.

### 2.2.3 Perfusionsmessung mittels Bolustechnik

Bei der dynamischen kontrastmittelbasierten Magnetresonanztomographie (dMRT) handelt es sich um eine hochauflösende reproduzierbare Methode zur Darstellung der Austauschparameter und Gewebekompartimente, die im Prinzip auf den gesamten Körper angewendet werden kann. Für die Magnetresonanztomographie standen bisher nur niedermolekulare Gadolinium (Gd)-haltige Kontrastmittel für klinische Untersuchungen am Menschen zur Verfügung, die sich mit hoher Empfindlichkeit nachweisen lassen und zudem gut verträglich sind. Höhermolekulare langsam extravasierende Kontrastmittel waren nur für tierexperimentelle Untersuchungen verfügbar. Gd-haltige Kontrastmittel bewirken Veränderungen zweier im MRT messbarer Parameter: Die Verkürzung der  $T_1$ - und der  $T_2$ - Relaxationszeit. Zur Darstellung des Kontrastmittelbolus können beide Effekte herangezogen werden. Bei der dMRT finden daher zwei verschiedene Messtechniken Anwendung:  $T_1$ - und  $T_2$ - bzw.  $T_2^*$ - gewichtete Sequenzen. Im Folgenden sind die MR-Verfahren zur Perfusionsmessung beschrieben.

Üblicherweise wird Bolus-Methode zur MRT-Perfusionsbildgebung im Gehirn eingesetzt. Die Bolus-Methode ist minimal invasiv, da dabei Kontrastmittel benötigt wird, das venös so schnell und so konzentriert wie möglich injiziert wird. Üblich sind Boli von 0,2 mmol Gd pro Kilogramm Körpergewicht, die mit einer Rate von 5 ml/s verabreicht werden. Der erste Durchgang dieses Kontrastmittelbolus durch das Gewebe wird mit hoher zeitlicher Auflösung (1-2 Sekunden) aufgenommen. Etwa 60 bis 80 Sekunden nach der Injektion hat sich das Kontrastmittel im Blut gleichmäßig verteilt. Ein Beispiel einer solchen Messung zeigt Abbildung 2.8.

<sup>1</sup>Die Faltung „\*“ zweier Funktionen  $f(x)$  und  $g(x)$  ist definiert als  $f * g(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(y)g(x - y)dy$ .

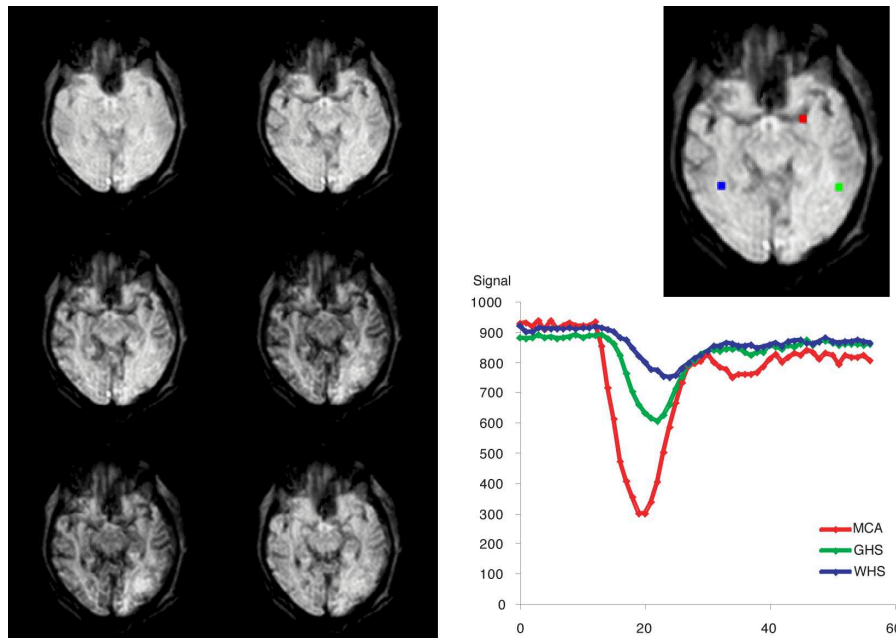


Abbildung 2.8: Bolus-Messung mit einer  $T_2^*$ -gewichteten Gradienten-Echo-EPI-Sequenz. Auf der linken Seite sind 6 der insgesamt 60 Bilder der Messung einer Schicht gezeigt, rechts sind die gemessenen Signalkurven für die markierten Areale nahe der Arteria cerebri media (MCA) sowie in grauer und weißer Hirnschubstanz abgebildet.

Es gibt eine Reihe von MR-Sequenzen, die in der Lage sind, Bilder im Sekundenabstand aufzunehmen. Prinzipiell sind all diese Sequenzen für die Bolus-Methode geeignet. Für die Perfusionmessung im Gehirn werden jedoch hauptsächlich EPI-Sequenzen verwendet, da sie bei ausreichender Bildqualität die Messung mehrerer Schichten innerhalb einer Sekunde erlauben. Außerhalb des Gehirns sind EPI-Sequenzen jedoch aufgrund ihrer Artefaktanfälligkeit nicht einsetzbar. EPI-Sequenzen haben recht lange Echozeiten von 25 bis 70 ms bei einem TR von 1 – 2 s, sie zeigen somit hauptsächlich den  $T_2^*$ -verkürzenden Suszeptibilitätseffekt des Kontrastmittels. Daher wird diese Technik als „Dynamic susceptibility contrast“ (DSC) bezeichnet. Von besonderem Vorteil ist dabei, dass das Kontrastmittel nicht nur das Messsignal im Blut (4% des Hirnvolumens), sondern auch im umliegenden Gewebe vermindert. Man erhält dadurch Signaldifferenzen

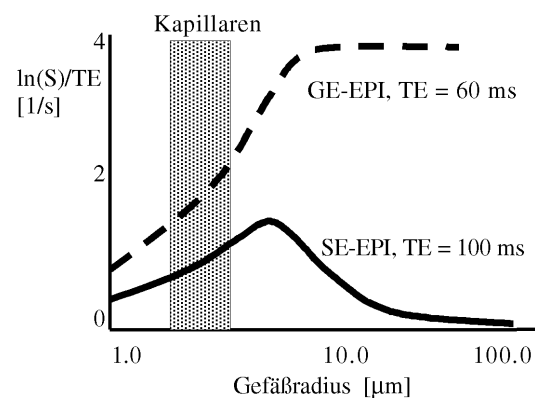


Abbildung 2.9: Simulation der Abhängigkeit des Signalabfalls von der Gefäßgröße für eine intravasale KM-Konzentration von 3,6 mM, typisch für die maximale Konzentration für ein 0,1 mmol/kg Gd-Bolus, und einen Gefäßanteil von 2% für Gradienten-Echo (GE)-EPI und Spin-Echo (SE)-EPI [BHRW95].

von zwanzig bis dreißig Prozent. Von Nachteil ist jedoch, das durch das TR im Bereich von 1 – 2 s eine zusätzliche  $T_1$ -Wichtung im Signal vorhanden ist, die üblicherweise bei der Auswertung vernachlässigt wird.

Der Signalabfall durch das Kontrastmittel ist abhängig von der durchschnittlichen Größe der Blutgefäße innerhalb eines Voxels und der verwendeten Sequenz (Abb. 2.9). Im Bereich kleiner Gefäßgrößen ist der Zusammenhang linear, für größere Gefäße fällt die Sensitivität der Spin-Echo (SE)-EPI-Messung ab, während die der Gradienten-Echo-Messung ein Plateau erreicht. Die Spin-Echo-Sequenz ist sensitiv für Kontrastmittel in kleinen Gefäßen, die Gradienten-Echo (GE)-Sequenz ist sensitiv für alle Gefäßgrößen. Die GE-Sequenz zeigt bei allen Gefäßgrößen einen größeren Signalabfall als die SE-Sequenz und benötigt daher geringere Kontrastmitteldosierungen. Die jeweils bevorzugte Sequenz hängt von der Zielrichtung der Perfusionsmessung ab [DKR<sup>+</sup>00, SR00]. Die SE-Messung erzeugt Perfusionsbilder mit besserem Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz und fokussiert auf die Mikrovaskulatur, kann jedoch weniger Schichten pro Zeiteinheit aufnehmen und benötigt mehr Kontrastmittel.

Schon lange sind verschiedene Methoden zur Auswertung der Kinetik eines Markers bekannt, zum Beispiel das Kety-Modell zur Analyse von Aktivitäts-Zeit-Verläufen bei nuklearmedizinischen Perfusionsstudien [Ket51]. Diese Auswertung kann auch als 1-Kompartimentauswertung bezeichnet werden. Solange die BHS intakt ist und nur im Gehirn gemessen wird, beschreibt das 1-Kompartimentmodell die Markeranflutung vollständig. Daher wird bei Messungen der Perfusion im Gehirn überwiegend auf  $T_2$ - und  $T_2^*$ -gewichtete Sequenzen zurückgegriffen.

Bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke oder allgemein in fast allen Geweben außer dem Gehirn tritt Kontrastmittel in den Extrazellulärraum über und reichert sich dort während der Messung an. Bei der Messung trägt auch dieser Anteil des Kontrastmittels zur Änderung des gemessenen Signals bei. In einer  $T_2^*$ -gewichteten EPI-Sequenz misst man einen Signalabfall durch die  $T_2^*$ -verkürzende Wirkung des Kontrastmittels und gleichzeitig einen Signalanstieg, den das Kontrastmittel im Gewebe durch die Verkürzung der  $T_1$ -Zeit bewirkt (Abbildung 2.10).

$T_2/T_2^*$ -gewichtete EPI-Sequenzen weisen daher einen geringen Signalanstieg bei niedrigen Gd-DTPA-Konzentrationen auf, der bei etwas höheren Kontrastmittelkonzentrationen in eine exponentielle Signalabschwächung übergeht. Die Extravasation muss bei der Berechnung des Blutvolumens berücksichtigt werden, um keine falschen Blutvolumenwerte zu erhalten.

In Abb. 2.10 wurden alle Kurven für das gleiche relative Blutvolumen von 4 Prozent berechnet. Im Fall einer Extravasation ergibt die Flächenintegration zu geringe Werte für das Blutvolumen, wobei der Fehler mit der Extravasationsgeschwindigkeit und der Länge der Messung ansteigt. Es gibt mehrere Möglichkeiten, diesen Fehler zu minimieren:

1. Die numerische Integration der Kurvenfläche wird auf die Zeit des Bolus beschränkt (in der Abbildung bis etwa 30 s). Der Fehler wird kleiner, aber ebenso das Signal-Rausch-Verhältnis der Blutvolumenberechnung.
2. Das TR wird auf 2 Sekunden erhöht, der  $T_1$ -Effekt des Kontrastmittels kommt dadurch weniger zum Tragen. Die schlechtere Zeitauflösung vermindert allerdings

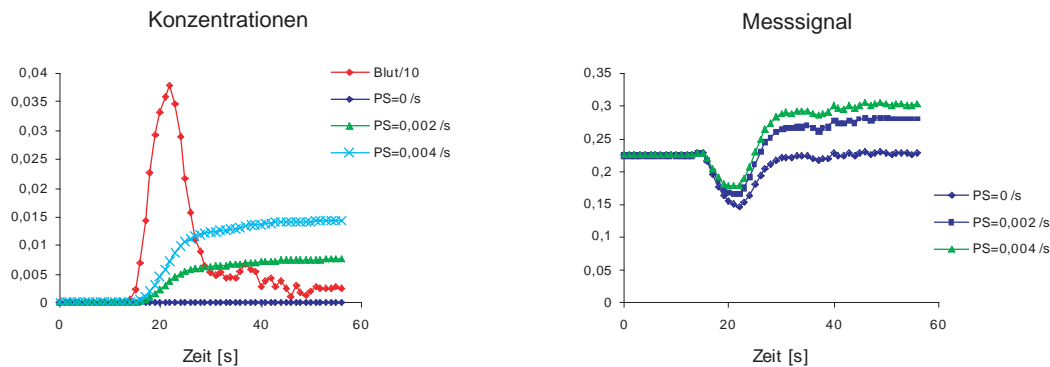


Abbildung 2.10: Auswirkung einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Links: Kontrastmittelkonzentrationen in Gewebe und Blut bei 3 verschiedenen Permeabilitätsflächenprodukten  $PS$  ( $0 \text{ s}^{-1}$ ,  $0,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ,  $4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ). Rechts: resultierende Signal-Zeit-Verläufe für eine Gradienten-Echo-EPI-Sequenz mit  $TR$  1s,  $TE$  66 ms bei 4% Blutvolumen. Die Anreicherung bewirkt aufgrund der  $T_1$ -Wichtung der Sequenz einen Signalanstieg, der als zusätzliche „negative“ Kontrastmittelkonzentration interpretiert wird.

das Signal-Rausch-Verhältnis.

3. Vor der Messung wird bereits Kontrastmittel gegeben, das sich schon im Gewebe anreichern kann. Ebenso wie bei der Verlängerung des  $TR$  wird dadurch der  $T_1$ -Effekt vermindert, die gute Zeitauflösung bleibt jedoch erhalten.
4. Die Anreicherung wird mathematisch berücksichtigt, als zusätzlichen Messwert erhält man das Produkt aus Gefäßpermeabilität und -oberfläche. Dies setzt ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis der Messung voraus, die Kurvenanpassung in jedem Voxel erfordert deutlich mehr Rechenzeit.

Alternativ kann die Extravasation als geringfügige Störung des Signalzeitverlaufes betrachtet werden. Dies hat jedoch einen erhöhten Fehler bei der Berechnung von Blutfluss und Volumen zur Folge [BKV+96, WRB+96]. Dieser Effekt wirkt sich besonders bei hochgradig malignen Tumoren störend aus, bei denen sich dann die Signalzunahme durch verstärkte Extravasation und die Signalreduzierung durch erhöhte Vaskularisation gegenseitig auslöschen. Eine Unterscheidung zwischen hochmalignen und malignen Tumoren wird dadurch erschwert [WWK+00].

$T_2/T_2^*$ -gewichtete EPI-Sequenzen weisen jedoch noch weitere Probleme auf: Aufgrund von Partialvolumeneffekten kann die arterielle Eingangsfunktion nicht absolut quantifiziert werden. Das Gefäßvolumen kann nur qualitativ bestimmt werden. Des Weiteren hängt bei  $T_2^*$  gewichteten Sequenzen durch Magnetisierungseffekte die Signaländerung auch von der Gefäßgröße ab. Daher ermöglicht sie nur eine eingeschränkte quantitative Auswertung insbesondere des Gefäßvolumens [RBA+91]. Bei einer entsprechenden Kalibrierung mit  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET-Messungen lassen sich diese Limitationen zum Teil umgehen. Wenn man sich auf eine qualitative Auswertung beschränkt, erzielt diese Technik

im Gehirn insbesondere im Falle einer intakten Blut-Hirn-Schranke gute Ergebnisse bei der Bestimmung des Blutvolumens und der Perfusion auch im Vergleich zur PET [KAH95]. Wenn die Kontrastmittelextravasation explizit berücksichtigt werden soll, dann muss zum Gefäßkompartiment ein zweites Kompartiment hinzugefügt werden, das Interstitium. Voraussetzung für die Anwendung einer solchen Methode ist ein geeignetes pharmakokinetisches Modell und ein darauf basierendes Auswerteverfahren, das die dominierenden Konzentrations- und Austauschprozesse für das verwendete niedermolekulare Kontrastmittel beschreibt.

### 2.2.4 1-Kompartimentmodell: Extravasationsbrechnung

Ein niedermolekulare Kontrastmittel wie z.B. Gd-DTPA befindet sich zunächst intravaskulär und verteilt sich dann infolge des Konzentrationsgradienten zwischen Blut und dem Interstitium durch Diffusion in das extravaskuläre (interstitielle) Kompartiment. Bei dem eingesetzten Kontrastmittel Gd-DTPA kommt es nicht zu einer Aufnahme in das zelluläre Kompartiment.

$$J_s = PS(C_p - C_i) \quad (2.6)$$

Die Extravasation erfolgt mit dem Fluss  $J_s$  mit folgenden Abhängigkeiten:  $C_p(t)$ : Konzentration im Blutplasma,  $C_i(t)$ : Konzentration im Interstitium,  $PS$ : Permeabilitäts-oberflächenprodukt [Jai87, Jai91]. Die Blutplasmakonzentration hängt von der Blutkonzentration wie folgt ab:

$$C_p = \frac{C_b}{1 - Hct} \quad (2.7)$$

wobei  $C_b$  die Kontrastmittelkonzentration und  $Hct$  der Hämatokritanteil im Blut ist. Mit sinkender Konzentration im Blut in Folge von Ausscheidung und Extravasation diffundiert die Substanz aus dem Interstitium wieder ins Blut zurück. Die Änderung der Konzentration im Blut und Gewebe in Abhängigkeit von der Zeit wird wesentlich durch den bidirektionalen Austausch der applizierten Substanz zwischen den Gewebekompartimenten bestimmt.

Höhermolekulare Substanzen zeigen dagegen ein anderes Verhalten: Sie extravasieren vergleichsweise langsam im Zeitraum von mehreren Minuten bis Stunden, während die Konzentrationsänderung im Blut im wesentlichen auf der Ausscheidung beruht. Die Extravasationsrate ist relativ gering und wird durch drei Faktoren bestimmt, die Gefäßpermeabilität, die Gefäßoberfläche und die Molekülgröße bzw. der hydrodynamische Durchmesser der Substanz [Sch95, SRAM+95, Lau90]. Dieses Verhalten ermöglicht die Bestimmung des Gefäßvolumens als Folge der, der Injektion direkt folgenden Konzentrationsänderung und dem daraus resultierenden Messsignal. Das Permeabilitäts-oberflächenprodukt kann aus der zweiten Phase, der daran anschließenden langsamen zunächst linearen Signaländerung, die sich über einen Zeitraum von mehreren Minuten erstreckt, bestimmt werden [SKV+93]. Das Permeabilitäts-oberflächenprodukt ist insbesondere in hochmalignen Tumoren stark erhöht, so dass hier eine besonders hohe Extravasation festzustellen ist [HHC+98]. In diesem Fall wird häufig das Gefäßkompartiment vernachlässigt und nur die Extravasation als Signal berücksichtigt [TK91, TGB+99].

Die Änderung der Konzentration im Interstitium,  $C_i(t)$ , ist umgekehrt proportional zum relativen interstitiellen Volumen,  $v_i$ :

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{J_s}{v_i} = \frac{PS}{v_i}(C_p - C_i) \quad (2.8)$$

Dieses Modell ist in zwei verschiedenen Varianten klinisch angewendet worden: Bei dem Verfahren von Brix et.al. [BSP+91] wird das Kontrastmittel über ca. eine Minute injiziert und dann die maximale Amplitude und der darauf folgende Abfall der Signalintensität innerhalb eines definierten Gewebsanteils gemessen. Dies ermöglicht die Bestimmung von Parametern, die mit der Kapillardichte korrelieren, welche wiederum mit der Malignität eines Tumors im Zusammenhang steht. Trotz einer guten Korrelation zwischen beiden Parametern und dem Malignitätsgrad eines Tumors kann kein direkter mathematischer Zusammenhang zwischen mittels MRT gewonnenen Parametern und histologisch ermittelten Parametern hergestellt werden. [HKK+98b, HSK+98]. Bei einer schnellen instantanen Extravasation (vollständiger Konzentrationsausgleich zwischen Marker und Gewebe im Kapillarbett) ist die Unterscheidung von Gewebe- und Blutkompartiment ist nicht mehr möglich, das Verteilungsvolumen des Markers ist das gesamte Gewebe (1-Kompartiment-Modell). Dann kann nur noch die Menge des zugeführten Markers und damit der lokale Blutfluss, nicht aber das Blutvolumen bestimmt werden. Bei stark vaskularisierten Geweben resultiert daraus unter Verwendung des 1-Kompartimentmodells für die Extravasationsbestimmung ein deutlicher Fehler in der Berechnung des Permeabilitätsflächenproduktes.

Die Kontrastmittelaufnahme ins Gewebe kann sowohl durch die Permeabilität als auch durch die Perfusion limitiert sein, so dass die Extravasation technisch limitiert ist. Um beide Limitationen zu berücksichtigen, kann ein fluss- und permeabilitätslimitiertes Modell verwendet werden [TGB+99]:

$$\frac{dC_i}{dt} = E \frac{PS}{v_i}(C_p - C_i) \quad (2.9)$$

Der Extraktionskoeffizient ist der relative Anteil des Kontrastmittels im kapillären Blutes, der das Gefäßsystem verlässt und in das Gewebe extravasiert:

$$E = 1 - e^{-PS/f(1-Hct)} \quad (2.10)$$

### 2.2.5 2-Kompartimentmodell: Perfusion und Extravasation

Findet eine langsame Extravasation statt, so lässt sich der Signalbeitrag des Gefäßkompartimentes nicht vernachlässigen. In diesem Fall kann das Gefäßvolumen als Folge der, der Injektion direkt folgenden Konzentrationsänderung und dem daraus resultierenden Messsignal bestimmt werden. Das Permeabilitätsflächenprodukt kann aus der zweiten Phase, der daran anschließenden langsamen zunächst linearen Signaländerung, die sich über einen Zeitraum von mehreren Minuten erstreckt, bestimmt werden [SKV+93]. Diese Modelle zur Auswertung der Extravasation werden als 2-Kompartiment-Modelle bezeichnet, da sie zwischen Gewebe und Vaskularraum unterscheiden.

Das Modell ist ursprünglich zur Permeabilitätsmessung mit höhermolekularen Kontrastmitteln [SKV<sup>+</sup>93] entwickelt worden, wird aber auch bei niedermolekularen Kontrastmitteln verwendet.

Niedermolekulare Substanzen, wie das Kontrastmittel Gd-DTPA, extravasieren jedoch häufig nicht instantan sondern erst nach wenigen Sekunden [Bie97, VDDR<sup>+</sup>94]. Bei einer entsprechend hohen zeitlichen Auflösung und Empfindlichkeit der Sequenz lassen sich die intravasale und die extravasale Signalkomponente deutlich voneinander unterscheiden.

Zur Verbesserung der Separation der Signalanteile von intra- und extravaskulärem Kontrastmittel wird ein niedermolekulares Kontrastmittel innerhalb weniger Sekunden als Bolus peripher intravenös appliziert, so dass es hochkonzentriert durch das Kapillarbett fließt (first pass) und sich erst anschließend im Blut gleichmäßig verteilt [OYI<sup>+</sup>86]. Zur Darstellung der Vaskularisation ist daher nur die erste Phase geeignet, in der sich das Kontrastmittel noch nicht gleichmäßig im Blut verteilt hat und noch überwiegend intravaskulär befindet.

Das gemessene Gewebesignal  $I_t$  in einem 2-Kompartimentmodell besteht dementsprechend aus zwei Beiträgen, dem intravaskulärem Signal  $I_b$  proportional zum relativen Blutvolumen  $v_b$  und dem interstitiellen Signal  $I_i$  proportional zum relativen interstitiellen Volumen  $v_i$ :

$$I_t = I_b v_b + I_i v_i \quad (2.11)$$

2-Kompartimentmodelle setzen voraus, dass sich die Substanz zunächst intravaskulär befindet und verteilt dann infolge des Konzentrationsgradienten zwischen Blut und dem Interstitium durch Diffusion entsprechend der Gleichung 2.6 verteilt. Dies ermöglicht gleichzeitig eine quantitative Bestimmung des Gefäßvolumens und des interstitiellen Volumens sowie deren Austauschparameter ermöglichen [DGW<sup>+</sup>97, DWP<sup>+</sup>95]. Mit sinkender Konzentration im Blut in Folge von Ausscheidung und Extravasation diffundiert die Substanz aus dem Interstitium wieder ins Blut zurück. Die Änderung der Konzentration im Blut und Gewebe in Abhängigkeit von der Zeit wird wesentlich durch den bidirektionalen Austausch der applizierten Substanz zwischen den Gewebekompartimenten bestimmt. Beim 2-Kompartimentmodell wird der Austausch des Kontrastmittels zwischen Blut und Interstitium bidirektional häufig mit zwei unterschiedlichen Geschwindigkeiten für Extravasation und Rückfluss beschrieben (Gl. 2.8) [DSW<sup>+</sup>98, TGB<sup>+</sup>99]. Bei Verwendung des 2-Kompartimentmodell besteht darüber hinaus die Möglichkeit, das Permeabilitätsflächenprodukt  $PS$  in einen Permeabilitätsparameter und einen geometrischen Gefäßparameter zu separieren. Die Gefäßoberfläche kann unter Annahme der Form eines Zylinders durch das Blutvolumen  $v_b$  und einen mittleren Gefäßradius  $\bar{r}$  ausgedrückt werden,  $S = 2V_b/\bar{r}$ . Gleichung 2.8 lässt sich wie folgt umformulieren:

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{2P}{\bar{r}} \frac{v_b}{v_i} (C_p - C_i) \quad (2.12)$$

2-Kompartiment-Modelle eignen sich deutlich besser zur gleichzeitigen Berechnung von Perfusion und Extravasation und vermeiden die Fehler der 1-Kompartimentmodelle



[LZWJ00, LJ03, HBP<sup>+</sup>04, JWC<sup>+</sup>04]. Sie ermöglichen die gleichzeitige quantitative Bestimmung des Gefäßvolumens und des interstitiellen Volumens sowie deren Austauschparameter [DWP<sup>+</sup>95, DGW<sup>+</sup>97, LHZ00, JWC<sup>+</sup>04].

### 2.2.6 3-Kompartimentmodell: Perfusion und 2 Extravasationskomponenten

Bei Analyse der Signal-Zeit-Kurven haben verschiedene Autoren gefunden, dass die herkömmlichen 2-Kompartiment-Modelle die gemessenen Kurven häufig nicht vollständig beschreiben [PKH<sup>+</sup>99, LWZ02, KCHS03]. Die Kontrastmittelanreicherung erfolgt in diesen Fällen in zwei Phasen. Simulationen haben gezeigt, dass eine solche Verteilung sich am besten durch zwei Interstitielle Kompartimente beschreiben lässt, bei denen der Austausch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten  $P_s$  und  $P_f$  erfolgt. Das 2-Kompartimentmodell wird dementsprechend um ein drittes anreicherndes Kompartiment erweitert.

Für die Auswertung von dynamischen MRT-Untersuchungen wird dementsprechend ein Modell herangezogen, das auf insgesamt 4 Kompartimenten basiert, dem Gefäßkompartiment, zwei interstitiellen Kompartimenten (mit einem schnell (Index  $if$ ) und einem langsam austauschenden (Index  $is$ ), und einem zellulären nicht anreicherndem Kompartiment. Der Kontrastmittelaustausch zwischen Blut und den beiden interstitiellen Volumina wird als richtungsunabhängiger, nur durch den Konzentrationsgradienten getriebenen Diffusionsprozess beschrieben. Dies berücksichtigt, dass die niedermolekularen Gd-haltigen Kontrastmittel nur passiv durch Diffusion und nicht aktiv transportiert werden. Ein Austausch zwischen den beiden interstitiellen Volumina ist bei einem parallelen Modell nicht vorgesehen:

$$\frac{dC_{if}}{dt} = \frac{2 P_f v_b}{r_f v_{if}} (C_p - C_{if}) \quad (2.13)$$

$$\frac{dC_{is}}{dt} = \frac{2 P_s v_b}{r_s v_{is}} (C_p - C_{is}) \quad (2.14)$$

Alternativ ist auch ein sequenzielles 3-Kompartimentmodell möglich, bei dem das Kontrastmittel zuerst in das schnell anreichernde interstitielle Kompartiment und von dort in das langsam anreichernde interstitielle Kompartiment diffundiert:

$$\frac{dC_{if}}{dt} = \frac{2 P_f v_b}{r_f v_{if}} (C_p - C_{if}) \quad (2.15)$$

$$\frac{dC_{is}}{dt} = \frac{2 P_s v_{if}}{r_s v_{is}} (C_{if} - C_{is}) \quad (2.16)$$

### 2.2.7 Messung der Extravasation

Modelle, die die Extravasation berücksichtigen, verwenden überwiegend  $T_1$ -gewichtete Sequenzen.  $T_1$ -gewichtete Sequenzen weisen über einen weiten Bereich einen in erster Näherung linearen Zusammenhang von Signal zu Kontrastmittelkonzentration auf. Die Signaländerung ist damit nahezu proportional zur Gd-DTPA-Konzentration und ermöglicht daher für relativ geringe Kontrastmittelkonzentrationen die Bestimmung des Gefäßvolumens. Bei höheren Kontrastmittelkonzentrationen geht das Signal jedoch in Sättigung über (siehe Abb. 2.11). Bei Verwendung von  $T_1$ -gewichtete Sequenzen tritt jedoch eine Schwierigkeit auf: Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis des extravasierten Kontrastmittels ist bei den niedrigeren Konzentrationen, bei denen das Bolussignal noch im näherungsweise linearen Bereich bleibt, unbefriedigend. Daher wird hierfür die applizierte Dosis erhöht um die Sensitivität für die Extravasation zu erhöhen. In diesem Fall wird eine Signal-zu-Konzentration-Konversionsfunktion eingeführt (siehe [LHZ00]). Eine komplette Beschreibung der Signalintensität  $I$  einer TurboFLASH Sequenz in Abhängigkeit zur Relaxationszeit  $T_1$  und  $T_2$  ist sehr komplex [LFHR<sup>+</sup>96, VSM<sup>+</sup>97]. Daher wird für die Konvertierung der Signalintensitäten in Konzentration eine vereinfachte phänomenologische Funktion verwendet, die für diese Konvertierung in der Praxis weniger rechenzeitaufwendig ist:

$$I = k \frac{1 - P_1 e^{-P_2 C^{KM}} - P_3 e^{-P_4 C^{KM}}}{1 - P_5 e^{-P_6 C^{KM}}} e^{-P_7 C^{KM}} \quad (2.17)$$

Darin beschreibt  $C^{KM}$  die Kontrastmittelkonzentration, wobei in den folgenden Experimenten Gd-DTPA zu verstehen ist.  $k$  und  $P_x$  sind willkürliche Konstanten. Die Parameter  $k$  und  $P_x$  der Konvertierungsfunktion in Gleichung 2.17 wurden mit Hilfe von Kontrastmittelkonzentrationsreihen in Phantomexperimenten bestimmt (siehe Abb. 2.11).

Die Bestimmung der Konzentration bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen mit der TurboFLASH-Sequenz ist schwierig da hier die Sensitivität niedrig ist. Insbesondere beim Bolusdurchgang durch das Gewebe ist daher eine Signalabnahme bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen zu beobachten. Daher eignet sich die TurboFLASH-Sequenz weniger zur Darstellung der hohen Gefäßkonzentration und besser zur Bestimmung der niedrigeren Kontrastmittelkonzentrationen des extravasierten Kontrastmittels.

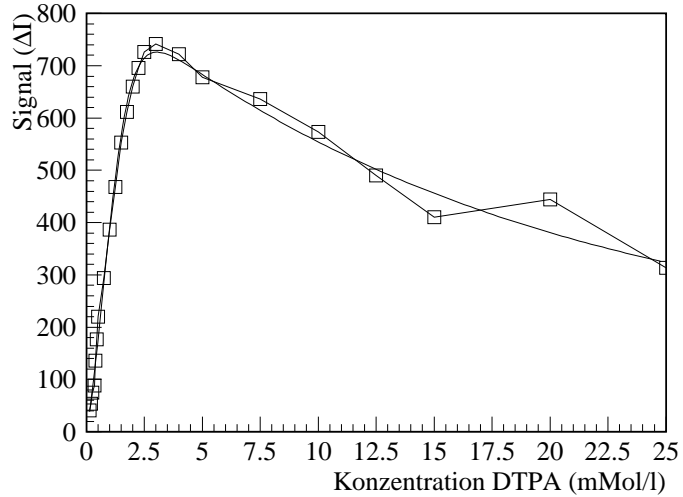


Abbildung 2.11: In der Abbildung wird die Abhängigkeit des gemessenen Signals von der Konzentration des Kontrastmittels Gd-DTPA bei einer TurboFLASH-Sequenz mit der Inversionszeit von  $TI = 300$  ms gezeigt. An die Messpunkte wurde die Funktion in Gleichung 2.17 angepasst.

Um die Kontrastmittelextravasation als auch die Bolusphase gut darzustellen, ist eine Doppelkontrastsequenz entwickelt worden (Abb. 2.12). Basierend auf einer TurboFLASH-Sequenz werden nach einem nicht schichtselektiven 180° Inversionspuls nacheinander zwei Bilder TF11 und TF12 akquiriert. Das erste Bild wird mit einer kurzen Echozeit und das zweite mit einer langen Echozeit aufgenommen. Das erste Bild ist dabei ein übliches TurboFLASH-Bild, während das zweite eine deutlich verlängerte Inversionszeit und eine deutlich höhere Echozeit aufweist. Damit ist TF12 sowohl  $T_1$ -gewichtet als auch noch zusätzlich  $T_2^*$ -gewichtet. Bei den hohen Kontrastmittelkonzentrationen, wie sie während der Bolusphase auftreten, ist hierdurch eine deutliche Signalabnahme festzustellen. Diese Signalabnahme kann wie bei der Bildakquisition mit  $T_2^*$ -EPI-Bildern zur Perfusionsbestimmung herangezogen werden. Somit steht eine Messtechnik zur Verfügung, die beides ermöglicht, die Darstellung der Extravasation und die Messung der Perfusion.

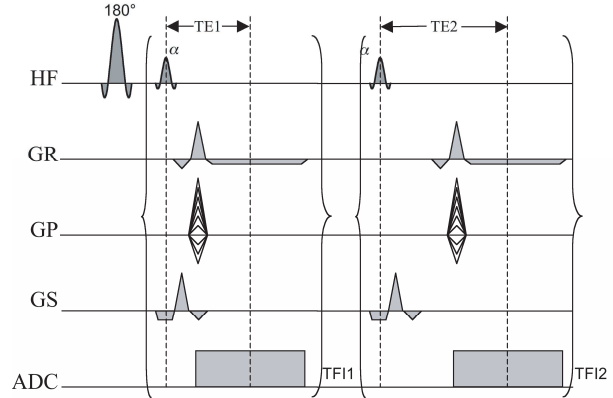


Abbildung 2.12: Schema einer inversionspräparierten Doppelkontrastsequenz [PBW+05]: Basierend auf einer TurboFLASH-Sequenz werden nach einem nicht schichtselektiven 180° Inversionspuls nacheinander zwei Bilder TF11 und TF12 akquiriert. Das erste Bild wird mit einer kurzen Echozeit und das zweite mit einer langen Echozeit aufgenommen.

### 2.2.8 Parametrisierung der arteriellen Eingangsfunktion

Der Signalzeitverlauf der Kontrastmittelkonzentration im Blutplasma  $C_p(t)$  kann in zwei Komponenten unterteilt werden, den Bolus  $C_{p,b}(t)$  und eine zweite Komponente, der die Phase beschreibt, wenn das Kontrastmittel gleichmäßig im Blut verteilt ist  $C_{p,mix}(t)$ . Der Bolus wird üblicherweise an eine phänomenologische Funktion beschrieben wie bei Thomson et al. [TSWM64], die normalerweise für diese Anwendung genutzt wird. Die zweite Komponente kann adäquat durch einen exponentiellen Anstieg und einen biexponentiellen Abfall mit einer langsamen Komponente mit dem Index  $s$  und einer schnellen mit dem Index  $f$  beschrieben werden [WEC+90, SMLN98]:

$$C_p(t) = C_{p,b}(t) + C_{p,mix}(t) \tag{2.18}$$

$$C_{p,b}(t) = \begin{cases} C_{b0}(t - t_0)^\alpha e^{-(t-t_0)/\beta} & : t > t_0 \\ 0 & : t \leq t_0 \end{cases} \tag{2.19}$$

$$C_{p,mix}(t) = \begin{cases} \sum_{i=s,f} C_{mix,i0} (1 - e^{-\psi(t-t_0-\Delta t)}) e^{-\chi_i(t-t_0-\Delta t)} & : t > t_0 + \Delta t \\ 0 & : t \leq t_0 + \Delta t \end{cases} \tag{2.20}$$

Dabei gibt  $t_0$  die Zeit zwischen Beginn der Kontrastmittelinjektion und Ankunft des

Bolus im Gewebe an. Die zweite Signalkomponente  $C_{p,mix}$  beginnt nach einer Zeitverschiebung  $\Delta t$  in einem Zeitraum von ca. 20 Sekunden nach der Bolusankunft. Die Parameter  $C_{b0}$ ,  $C_{mix,s0}$  und  $C_{mix,f0}$  beschreiben die unterschiedlichen Anteile an der Konzentration.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\psi$ ,  $\chi_s$  und  $\chi_f$  sind willkürliche Anpassungsparameter zur Beschreibung des Kontrastmittelzeitverlaufes.

Zur Reduzierung der Pulsationen in den Signal-Zeit-Verläufen der Magnitudenbilder in einem Bildausschnitt mit einer Arterie können zusätzlich zur Auswertung die Phasenbilder herangezogen werden (siehe [PBW+05]). In Abhängigkeit vom Fluss ändern sich das Signal,  $\Delta I$ , und die Phase des Bildes,  $\Delta\phi$ , in erster Näherung linear:

$$\Delta I = c^{flow} \cdot \Delta\phi \quad (2.21)$$

Eine Korrekturkonstante  $c^{flow}$  wird durch Messungen mit einem Flussphantom bestimmt.

### 2.2.9 Korrektur der arteriellen Eingangsfunktion

Da es nicht möglich ist die wahre arterielle Eingangsfunktion ( $C_p(t)$ ) individuell für jeden Voxel zu bestimmen, wird üblicherweise ein größeres Gefäß für diese Aufgabe herangezogen, im Fall der Prostata die Iliaka Externa. Die auf diese Weise abgeschätzte AIF ( $C_p^{est}(t)$ ) wird verzögert und dispergiert auf ihrem Weg vom Punkt der Messung zum zu berechnenden Gewebevoxel [CGC00]. Bei Messungen der Perfusion im Gehirn ist dieser Effekt aufgrund der höheren Durchblutung des Gehirns deutlich geringer und wurde bisher nicht bei Perfusionsmessungen des Gehirns berücksichtigt.

Die Verzögerung der AIF kann relativ einfach durch Verzögerung der Ankunftszeit ( $t_0$ ) durch ersetzen mit  $(t_0 + \Delta t)$  in die Auswertung eingeführt werden. Effektiv verschiebt dies die Konzentrationszeitkurve um  $\Delta t$ . Die Dispersion kann durch eine Transportfunktion beschrieben werden. Die Transportfunktion repräsentiert eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für den Transport zwischen der großen Arterie und dem Tumorvoxel [CTP+99]. Dispersion kann mathematisch als Faltung der AIF  $h(t)$  mit der Gefäßtransportfunktion für den Transport zwischen dem Messort der AIF und dem Gefäßvoxel beschrieben werden:

$$C_p(t) = C_p^{est}(t + \Delta t) \otimes h(t) \quad (2.22)$$

Die Residuumsfunktion  $h(t)$  beschreibt den Anteil des Kontrastmittels, das in der Arterie bei einer Zeit  $t$  verbleibt, wenn das Kontrastmittel zu einem Zeitpunkt als ein idealer instantaner Bolus injiziert worden ist. Als erste validierte Näherung verwendeten Calamante et al. als Annahme ein gut durchmischtes Kompartiment für für das Gefäßsystem, so dass die Transportfunktion durch folgende Gleichung beschrieben wird:

$$h(t) = \zeta \cdot e^{-\zeta t} \quad (2.23)$$

wobei  $\zeta$  der effektiven Transitzeit von dem Ort der AIF-Messung bis zum Erreichen eines bestimmten Voxels entspricht. Daher ist die Dispersion  $\zeta$  um so größer, je größer  $\Delta t$  ist.

# Kapitel 3

## Material und Methoden

### 3.1 Untersuchungen am Gehirn

#### 3.1.1 Patienten

Fünfundfünfzig Patienten mit histologisch gesicherten Primärtumoren oder Rezidiven, davon 41 Gliome (neun Grad II, zehn Grad III, 20 Grad IV), sechs Meningeome (zwei Grad II, drei Grad III, einer Grad III-IV) und acht Fernmetastasen (Primärtumore: Renal- oder Bronchialkarzinome) wurden untersucht. Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden in den vergangenen 6 Monaten keinen größeren therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, Chemotherapie oder Extirpation) unterzogen. Die Messungen wurden während Routineuntersuchungen durchgeführt. Alle Patienten haben ihre Zustimmung zu der MR-Untersuchung gegeben. Das Patientenalter rangierte zwischen 10 und 79 Jahren. Alle Tumore wurde histologisch nach einer Entnahme oder Biopsie untersucht und nach dem WHO-Gradierungssystem klassifiziert.

In einer Untergruppe des Patientenkollektives (12 Männer und 10 Frauen) wurde der Einfluss des Tumors, insbesondere der Tumolvaskularisation, auf das von der Hirnaktivität abhängige BOLD Signal gemessen. Zu diesem Zwecke wurden diese Patienten zusätzlich mit einem funktionellen MRT (fMRT) des primären Motorkortexes und des somatosensorischen Kortexes untersucht. Das Patientenalter reichte von 12 bis 78 Jahre. In der fMRT Untergruppe waren 14 primäre Gliome 4 Gliomrezidive und 4 Fernmetastasen, die in der Nähe des primären Motorkortexes lokalisiert waren.

#### 3.1.2 Akquisitionsprotokoll

Konventionelle, dMRT und eventuell fMRT-Bilder wurden in einer Sitzung akquiriert, um eine identische Schichtführung sicher zu stellen. Die Bildgebung wurde an einem Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Germany) 1,5 T supraleitenden Ganzkörper Tomograph durchgeführt. Vor der Bildgebung wurde den Patienten ein 20-gauge Katheter in eine große periphere Vene, üblicherweise die Kubitalvene, eingeführt.

Zuerst wurden Lokalisierungsbilder akquiriert, danach folgte die konventionelle Bildgebung mit  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten Spin-Echo-Bildern bei allen Patienten. Die konventionellen Bilder wurden herangezogen, um die Schicht für die dMRT auszuwählen. Für die dMRT wurden 60 schnelle flusskompensierte inversionspräparierte TurboFLASH-

Bilder ( $TR = 11.0$  ms,  $TE = 4.2$  ms,  $TI = 300$  ms,  $\alpha = 25^\circ$ ) innerhalb von 60 s in einer Schicht aufgenommen. Diese dynamische Sequenz wurde 12 mal mit jeweils einer Sekunde Pause aufgrund technischer Gründe wiederholt, so dass insgesamt dynamisch über einen Zeitraum von 12 min akquiriert wurde. Die Matrixgröße betrug  $64 \times 128$  mit Phasenkodierung in links-rechts-Richtung und einer nominellen Voxelgröße von  $1.80 \times 3.59 \times 5.0$  mm<sup>3</sup>,  $FOV=(230$  mm)<sup>2</sup>. Nach der Akquisition wurde die Akquisitionsmatrix mit Nullen auf eine Auflösung von  $128 \times 128$  für die Bildrekonstruktion aufgefüllt.

Zusätzlich wurde in einer Untergruppe von Patienten vor dem dMRT ein fMRT durchgeführt. Das Paradigma zur Identifizierung des Motorkortexes bestand aus sechs Zeitabschnitten jeweils mit einer Dauer von 40 s, wobei Ruhe und Aktivität einander abwechselten. Bei der Bewegung handelte es sich um das Zusammenführen des Daumens mit einem wechselndem opponierendem Finger. Zur fMRT Bildgebung wurde ein GE-EPI mit den Parametern  $TR = 4000$  ms,  $TE = 66$  ms, 9 Schichten,  $128 \times 128$  Matrix,  $FOV=230$  mm, und 5 mm Schichtdicke mit 0.5 mm Zwischenraum eingesetzt.

Die Gesamtdosis von 0.1 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht wurde intravenös mit einer konstanten Injektionsrate verabreicht. Danach wurde Kochsalzlösung mit der gleichen Injektionsrate verabreicht. Bei allen Patienten wurde das Kontrastmittel innerhalb von 4 s und die Kochsalzlösung innerhalb von 6 s mit Hilfe des Spectris-Injektors (Medrad, Pittsburgh, PA, USA), der variable Injektionsraten erlaubt, verabreicht. Die Flussrate wurde an die zu applizierende Dosis angepasst. Die Infusion des paramagnetischen KM (Schering, Berlin, Deutschland) wurde gleichzeitig mit der Akquisition des fünften TurboFLASH-Bildes der ersten Serie gestartet. Im Anschluss an die dMRT wurden kontrastmittelverstärkte  $T_1$ -gewichtete konventionelle Spin-Echo-Bilder akquiriert.

### 3.1.3 Bildauswertung der dMRT

Für die Auswertung wurden die dMRT-Bilder auf eine Silicon Graphics  $O_2$  Workstation transferiert, auf der die parametrischen Bilder mit Hilfe eines selbstentwickelten Fortran 77-Programms berechnet wurden. Der erste Schritt der Auswertung bestand darin, die AIF  $C_b(t)$  zu bestimmen. Dabei wurde ausgenutzt, dass große Gefäße im Gehirn vorkommen, wie z. B. die Arteria Carotis, die einen Großteil eines Voxels ausfüllen. Die dynamische Signalschwankung von solchen Gefäßen ist extrem hoch und aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nur eine Folge der Schwankung der Kontrastmittelkonzentration im Blut. Die Konzentration wurde durch Umrechnung einer nicht-linearen experimentell bestimmten Signal-Konzentrations-Konversionsfunktion aus den Signalen bestimmt. Eine komplette Beschreibung der MR-Signal-Intensität in Abhängigkeit von der KM-Konzentration ist für eine inversionspräparierte Gradientenechosequenz sehr kompliziert [LFHR+96, VSM+97] und hängt von den lokalen Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2^*$ . Aus diesem Grunde wurde eine vereinfachte phänomenologische Funktion (Gl. 2.17) bestimmt mit Hilfe einer Kontrastmittelkonzentrationsreihe zur Konversion eingesetzt, die weniger Rechenzeit benötigt [LHZ00].

Die Hauptauswertung zur Berechnung der parametrischen Bilder erfolgte durch Separation der Signalzeitkurven in ein Blutkompartiment und zwei interstitielle Anteile. Die AIF wurde angepasst in ihrer Intensität und Zeitdifferenz  $\Delta t$ , um die Blutkomponente

in jedem Voxel zu beschreiben. Aufgrund der hohen Gehirnperfusion ist die Dispersion zwischen dem Messort der AIF in der Arteria Carotis und dem Gewebevoxel so gering, dass sie vernachlässigt wurde. Ebenso wurde aufgrund der hohen Perfusion die Änderung der intravasalen KM-Konzentration durch Extravasation vernachlässigt. Die Konzentrationsänderungen im interstitiellen Kompartiment wurden durch die Raten-gleichungen 2.13 und 2.14 beschrieben. Die KM-Konzentration jedes Kompartiments wurde separat in das zugehörige Signal konvertiert. Die Auswertung erfolgte voxelweise durch gleichzeitige Anpassung aller Parameter der Summe der Signalkomponenten aller drei Kompartimente an die gemessenen Signal-Zeit-Kurven.

Die Permeabilitäten und die interstitiellen Volumina können nur dann bestimmt werden, wenn eine signifikante KM-Extravasation vorhanden ist. Wenn das KM überwiegend intravaskulär verbleibt, werden die Voxeldaten in den Parameterbildern null gesetzt. In diesem Fall nur Blutvolumen  $v_b$  und Perfusion  $f$  können berechnet werden. Für die weitere Auswertung wurden die intratumoralen Voxels aus den parametrischen Bildern extrahiert (siehe Abb. 4.7). Die morphologischen  $T_1$ -gewichteten kontrastmittelverstärkten Spin-Echo-Bilder wurden zur Abgrenzung des Tumorgewebes verwendet. Anschließend wurde das VOI auf die parametrischen Bilder transferiert. Die relative Blutvolumenverteilung und die Perfusion wurden aus der gesamten markierten Region extrahiert. Für die Parameter, die Extravasation voraussetzen, die Permeabilitäten und interstitiellen Volumina, nur solche Voxel mit signifikanter Signalerhöhung aufgrund von KM-Extravasation wurden ausgewertet.

Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern eines Voxels, die physiologisch von Interesse sind, in Streudiagrammen ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 10.0 unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests.  $P < 0,05$  wurde als Grenze für statistische Signifikanz verwendet.

### 3.1.4 Bildauswertung der fMRT

Der Ort der funktionelle Hirnaktivierung (des BOLD-Signales) kann relativ einfach durch statistische Methoden oder noch einfacher durch Subtraktion der Bilder mit Aktivierung von denjenigen ohne Aktivierung ermittelt werden. Es ist jedoch schwierig die Ausdehnung der Aktivierung zu quantifizieren oder auch die Ergebnisse von verschiedenen fMRT-Techniken miteinander zu vergleichen [RMK<sup>+</sup>06]. Es mangelt also an einer sensitiven reproduzierbaren Technik, um das fMRT-Signal im Detail zu quantifizieren. Eine solche Methode wird im weiteren kurz vorgestellt und wurde hier erstmalig angewandt (siehe [LFWZ07]).

Zuerst wird die Signaländerung mit Hilfe einer Referenzregion nullpunktkorrigiert. Der Bereich der funktionellen Aktivierung (des BOLD-Signals) kann dann relativ einfach aus dem Signaldifferenzbild,  $\Delta S$ , direkt oder nach einer statistischen Vorauswertung extrahiert werden. Die extrahierte nullpunktkorrigierte Signalverteilung eines aktivierten Areals kann in solche Voxelbeiträge unterteilt werden, die nur Rauschen enthalten und dementsprechend normalverteilt sind und eine Verteilung von aktivierten Voxeln (Abb. 3.1).

Wenn man ein Akquisitionsprotokoll mit einem ausreichenden Signal-zu-Rausch-Verhältnis wählt, dann ist bei Voxeln mit einer signifikanten Aktivierung die Signaländerung

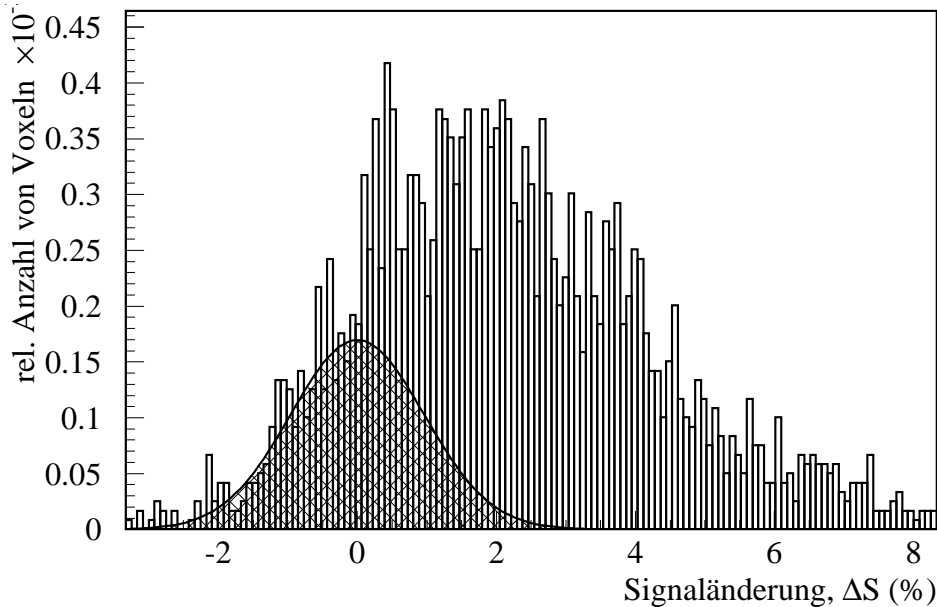


Abbildung 3.1: Die Graphik zeigt die nullpunktkorrigierte normalisierte Signalverteilung des aktivierten Motorkortexareals. Die Signaldifferenzen  $\Delta S$  wurden aus allen neun funktionellen Schichten eines einzelnen Durchlaufs mit Hilfe eines visuell angepassten VOIs extrahiert. Die Signalverteilung kann in zwei Beiträge unterteilt werden: Die schraffierte Gaußkurve beschreibt das normalverteilte Rauschen der nichtaktivierten Voxel. Die Voxel mit Aktivierung sind die verbleibenden mit Signalerhöhung größer als Null.

oberhalb des Rauschniveaus. Wenn die mittlere funktionelle Aktivierung mindestens doppelt so groß ist wie die Standardabweichung der Rauschverteilung, dann ist das Signal der Mehrzahl der aktivierten Voxel oberhalb des Rauschsignals und fast alle aktivierten Voxel weisen ein Signal oberhalb des Nullpunktes auf. Wenn angenommen wird, dass keine deaktivierten Voxel innerhalb des markierten Areals existieren, dann sind nahezu alle Voxel mit einem Signal unter Null Beiträge von Voxeln ohne jegliche Aktivierung aufgrund statistischen Rauschens. Das statistische Rauschen hat technische Ursachen z. B. aufgrund limitierter Spulenempfindlichkeit, kann aber auch von Signalfuktuationen im Körper herrühren. Aus diesem Grunde kann das Rauschsignal als symmetrisch angesehen werden und sollte näherungsweise gaußverteilt um den Nullpunkt sein. Die komplette Rauschsignalverteilung und seine Standardabweichung können relativ einfach durch Spiegelung der Signalverteilung mit Amplituden kleiner null an der y-Achse mit der Position Null auf die den positiven Teil der x-Achse ermittelt werden.

Dementsprechend ist die Anzahl der Voxel mit einer Signaländerung kleiner als dem Nullpunkt die Hälfte der gesamten Rauschvoxel. Die Gesamtanzahl der Rauschvoxel kann dementsprechend durch Subtraktion der doppelten Anzahl der Voxel mit Signaländerung unterhalb des Nullpunktes von der Gesamtanzahl der Voxel im markierten Areal ermittelt werden. Daraus ergibt sich die Anzahl der aktivierten Voxel durch Umrechnung das aktivierte Volumen  $V$ . Das mittlere Rauschsignal ist *per definitio-*



*nem* null, daher ist die gesamte aufsummierte Signaländerung im markieren Areal die gesamte aufsummierte Aktivierung. Das gesamte aufsummierte Signal  $N \cdot \Delta S$  geteilt durch die Anzahl der aktivierten Voxel  $N$  ergibt die mittlere Aktivierung  $\Delta S$ .

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit einer Software basierend auf IDL. Die Auswertemethode beschrieben bei Lüdemann et al. [LFWZ07] ermöglicht die Quantifizierung der mittleren funktionellen Signalamplitude  $\Delta S$ , der Ausdehnung (Volumen)  $V$  der funktionellen Aktivierung sowie dem Produkt aus beidem  $V \cdot \Delta S$ . Für jeden Patienten individuell wurde der Asymmetriekoeffizient ( $AC$ , in %) für die ipsilaterale Aktivierung (*ips*) in Bezug auf die kontralaterale Aktivierung (*con*) in Bezug auf die Tumorlokalisation berechnet:

$$AC = 100 \cdot \frac{ips - con}{0.5(ips + con)} \quad (3.1)$$

Zum methodischen Vergleich wurde die Referenzgruppe zusätzlich mit Software Brain-Voyager QX, Version 1.6.1 (Maastricht, Niederlande) ausgewertet, die als Referenzmethode diente. Die Auswertung wurde dabei methodisch so weit wie möglich an das hier beschriebene Verfahren angelehnt. Dabei wurden die folgenden Verarbeitungsschritte durchgeführt. Die ersten Bilder der Akquisition wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Signalintensitäten der funktionellen Bilder wurden angeglichen. Zusätzlich wurde im Gegensatz zur VOI-Methode eine Schicht Akquisitionszeitkorrektur unter Verwendung einer Sinc-Interpolation angewendet. Bewegungskorrektur erfolgte in allen drei Dimensionen unter Verwendung trilinearer Interpolation. Des Weiteren wurde zusätzlich im Gegensatz zur VOI-Methode eine Glättung der funktionellen Bilder mit einem 3D-Gauß-Filter mit 4 mm FWHM (2 Pixels in der Ebene) vorgenommen. Die funktionellen Bilder wurden berechnet unter Verwendung eines allgemeinen linearen Modells mit einer einzigen Reizung und einem Schwellwert von  $P = 0.001$ . Die parametrischen Bilder wurden mit den anatomischen Bildern koregistriert und zu einem 3D-Datensatz mit  $1 \text{ mm}^3$  isotropen Voxeln interpoliert. Nur positiv korrelierte Cluster mit einem Volumen von  $10 \text{ cm}^3$  oder größer wurden akzeptiert.

Die Cluster des aktivierten somatosensorischen Kortex wurden manuell selektiert und ausgewertet mit automatischer VOI-Segmentierung. Die VOI-Auswertung diente zur Ermittlung der Anzahl der Voxel (VOI-Volumen), aus denen sich das VOI zusammensetzt. Des Weiteren wurden für das VOI der mittlere T-Wert und der assoziierte P-Wert berechnet. Zusätzlich wurde der gewichtete T- und P-Wert ermittelt, die sich aus dem Produkt des mittleren T- bzw. P-Wertes und der Anzahl der Voxel berechnet wurden. Von diesen Parameter sagt der Hersteller der Software, dass sie die Aktivierung eines Areals besser beschreiben als die alleinige Größe des VOI-Volumens.

## 3.2 Untersuchungen an der Prostata

### 3.2.1 Patienten

Die in dieser Arbeit präsentierten Untersuchungsergebnisse von Patienten sind Teil einer andauernden Studie, die darauf abzielt, tumoröses Gewebe von gesundem in der peripheren Zone mit Hilfe von parametrischen Bildern der DCE-MRI zu differenzieren.

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dreizehn stanzbioptisch gesicherte Patienten untersucht worden. Der Gleason-Grad betrug je einmal 2+2 und 2+3, 7 mal 3+3, 5 mal 3+4 und einmal 4+5. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten zwischen 54 und 73 Jahre alt (Median 66 Jahre). Der entsprechende PSA-Wert lag zwischen 5,3 ng/ml und 81,0 ng/ml (Median 8,3 ng/ml).

### 3.2.2 Bildnachverarbeitung

Bildnachverarbeitung und Berechnung der Spulensensitivitätsverteilungen wurden mit einer Visualisierungssoftware AmiraDev 3.1 auf einer Debian-Linux-Workstation durchgeführt. Die parametrischen Anpassungen wurde mit Hilfe eines im Hause entwickelten C++-Programmes durchgeführt, das auf der STEPIT-Routine [PBW<sup>+</sup>05] für nichtlineare Kurvenanpassung basiert. Die selbstentwickelten Programmteile wurden über dynamische Bibliotheken in die AmiraDev-Software eingebunden.

#### Signalhomogenisierung

Bei der Verwendung von Oberflächenspulen zur Bilddatenakquisition hängt die Signalintensität jedes einzelnen Voxels von der räumlichen Position in Bezug zu den Positionen der Elemente der Oberflächenspule ab. Daher ist bei der Verwendung der Parallelbildgebung die Verteilung der Spulensensitivität dem akquirierten Bild überlagert. Die Signalintensität jedes einzelnen Voxels muss daher unter Berücksichtigung der Spulensensitivitätsprofile der einzelnen Spulenelemente neu skaliert werden. Dieser Prozess wird im weiteren als Signalhomogenisierung bezeichnet. Die Signalhomogenisierung wird benötigt, um die räumliche Abhängigkeit der Signalintensität von der Empfindlichkeit der verwendeten Spulenelemente zu eliminieren und eine einheitliche Umrechnung der Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen zu ermöglichen. Zur nachträglichen Signalintensitätshomogenisierung des dMRT-Datensatzes wird jedes rekonstruiertes Magnitudenbild durch ein 2D Spulensensitivitätsprofil geteilt.

Das 2D-Spulensensitivitätsprofil wird nach dem bei Prochnow et al. beschriebenen Verfahren bestimmt [PBW<sup>+</sup>05]: Zuerst wird ein 3D-Spulensensitivitätsprofil individuell für jeden Patienten aus zwei eher protonengewichteten Datensätzen akquiriert mit identischen Sequenzparametern durch Division berechnet. Der eine Datensatz wird einem mit der Körperspule akquiriert und der zweite mit denselben Spulenelementen, wie sie auch für die dynamische Akquisition verwendet werden. Als nächstes wird die resultierende 3D-Empfindlichkeitsverteilung in ihrer Auflösung auf die des dynamischen Datensatzes reduziert und mit einem Gaußfilter geglättet.

#### Bewegungskorrektur

Die Bewegungskorrektur war bei vier von 11 histologisch ausgewerteten Patienten erforderlich, da sie sich während der dynamischen Akquisition deutlich sichtbar bewegten. Als Bewegungskorrektur wurde uns von Torsten Rohlfing (Neuroscience Program, SRI International, Menlo Park, CA, USA) eine speziell für die verwendete dynamische Sequenz angepasste Methode bereitgestellt. Dabei werden jeweils gleichzeitig beide zu einem Zeitpunkt akquirierte Bilder auf die jeweils zugehörigen Referenzbilder unter

Verwendung normalisierter gegenseitiger Information (normalized mutual information) registriert. Als Referenzbilder dienen zehn gemittelte Bilder aus einer nicht verwackelten Akquisitionsphase.

### Berechnung der arteriellen Eingangsfunktion (AIF)

Die Berechnung der AIF erfolgt mit den ersten Voxel auf denen die Kontrastmittelanreicherung zu sehen ist (Iliaka) mit einem VOI bestehend aus einem Voxel, das nur Blut enthält. Durch Extraktion der Signalzeitkurve von beiden Signalechos TFI1 und TFI2. Üblicherweise wird nur ein einziges Voxel aus der Iliaka externa zur AIF-Berechnung herangezogen. Zusätzlich werden die Phaseninformationen aus den dynamischen Daten extrahiert zur Reduzierung der Pulsationsartefakte in den Magnetudensbildern. Die AIF wird durch die analytische Signal-Zeit-Funktion in Gleichung 2.18 beschrieben. Eine phänomenologische Funktion (Gl. 2.17) wurde angewendet, um mit unterschiedlichen Parameter die Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration für beide Echos zu beschreiben. Um die flussinduzierten Amplitudenschwankungen des arteriellen VOIs des ersten T1-gewichteten Echos zu korrigieren wurden die koinzidenten Schwankungen im Phasenbild des ersten Echos mit Hilfe von Gleichung 2.21 verwendet.

### Berechnung der parametrischen Bilder

Die Hauptauswertung zur Berechnung der parametrischen Bilder erfolgte durch Separation der Signalzeitkurven in ein Blutkompartiment und zwei interstitielle Anteile. Im Gegensatz zum Gehirn ist die Verzögerung und die Dispersion des Boluses auf dem Weg von der Arteria Iliaka zur Prostata signifikant verzögert und dispergiert. Aus diesem Grunde wurde die AIF in ihrer Intensität, Zeitdifferenz  $\Delta t$  und Dispersion mit Gleichung 2.22 korrigiert, um die Blutkomponente in jedem Voxel individuell zu beschreiben. Aufgrund der deutlich niedrigeren Perfusion, ist es erforderlich, die Änderung der intravasalen KM-Konzentration durch Extravasation mit Hilfe des gemischt permeabilitäts-perfusions-limitierten Modells zu berücksichtigen (Gl. 2.9). Erste Analysen haben gezeigt, dass das sequentielle 3-Kompartimentmodell die gemessenen Kurven besser beschreibt, als das parallele 3-Kompartimentmodell. Dementsprechend werden die Konzentrationsänderungen im interstitiellen Kompartiment durch die Ratengleichungen 2.15 und 2.16 beschrieben. Die KM-Konzentration jedes Kompartiments und jedes Echos wurde separat in das zugehörige Signal konvertiert. Die Auswertung erfolgte voxelweise durch Variation aller Parameter, wobei die Summe der Signalkomponenten aller drei Kompartimente an die gemessenen Signal-Zeit-Kurven angepasst wurde.

Die morphologischen  $T_2$ -gewichteten Turbo-Spin-Echo-Bilder wurden zur Abgrenzung des Tumorgewebes und zur Definition eines gesunden Areals in der peripheren Zone verwendet (siehe Abb. 4.7). Anschließend wurde das VOI auf die parametrischen Bilder transferiert. Die Werte wurden für die beiden markierten Regionen extrahiert und der Mittelwert für das VOI berechnet. Anschließend wurde über alle Patienten der Median, die obere und die untere Quartilsgrenze berechnet. Um eventuelle biologische oder methodische Verschiebungen auszuschließen wurde zusätzlich individuell das Verhältnis von Tumor zu Referenzgewebe berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit

SPSS Version 12.0 unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests.  $P < 0,05$  wurde als Grenze für statische Signifikanz verwendet.

# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Hirntumoruntersuchungen

#### 4.1.1 Pharmakokinetische Analyse

Das verallgemeinerte kinetische 1-Kompartimentmodell von Tofts et al. beschreibt den Kontrastmittelaustausch in Abhängigkeit von der Blutplasmakonzentration,  $C_p(t)$ , im interstitiellen Raum,  $C_i(t)$ , durch eine Austauschkonstante  $k = PS$  und einen Volumenkoeffizient  $v_i$ :

$$\frac{dC_i}{dt} = k(C_p - C_i/v_i) \quad (4.1)$$

Die AIF  $C_p(t)$  wird durch die Gleichung 2.18 beschrieben. Die erhöhte Kontrastmittelkonzentration während der Bolusphase resultiert in einer erhöhten Extravasation in dieser ersten Phase wenige Sekunden nach der Verabreichung im Vergleich zur zweiten Phase, wenn das Kontrastmittel im Körper gleich verteilt ist (Abb. 4.1, 4.2). Im Gehirn ist die Perfusion sehr hoch und der Anteil des extravasierenden Kontrastmittels relativ klein, so dass Gleichung 4.1 die Extravasation nahezu vollständig beschreibt. Zunächst wurde angenommen, dass die erhöhte Extravasation in der ersten Phase eine Folge der erhöhten Kontrastmittelkonzentration im Blut ist. Aus diesem Grunde wurde die Kontrastmittelanreicherung im Detail untersucht.

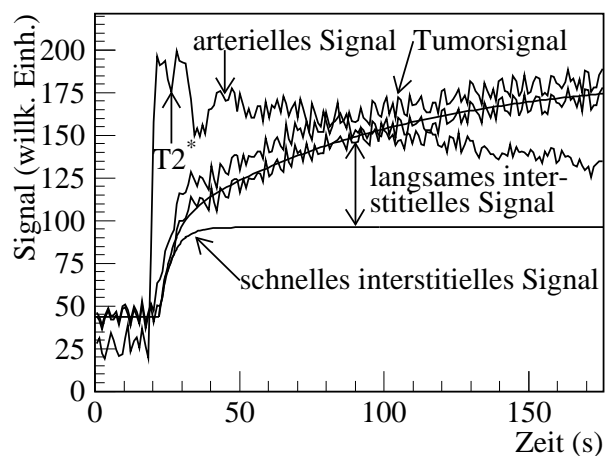


Abbildung 4.1: Die zwei Signalzeitkurven zeigen den Zeitverlauf in der Arterie und im Tumor. Der Bolus ist aufgrund von  $T2^*$ -Effekten reduziert. Beide Signalzeitkurven werden zur Berechnung der Zeitkonstanten der Extravasation herangezogen. Zuerst wird eine analytische Funktion an die Signalzeitkurve des arteriellen Signals angepasst. In einem zweiten Schritt wird eine biexponentielle Signalzeitkurve an das Tumorsignal angepasst (Gl. 4.3)

Die AIF wurde bei zwei Patienten mit einer vergleichsweise niedrigen Kontrastmitteldosierung (0,025 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht), bei der die Signaländerung noch nahezu linear ist, gemessen. Daher konnte die Signaländerung direkt in Konzentrationsänderungen übertragen werden (Fehler  $\leq 10\%$ ). Bei Annahme einer Stufenfunktion als AIF sollte ein exponentieller Ansatz die Extravasation (Gl. 4.1) bis zu dem Zeitpunkt beschreiben, an dem die extravaskuläre Kontrastmittelkonzentration die Blutkonzentration erreicht:

$$I(t) = I(1 - e^{-kt}) \quad (4.2)$$

Die Änderung der Gd-DTPA-Konzentration im Blut kann in erster Näherung als Zwei-Phasenprozess beschrieben werden, der Bolusphase und einer nahezu konstanten zweiten Phase mit  $\approx 15\%$  Kontrastmittelkonzentration in Relation zum Maximum in der Bolusphase, die in erster Näherung über einen Zeitraum von drei Minuten als konstant angenommen werden kann. Die Kontrastmittelextravasation kann daher in erster Näherung als Zwei-Phasenprozess beschrieben werden durch eine biexponentielle Kurve beschrieben werden, was die gemessenen Kurven (Abb. 4.1) und die Simulation der Extravasation in Abb. 4.2 zeigen. Das Gesamtsignal  $I(t)$  wird dementsprechend in zwei Komponenten mit den Amplituden  $I_f$  bzw.  $I_s$  und den Zeitkonstanten  $k_f$  bzw.  $k_s$  zerlegt (siehe Abb. 4.1):

$$I(t) = I_f(1 - e^{-k_f t}) + I_s(1 - e^{-k_s t}) \quad (4.3)$$

In der Arbeit [LWZ02] wurden die Signalzeitkurven von 16 Hirntumorpatienten in 58 Tumorarealen pharmakokinetisch analysiert. Die Anreicherungskurven wurden entsprechend Gl. 4.3 in zwei Anteile separiert und die Sättigungsintensitäten  $I_f$ ,  $I_s$  sowie die Austauschkonstanten  $k_f$ ,  $k_s$  bestimmt. Sechszwanzig der 58 Tumorareale zeigten signifikante Beiträge zum schnellen und zum langsamen Austauschprozess. Einundzwanzig Tumorareale wiesen nur Beiträge zu einem der beiden Austauschareale auf. Die Zeit- und Intensitätskonstanten bestimmt durch Gl. 4.3 angepasst an simulierte Extravasationssignale Gl. 4.1 besetzen nur einen kleinen Bereich: Eine Signalanreicherung in zwei Phasen mit einem signifikanten Unterschied zwischen schneller und langsamer Phase über einen Zeitraum von 3 min kann nur für eine schnelle Extravasationskonstante von  $1/k_f \geq 5$  s beobachtet werden. In diesem Fall ist die langsame

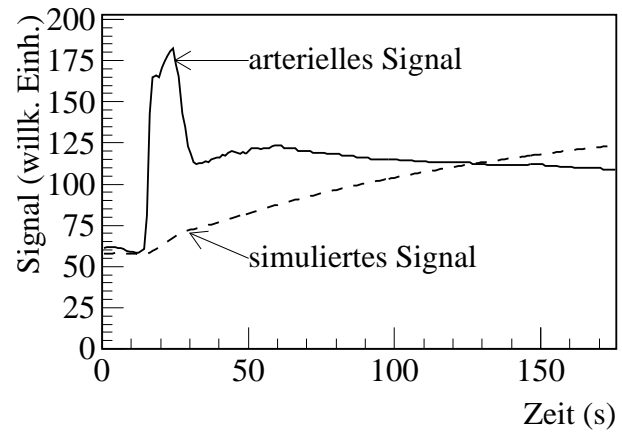


Abbildung 4.2: Zur Simulation der Extravasation wurde die Signalzeitkurve zur Vermeidung von  $T2^*$  Sättigungseffekten mit einer niedrigeren Dosierung in einer separaten Studie gemessen. Das simulierte Signal zeigt die Kontrastmittelextravasation als Folge der arteriellen Eingangsfunktion berechnet mit Gleichung 4.1. Die Signalamplitude des extravasierten Kontrastmittels hängt vom relativen Verteilungsvolumen und der Extravasationsrate ab.

Extravasationskonstante im Bereich von  $1/k_s = 160 - 200$  s und das Intensitätsverhältnis ist im Bereich von  $I_f/I_s = 0,1 - 0,2$ . Dieser schmale Parameterbereich erklärt nicht den Typ von experimentellen Kurven (Abb. 4.1) und Daten, wie sie in der Praxis gefunden werden (Abb. 4.4). Außerdem ist eine Korrelation zwischen den Austauschparametern  $k_f, k_s$  zu erwarten. Daher kann die beobachtete Extravasation nicht allein durch das einfache Modell in Gl. 2.8 als alleinige Folge der Änderung der Blutkonzentration verursacht sein.

Des weiteren kann kein Überlapp zwischen den Austauschkonstanten  $k_f$  und  $k_s$  festgestellt werden (siehe Abb. 4.3). Aus diesem Grund müssen die Austauschkonstanten  $k_f$  und  $k_s$  für die Kontrastmittelextravasation zwei verschiedenen Transportprozessen entsprechen. Eine Lösung mit zwei separaten interstitiellen Lösungen ist bei Port et al. [PKH<sup>+</sup>99] für ein 3-Kompartimentmodell beschrieben. Für einen inerten frei diffusiblen Marker ergibt sich auf Basis des 3-Kompartimentmodells unter den oben beschriebenen Annahmen die folgende experimentell zu beschreibende Funktion:

$$\begin{aligned}
 C_i(t) &= C_p \frac{v_{if}}{v_{if} + v_{is}} (1 - e^{-k_f t}) \\
 &+ C_p \frac{v_{is}}{v_{if} + v_{is}} (1 - e^{-k_s t})
 \end{aligned}
 \tag{4.4}$$

wobei  $v_{if}$  und  $v_{is}$  die interstitiellen Volumina aus Gleichung 2.13 und 2.14 sind. Eine Korrelation zwischen  $k_f$  und  $k_s$  wird vom 3-Kompartimentmodell nicht erwartet. Des weiteren erklärt das 3-Kompartimentmodell die Korrelation zwischen  $I_f$  und  $k_f$  für die schnelle Anreicherung (Pearson-Korrelationskoeffizient  $r = 0,303$ ).

Die Korrelation resultiert aus den Grundlagen des Austauschprozesses: Gleichung 4.1 kann durch physikalische Parameter umgeschrieben werden, siehe Gl. 2.8. Da die relative Kontrastmitteldosis für alle Patienten näherungsweise identisch ist, entspricht das Sättigungssignal in erster Näherung dem interstitiellen Volumen für beide interstitielle Kompartimente. In

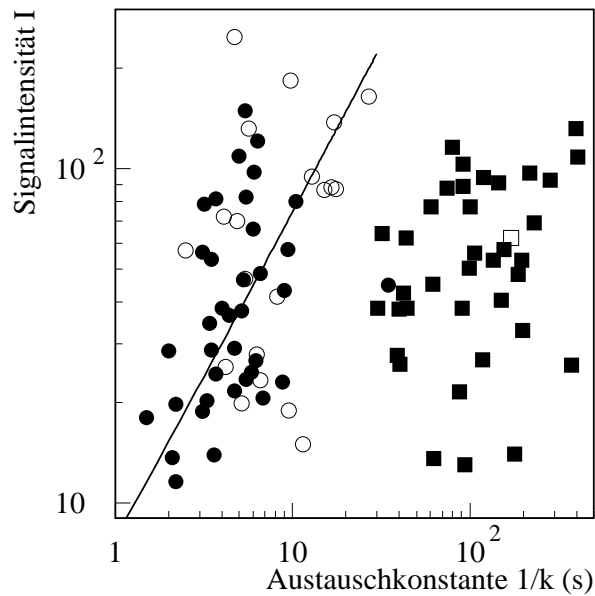


Abbildung 4.3: Vergleich der schnellen und langsamen Austauschprozesse: Schnelle ( $\bullet, \circ$ ) und langsame Extravasation ( $\blacksquare, \square$ ) sind unterschiedliche Prozesse ohne Überlapp. Die Daten für die schnelle Extravasation mit zusätzlicher langsamer Extravasation ( $\bullet$ ) unterscheiden sich nicht signifikant von denen ohne zusätzliche langsame Extravasation ( $\circ$ ). Außerdem ist nur eine geringe Korrelation zwischen den Austauschkonstanten  $k_f$  and  $I_f$  mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,303$  gefunden worden.

diesem Fall zeigt Gleichung 2.8, dass  $1/k_f \propto V_{if} \propto I_f$  (q.e.d.). Die vergleichsweise starke Fluktuation um die angepasste Kurve wird durch die Variation der Gefäßoberfläche zwischen den Tumoren [WLL+94] und ihre Rückwirkung auf das Gefäßpermeabilitäts-oberflächenprodukt verursacht. Die relative Fluktuation wurde mit  $\sigma = 0,59$  berechnet und ist nahezu dieselbe wie die Korrelation bestimmt bei Aronen et al. [AGL+94] zwischen Blutvolumen und Gliomgrad. Aus diesem Grunde ist eine Variation der Permeabilität  $P$  für den schnellen Austausch zur Erklärung der Unterschiede zwischen den Tumoren nicht erforderlich.

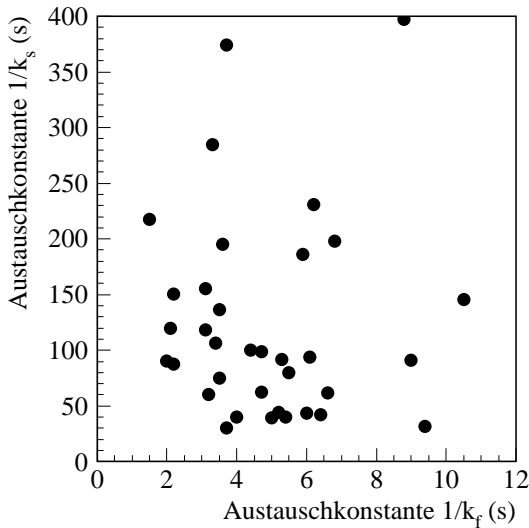


Abbildung 4.4: Zwischen den Austauschkonstanten  $k_f$  für die schnelle und  $k_s$  für die langsame Extravasation ist keine Korrelation festzustellen.

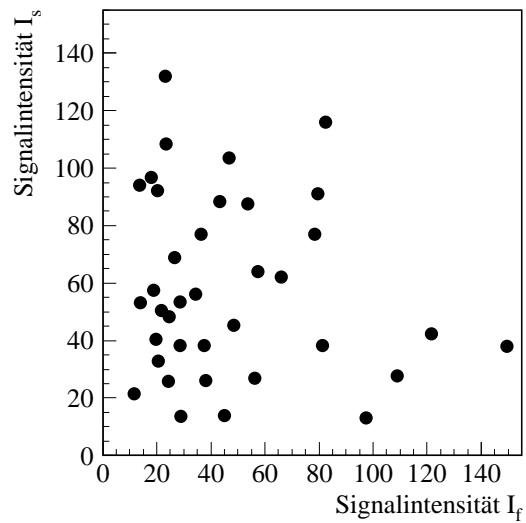


Abbildung 4.5: Es gibt keine direkte Korrelation zwischen den Signalintensitäten  $I_f$  für die schnelle und  $I_s$  für die langsame Extravasation, wobei die Summe beider Konstanten limitiert zu sein scheint:  $I_f + I_s \lesssim 150$

Weiterhin gibt es eine Abhängigkeit zwischen den Sättigungssignalintensitäten  $I_s$  und  $I_f$  (Abb. 4.5): Das Maximum der Signalintensitäten ist begrenzt ( $I_s + I_f < 150$ ). Wenn die Sättigungssignalintensität als relatives interstitielles Volumen interpretiert wird, dann ist das gesamte interstitielle Volumen begrenzt, dementsprechend auch das gesamte interstitielle Signal. Es ergibt sich eine in sich konsistente Betrachtung der Extravasation.

Die Kontrastmittelanreicherung erfolgt in zwei Phasen, die sich anschaulich durch eine biexponentielle Funktion darstellen lässt. Die Simulationen und Messdaten haben gezeigt, dass eine solche Verteilung sich am besten durch zwei Interstitielle Kompartimente beschreiben lässt, bei denen der Austausch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten erfolgt. Für die Auswertung von dynamischen MRT-Untersuchungen ist dementsprechend ein Modell heranzuziehen, das auf insgesamt 4 Kompartimenten basiert, dem Gefäßkompartiment, zwei interstitiellen Kompartimenten mit einem schnell und einem langsam austauschenden Kompartiment, und einem zellulären Kompartiment. Der Kontrastmittelaustausch zwischen Blut und den beiden interstitiellen Volumina



wird als richtungsunabhängiger, nur durch den Konzentrationsgradienten getriebenen Diffusionsprozess beschrieben.

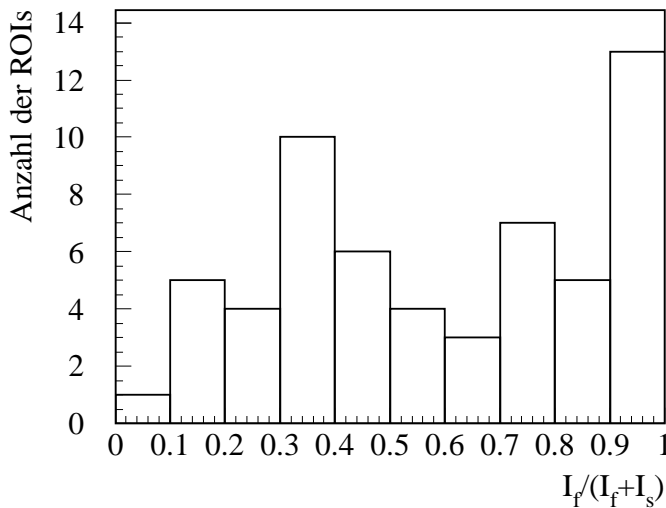


Abbildung 4.6: Die Verteilung der relativen Signalintensitäten für das schnelle Kompartiment in bezug auf das gesamte interstitielle Signal wird für all ROIs dargestellt. Zwei Häufigkeitsmaxima sind dabei hervorstechend,  $I_f/(I_f + I_s) \approx 1$ , das überwiegend vitales Tumorgewebe auszeichnet, und  $I_f/(I_f + I_s) \approx 0,3 - 0,5$ , das überwiegend (mikro-)nekrosierendes Gewebe auszeichnet.

Die Parameter für die Austauschkonstanten  $k_f$  und  $k_s$  unterscheiden sich soweit, dass anhand der Messdaten nicht ermittelt werden kann, ob ein paralleles 3-Kompartimentmodell oder ein sequenzielles 3-Kompartimentmodell eher der Realität entspricht. Durch den großen Unterschied zwischen den beiden Austauschkonstanten ist der Abweichung bei der Berechnung zwischen den beiden 3-Kompartimentmodellen vernachlässigbar. Da beim Einsatz eines parallelen Modells keine Rückkopplung vorhanden ist, ist die Berechnung mit diesem Modell wesentlich schneller. Aufgrund der limitierten Rechenkapazitäten ist das parallele 3-Kompartimentmodell vorzuziehen, zumal sich die parametrischen Bilder nur geringfügig unterscheiden. Ein Austausch zwischen den beiden interstitiellen Volumina ist im parallelen 3-Kompartimentmodellmodell nicht vorgesehen. Die Methode ermöglicht eine Berechnung von parametrischen Bildern für jeden der Austausch- und Volumenkonstanten (siehe Abb. 4.7).

### 4.1.2 Blutvolumen

Eine erste Auswertung der Blutvolumenverteilung und eine Evaluierung der Schwellwertmethode wurde im Artikel [LGW<sup>+</sup>01] vorgenommen. Im folgenden werden die endgültigen Auswertungen aller Patienten aus dem Artikel [LGW<sup>+</sup>06] präsentiert. Die Abbildung 4.8 zeigt die Veränderung des Blutvolumens mit zunehmendem Tumorgrad, wobei die Gliomgrade weiter in Primärtumore und Rezidive unterteilt worden sind. Die Ergebnisse zeigen, dass das Tumorblutvolumen kontinuierlich mit dem Tumorgrad zunimmt, d. h. von einem Primärtumor Grad II zu einem Grad IV Rezidiv. Die Unterschiede zwischen den sechs Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis H-Test untersucht und sind statistisch signifikant,  $P < 0,001$ . Andererseits sind die Unterschiede zwischen benachbarten Gruppe in Abb. 4.8 ausgewertet mit dem Mann-Whitney U-Test nicht signifikant,  $P > 0,05$ . Der Überlapp zwischen diesen Gruppen ist zu groß und die Anzahl der Patienten zu klein, um statistisch signifikante Unterschiede zu finden. Die

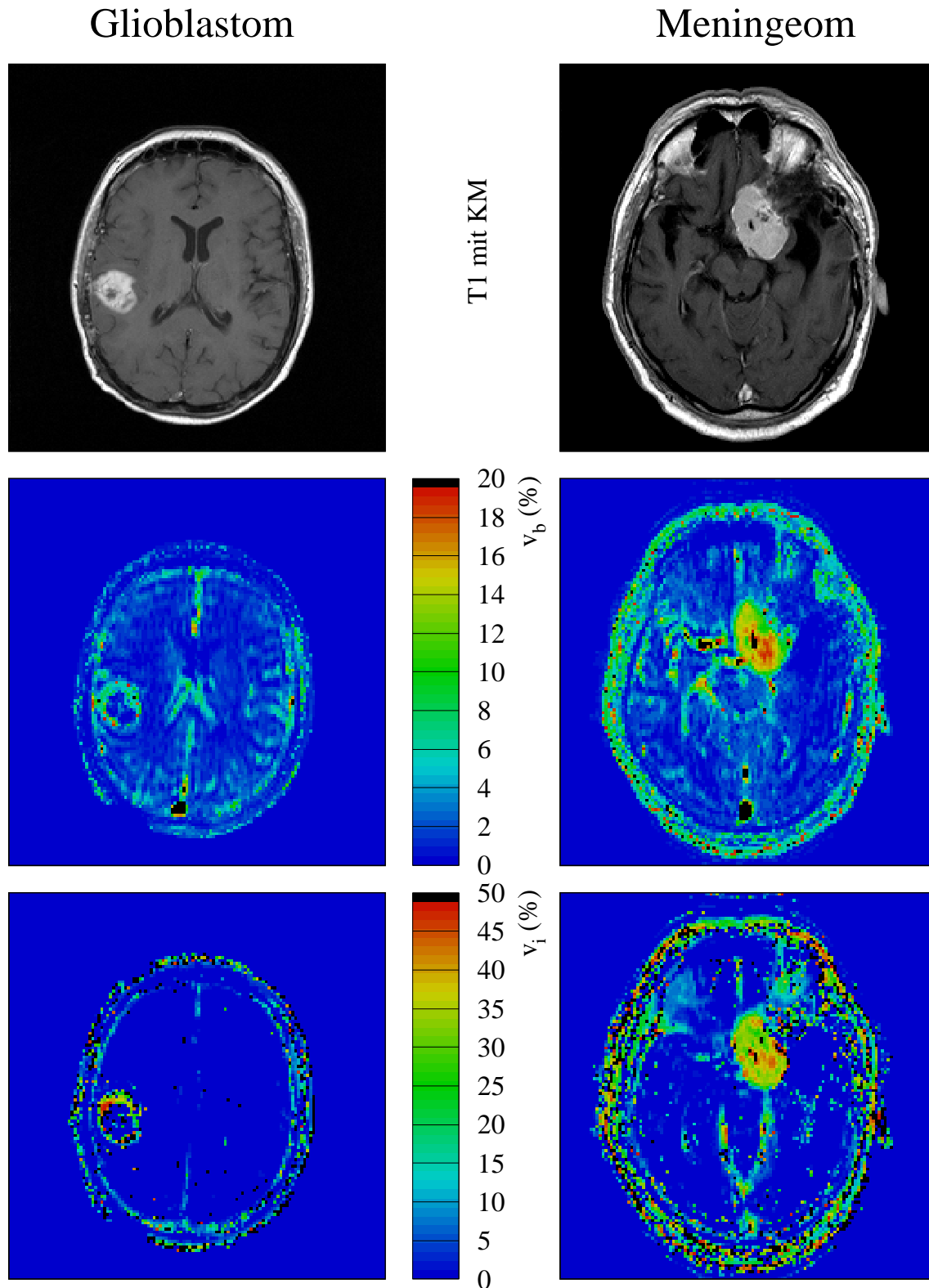


Abbildung 4.7: Gezeigt werden ein  $T_1$ -gewichtetes Bild nach Kontrastmittelapplikation, die relative Blutvolumenverteilung,  $v_b$ , und die Verteilung des relativen interstitiellen Volumens,  $v_i = v_{if} + v_{is}$ , für einen Glioblastom- und einen Meningeompatienten: Während das Glioblastom eine Erhöhung des Blutvolumens im Tumorrand und eine Zunahme des interstitiellen Volumens zum nekrotischen Zentrum aufweisen, nehmen beim Meningeom nahezu parallel Blutvolumen und interstitiellen Volumen zum Tumor-

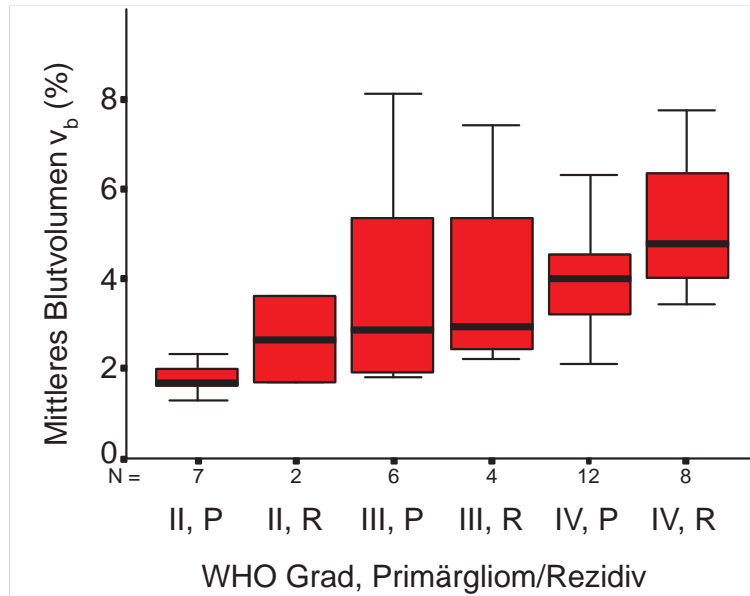


Abbildung 4.8: Das Kastendiagramm zeigt das mittlere relative Blutvolumen  $v_b$  für Gliome der Grade II-IV separiert in Primärtumore und Rezidive. Der Parameter  $N$  gibt die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe an. Die dicke Linie gibt den Median an und der schattierte Kasten überdeckt 50% der Tumore mit der oberen und unteren Grenze von 25 bzw. 75%. Ausreißer sind solche Werte, die mehr als 1,5 Kantenlängen vom Kasten entfernt sind. Das Diagramm zeigt, dass der Median kontinuierlich mit der Tumormalignität zunimmt.

statistische Auswertung der Patientenuntersuchungen bzgl. des mittleren Tumorbloodvolumens ( $v_b$ ) für primäre Tumore und Rezidive zusammen gruppiert hat gezeigt, dass das Blutvolumen von  $1,96 \pm 0,69\%$  für Gliome Grad II Gliome über  $3,83 \pm 2,30\%$  für Grad III Gliome bis auf  $4,46 \pm 1,50\%$  für Glioblastome zunimmt (siehe Tab. 7.1 im Anhang Kap. 7.1 Seite 72). Die Fehler sind als Standardabweichung angegeben.

Obwohl Glioblastome und Fernmetastasen ( $v_b = 5,15 \pm 2,23\%$ ) über eine größere Fähigkeit verfügen die Neubildung von Gefäßen während der Angiogenese zu initiieren, was an der hochvaskularisierten Tumorschale in Abb. 4.7 deutlich zu sehen ist, sind die homogener vaskularisierten Meningeome im Mittel stärker vaskularisiert,  $v_b = 11,83 \pm 2,26\%$  (siehe Tab. 7.1 im Anhang Kap. 7.1 Seite 72). Glioblastome und Fernmetastasen enthalten nur kleine Regionen mit starker Vaskularisierung, bei denen das Blutvolumen größer ist als bei Meningeomen, und große Areale in denen aufgrund von Nekrose das Blutvolumen sehr klein ist.

### 4.1.3 Perfusion

Die mittlere Tumorperfusion wurde in willkürlichen Einheiten mit dem Standardabweichung als Fehlerangabe berechnet (siehe Tab. 7.1 im Anhang Kap. 7.1 Seite 72). Für die jeweiligen Tumorarten wurden folgende Werte ermittelt:  $1,01 \pm 0,31$  für Grad II Gliome,  $1,52 \pm 0,74$  für Grad III Gliome,  $1,68 \pm 0,49$  für Glioblastome,  $3,89 \pm 0,46$

für Meningeome und  $2,09 \pm 0,80$  für Fernmetastasen.

Die Perfusion wurde in Abb. 4.9 für jeden Tumorvoxel separat in Abhängigkeit vom Blutvolumen des Voxels eingezeichnet. Das Streudiagramm zeigt alle Tumorvoxel von Gliomen, Meningeomen und Fernmetastasen mit der Perfusion in Bezug zum relativen Blutvolumen um substantielle Abweichungen von einer linearen Korrelation und Unterschiede zwischen den Tumoren zu finden. Um festzustellen ob Perfusion und Blutvolumen linear miteinander korreliert sind, wurde für jeden Blutvolumenwert die mittlere Perfusion berechnet. Die so bestimmte Kurve wurde anschließend geglättet und für jede Tumorgruppe in Abb. 4.9 separat aufgetragen. Für alle drei Tumorgruppen, Gliome, Meningeome und Fernmetastasen, nimmt die Perfusion nahezu linear mit dem Blutvolumen bis  $v_b \approx 15\%$  zu. Bei ungefähr 20% Blutvolumen erreicht die Perfusion ihren Sättigungswert. Der gesamte Korrelationskoeffizient  $R$  war 0,808 für Gliome, 0,846 für Meningeome und 0,892 für Fernmetastasen.

Wie vom Streudiagramm (Abb. 4.9) zu erwarten war der Kruskal-Wallis H-test zum Nachweis von Unterschieden zwischen den Gliomgruppen höhere Werte für das Blutvolumen als für die Perfusion ( $P = 0,002$ ). Ausgehen vom Grad III Gliom zum Glioblastom wurde nur eine Zunahme der Perfusion um 10% gefunden, während das Blutvolumen bei den gleichen Tumorgruppen um 16% zunimmt (siehe Tab. 7.1 im Anhang Kap. 7.1 Seite 72). Dies bedeutet, dass das Blutvolumen ein besserer Parameter zu Differenzierung zwischen Gliomen unterschiedlichen Grades ist als die Perfusion.

#### 4.1.4 Permeabilität

Die Permeabilität kann nur in denjenigen Voxeln gemessen werden, bei denen Kontrastmittel signifikant extravasiert. Signifikante Extravasation wurde bei vier von neun Gliomen Grad II, bei sechs von zehn Grad III und bei allen 20 Glioblastomen gefunden, so dass nur diese Tumore ausgewertet werden konnten. Die Variation der schnellen

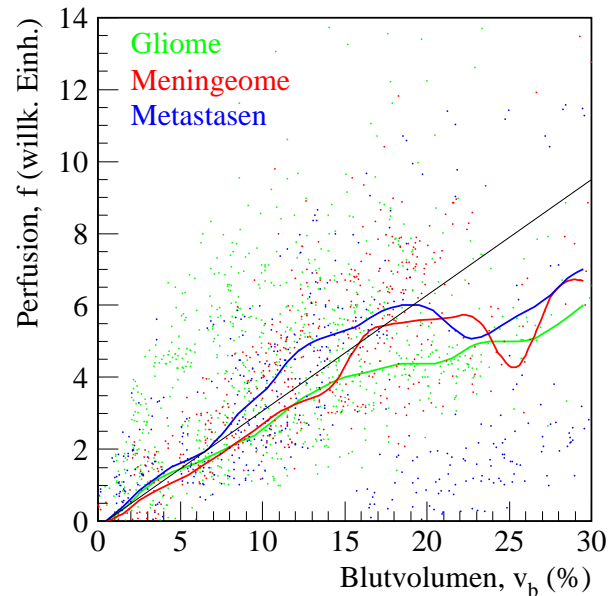


Abbildung 4.9: Das Streudiagramm zeigt alle Tumorvoxels von Gliomen, Meningeomen und Fernmetastasen mit der Perfusion in Bezug zum relativen Blutvolumen um substantielle Abweichungen von einer linearen Korrelation und Unterschiede zwischen den Tumoren zu finden. Die schwarze Linie ist die lineare Regression berechnet für alle Gefäßvolumina zwischen 0 und 15% und extrapoliert für höhere Gefäßvolumina. Die geglättete Linie für die mittlere Perfusion in Abhängigkeit vom Gefäßvolumen ist für jede Tumorart gezeichnet worden.

Permeabilität  $2P_f/\bar{r}$  insgesamt war klein und unterschied sich kaum zwischen Grad II Gliomen ( $1,58 \pm 0,28 \text{ min}^{-1}$ ), Grad III Gliomen ( $1,34 \pm 0,44 \text{ min}^{-1}$ ) und Glioblastomen ( $1,82 \pm 0,51 \text{ min}^{-1}$ ) (Tab. 7.1). Der Unterschied zwischen Grad III und Grad IV Gliomen war grenzwertig signifikant ( $P = 0,046$ ). Da die mittlere schnelle Permeabilität nicht systematisch mit dem Gliomgrad korreliert scheint die grenzwertige Signifikanz ein willkürlicher statistischer Effekt aufgrund der begrenzten Anzahl von Patientenuntersuchungen zu sein.

Um die Permeabilität der Gliome mit der von Fernmetastasen und Meningeomen zu vergleichen, wurden die Gliomgrade II-IV zusammengefasst, wobei die kleinen Variationen der schnellen Permeabilität zwischen den Gliomgraden vernachlässigt wurden. In bezug auf die zusammengefassten Gliome ist die schnelle Permeabilität der Fernmetastasen ( $2P_f/\bar{r} = 1,69 \pm 0,84 \text{ min}^{-1}$ ) im selben Bereich. Zusammengefasst unterscheidet sich die schnelle Permeabilität der intraaxialen Tumore, die hier untersucht worden sind, nur geringfügig. Auf der anderen Seite zeigen sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Meningeomen ( $2P_f/\bar{r} = 2,85 \pm 0,76 \text{ min}^{-1}$ ) und allen anderen interaxialen Tumoren (Tab. 7.2).

Für die langsame Permeabilität  $2P_s/\bar{r}$  stellt sich die Situation anders dar: Die langsame Permeabilität von Grad II Gliomen unterscheidet sich signifikant von Gliomen Grad III,  $P = 0,010$ , und Gliomen Grad IV,  $P = 0,005$ , wie auch von Meningeomen  $P = 0,010$  (Tab. 7.1, Tab. 7.2). Die langsame Permeabilität von Gliomen Grad II,  $2P_s/\bar{r} = 0,229 \pm 0,034 \text{ min}^{-1}$ , war ca. 40% geringer als die von Gliomen der Grade III und IV und der Meningeome (Tab. 7.1). Die langsame Permeabilität von Fernmetastasen war im Bereich zwischen niedriggradigen und hochgradigen Gliomen mit einer deutlich größeren Variabilität gegenüber anderen Tumoridentitäten. Aus diesem Grunde wurde nur ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen Fernmetastasen und Gliomen des Grades IV gefunden ( $P = 0,043$ ).

#### 4.1.5 Interstitielles Volumen

Für die Berechnung der Extravasation ist das interstitielle oder auch extravaskuläre extrazelluläres Kompartiment genannt unterteilt in zwei Unterkompartimente:  $v_i = v_{is} + v_{if}$ . Das Signal des interstitiellen Volumens eines jeden Voxels resultiert aus einer schnellen und einer langsamen Anreicherungskomponente bestimmt durch die Gleichungen 2.13 und 2.14. Das mittlere gesamte interstitielle Volumen beträgt 18% für Grad II Gliome und rangiert im Bereich von 22 – 26% für alle anderen Tumore (siehe Tab. 7.1 im Anhang Kap. 7.1 Seite 72). Ausgenommen für die relativ geringe Anzahl von untersuchten Grad II Gliomen war die Werte für das mittlere interstitielle Volumen für alle Tumorarten identisch, so dass keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten.

Ein deutlich davon abweichendes Verhalten wurde für die Unterkompartimente nachgewiesen. Die vergrößerte schnelle Permeabilität in Meningeomen ging einher mit einem vergrößerten schnell anreicherndem Kompartiment im Vergleich zu Gliomen und Fernmetastasen (Tab. 7.1). Die Unterschiede sind signifikant im Vergleich zwischen Meningeomen und allen Gliomen zusammen ( $P = 0,018$ ) aber auch im Vergleich mit der Untergruppe der Grad IV Gliome allein ( $P = 0,009$ ). Die Anzahl der Patienten mit

Gliomgraden II und III war zu klein und die Variation zwischen den Fernmetastasen zu groß, um signifikante Unterschiede für diese Tumorgruppen zu finden.

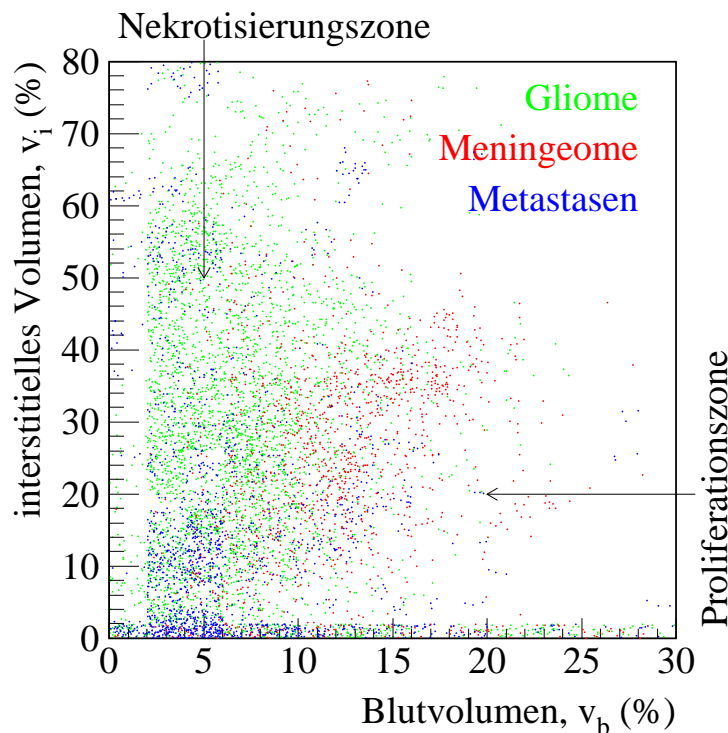


Abbildung 4.10: Jeder Punkt in dem Streudiagramm repräsentiert einen intratumoralen Voxel gleichzeitig mit signifikanter Extravasation und significantem interstitiellen Volumen. Jede Tumorart weist unterschiedliche Areale mit erhöhter Pixeldichte im Streudiagramm auf.

Weitere zusätzliche Effekte unterhalb des Signifikanzniveaus konnten beobachtet werden. Gliome zeigten eine systematische aber nicht signifikante Zunahme beim langsam anreichernden interstitiellen Volumen mit dem Tumorgrad (Tab. 7.1), das darauf hinweist, dass der Anteil des niedrigvaskularisierten Tumorgewebes mit dem Tumorgrad zunimmt. Da der Anteil des schnell anreichernden interstitiellen Volumens bei Meningeomen erhöht ist, ist der Anteil des langsam anreichernden Tumorgewebes reduziert im Vergleich zu Grad III und IV Gliomen sowie im Vergleich zu Fernmetastasen, wobei aber auch diese Unterschiede nicht signifikant sind. Fernmetastasen zeigen eine breite Variation des interstitiellen Volumens, aber die Verteilung des interstitiellen Volumens ist vergleichbar zu dem von Glioblastomen.

#### 4.1.6 Interstitielles Volumen versus Blutvolumen

Die Abbildung 4.7 auf Seite 41 zeigt exemplarisch die Verteilung des relativen Blutvolumens und des relativen interstitiellen Volumenanteils für ein Meningeom und ein Glioblastom. Obwohl beide Tumore Areale mit hohem Blutvolumen und hohem interstitiellen Volumen aufweisen, sehen die parametrischen Bilder komplett unterschiedlich

aus. Beim Meningeom finden sich Areale mit gleichzeitig hohem Blutvolumen und interstitiellem Volumen. Im Gegensatz dazu zeigt das Glioblastom ein erhöhtes Blutvolumen in der äußeren Tumorschale mit einem niedrigen interstitiellem Volumen und zum nekrotischen Tumorzentrum hin ist es genau umgekehrt, das interstitielle Volumen ist erhöht und das Blutvolumen erniedrigt. Diese Unterschiede im Verhalten können in einem Streudiagramm dargestellt werden.

Abbildung 4.10 zeigt die Verteilung der Tumorpixel von extravasierenden Gliomen, Meningeomen und Fernmetastasen in einem Streudiagramm. Jeder Tum voxel repräsentiert einen Punkt in dem Koordinatensystem mit einer Achse das relative interstitielle Volumen und auf der anderen Achse das Blutvolumen. Die Verteilungsmuster der verschiedenen Tumoridentitäten unterscheiden sich vornehmlich bei den Pixel mit einem vergrößerten relativen Volumenanteil. Während das interstitielle Volumen bei Meningeomen mit dem Blutvolumen zunimmt schließen sich bei anderen Tumoren ein großes interstitielle Volumen und ein großes Blutvolumen gegenseitig aus. Wenn z. B. das interstitielle Volumen vergrößert ist, dann ist das Blutvolumen auf ungefähr 10 % begrenzt. Fernmetastasen verhalten sich ähnlich wie hochgradige Gliome, sie weisen eine erhöhte Blutvolumen auf, wenn das interstitielle Volumen klein ist ( $v_i \approx 20\%$ ). Eine weitere Region mit Pixelanhäufung als Anzeichen für hohe Vaskularisation kann für Glioblastome und Fernmetastasen um den Bereich  $v_b \approx 15\%$  und  $v_i = 20 - 40\%$  beobachtet werden. Das Mikromilieu variiert dementsprechend über das Streudiagramm. Glioblastome und Metastasen zeigen ein erhöhtes Blutvolumen ( $v_b > 5\%$ ) typischerweise in der Wachstumszone, der Tumorrinde, während das erhöhte interstitielle Volumen typischerweise im nekrotischen Tumorzentrum zu finden ist.

#### 4.1.7 ROC-Analyse der Blutvolumenverteilung

Eine mögliche diagnostische Anwendung der quantitativen Blutvolumenverteilungen ist die Gliomklassifikation. Das Wachstum von Tumoren über eine bestimmte Größe hinaus hängt von der Bildung einer geeigneten Gefäßstruktur ab, die das tumoröse Gewebe entsprechend den metabolischen Anforderungen versorgt. Daher bildet der Tumor ab einer gewissen kritischen Masse neue Blutgefäße. Studien an humanen Geschwulsten haben gezeigt, dass eine erhöhte Malignität mit einer verstärkten Tumorkapillarität assoziiert ist [BCF72, WSWF91, MFS+92], wobei vorwiegend Gliome höheren Grades hochgradig vaskularisiert sind. Die Auswertung der mikrovaskulären Strukturen dieser Tumore insbesondere der Endothelzellen, die die Tumorkapillaren umschließen, sind Teil der histologischen Gradierung. Die Erfassung der Gefäßproliferation hat gezeigt, dass sie als primäres Gradierungskriterium geeignet ist [BCF72, FG85, LFB96]. Aus diesem Grunde könnte das Blutvolumen als alleiniges Kriterium zur Tumordifferenzierung herangezogen werden [AGL+94, HHR+96, KGJ+99].

Im folgenden wurden zwei weitestgehend vom Anwender unabhängige Verfahren basierend auf den MRT-Blutvolumenverteilungen mit Hilfe der ROC-Analyse (receiver operating characteristic) untersucht. Der intrinsische Wert der quantitativen Blutvolumenverteilungen zum Zwecke der Separation von Gliomgraden sollte festgestellt werden. Ziel war es, eine größtmögliche Übereinstimmung zwischen dem histologischen Gradierungssystem und den MR-basierten Parametern zu erreichen.

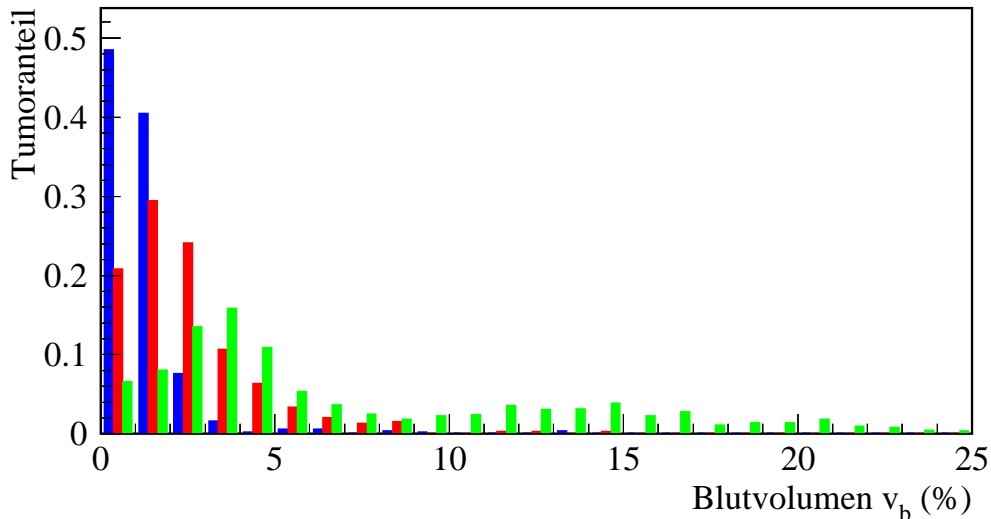


Abbildung 4.11: Das Balkendiagramm der Blutvolumenverteilung,  $v_b$ , zeigt drei Beispielfälle: ein Grad II Gliom (blau), ein Grad III Gliom (rot) und ein Grad IV Gliom (grün). Die Tumorvoxel wurde aus den quantitativen Blutvolumenverteilungen anhand der  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten morphologischen Bilder extrahiert.

Das relative Blutvolumen ist im Tumor sehr inhomogen verteilt. Abbildung 4.11 zeigt die Verteilung des relativen Blutvolumens für drei Gliome unterschiedlichen Grades, II, III und IV. Je höhergradig der Tumor ist, desto inhomogener ist das relative Tumorumvolumen verteilt. Das WHO-Gradierungssystem basiert darauf, dass dasjenige Tumoraerial mit der höchsten Vitalität den Tumorgrad bestimmt. Wenn man diese Vorgehensweise auf die Blutvolumenbilder überträgt, heißt das, dass das höchstvaskularisierte Tumoraerial den Tumorgrad bestimmt. Eine gute methodische Übereinstimmung zwischen den beiden Gradierungssystemen wird dementsprechend erzielt, wenn man Schwellwerte im Balkendiagramm (Abb. 4.11) einführt. Die Schwellwerte dienen dazu, die Tumorvoxel mit der höchsten Vaskularisation zu extrahieren.



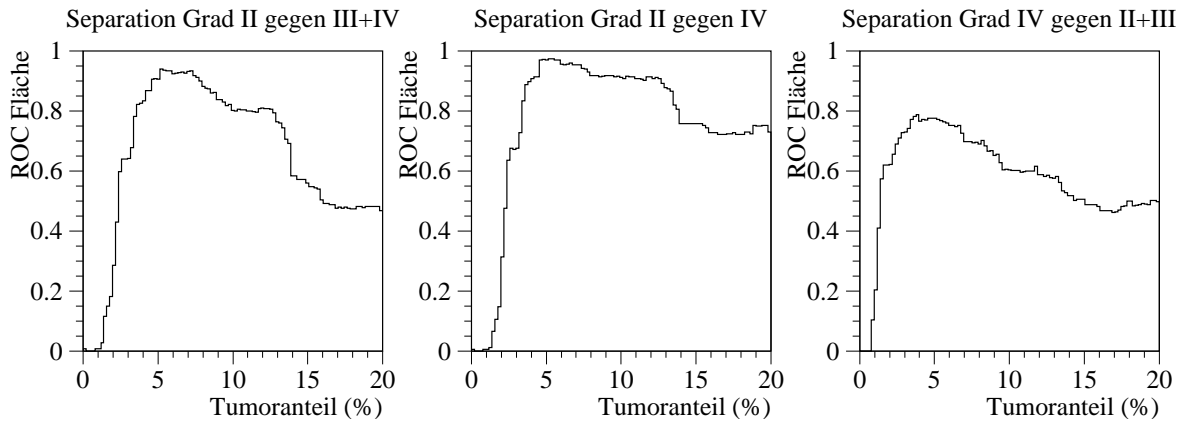


Abbildung 4.12: Die Schwellwerte für den relevanten Tumorvolumenanteil mit dem höchsten Blutvolumenanteil zur Separation der Tumorgrade wurden mittels der Fläche unter der ROC-Kurve optimiert.

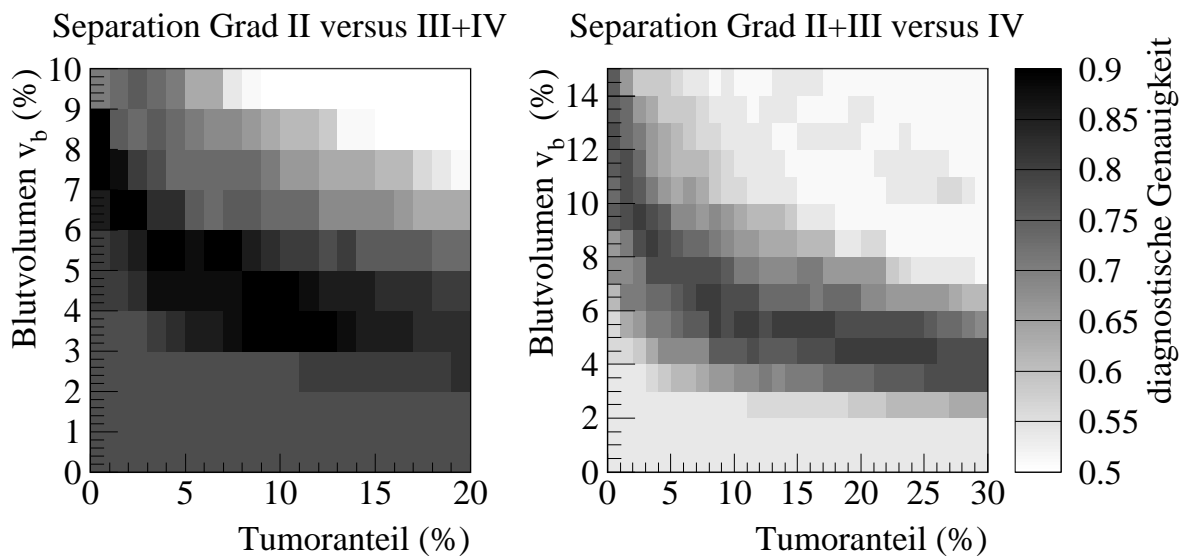


Abbildung 4.13: Die Schwellwerte werden anhand der Fähigkeit zur Separation von Grad II Gliomen von Gliomen der Grade III und IV und der Gliome Grad IV von Gliomen der Grade II und III evaluiert. Die Anzahl der Tumore, bei denen die MR Gradierung erfolgreich war ist anhand des Schwärzungsgrades dargestellt. Die Abszisse gibt die relative Anzahl der Tumorvoxel (relatives Tumorvolumen) an, die für die Gradierung verwendet werden, und die Ordinate gibt das relative Blutvolumen, das in diesem Anteil von Tumorvoxels zu sein hat, an. Die Graphik zeigt, wie die diagnostische Genauigkeit von diesen beiden Parametern abhängt. Die Parameterkombination mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit von der MR-Gradierung in bezug auf die histologische Gradierung sollte verwendet werden.

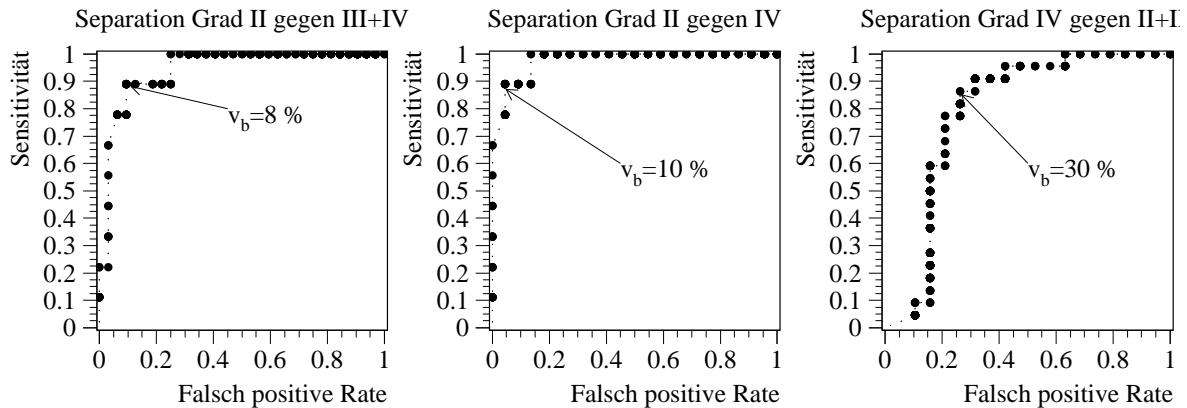


Abbildung 4.14: Die ROC-Charakteristik zur MR-Gradierung wird für optimierte Schwellwerte, 7% der Tumorvoxel mit der höchsten Vaskularisation, beim Tumorblutvolumen gezeigt. Die Schwellwerte für das Blutvolumen werden in der Graphik angegeben.

Die Lage der Schwellwerte wird experimentell anhand der ROC-Kurvenfläche durch lineare Interpolation der Messpunkte optimiert (siehe Abb. 4.12). Diese Methode unterschätzt die Fläche unter der ROC-Kurve [Obu03]. Eine Interpolation mit Hilfe einer Kurve basierend z. B. auf der Normalverteilung erzielt im Prinzip bessere Ergebnisse, wäre aber nur möglich, wenn die Art der Verteilung bekannt wäre. Aus diesem Grunde wurde nur linear interpoliert. Das Maximum der Fläche unter der ROC-Kurve in Abbildung 4.12 gibt die optimale Lage der Schwelle für den Tumoranteil an, 7% der Tumorvoxel mit der höchsten Vaskularisation erzielen das beste Ergebnis. Abbildung 4.13 zeigt, wie die diagnostische Genauigkeit vom relativen Tumorvolumen und vom relativen Tumorblutvolumen abhängt. Die maximale Fläche unter der ROC-Kurve war 0,868 für die Separation von Grad II Gliomen von Gliomen der Grade III-IV und 0,623 für die Separation von Gliomen des Grades IV von Gliomen der Grade II-III.

Im Vergleich dazu wurde die Fläche unter der ROC-Kurve für das mittlere Tumorblutvolumen zur Separation berechnet (Abb. 4.15). Für das mittlere Blutvolumen war die maximale Fläche unter der ROC-Kurve 0,781 für die Separation von Grad II Gliomen von Gliomen der Grade III-IV und 0,620 für die Separation von Gliomen des Grades IV von Gliomen der Grade II-III. Die Verwendung von Schwellwerten und die Konzentration auf die Voxel mit der höchsten Vaskularisation lieferte dementsprechend eine höhere diagnostische Genauigkeit als die Tumormittelwerte; dies galt insbesondere für Tumore vom Grad II.

Die Schwellwertmethode lieferte die besten Ergebnisse zur Tumorseparation, bei der ein Gliom vom Grad III erreicht ist, wenn mehr als 7% der Tumorvoxel ein relatives Blutvolumen von mehr als 4% aufweisen ( $v_b > 0,04$ ). Ein Grad IV Gliom ist erreicht, wenn mehr als 7% der Tumorvoxel ein relatives Blutvolumen von mehr als 8% aufweisen ( $v_b > 0,08$ ). Die ROC-Kurven für die optimalen Schwellwerte von 7% der Tumorvoxel werden in Abb.4.14 präsentiert.

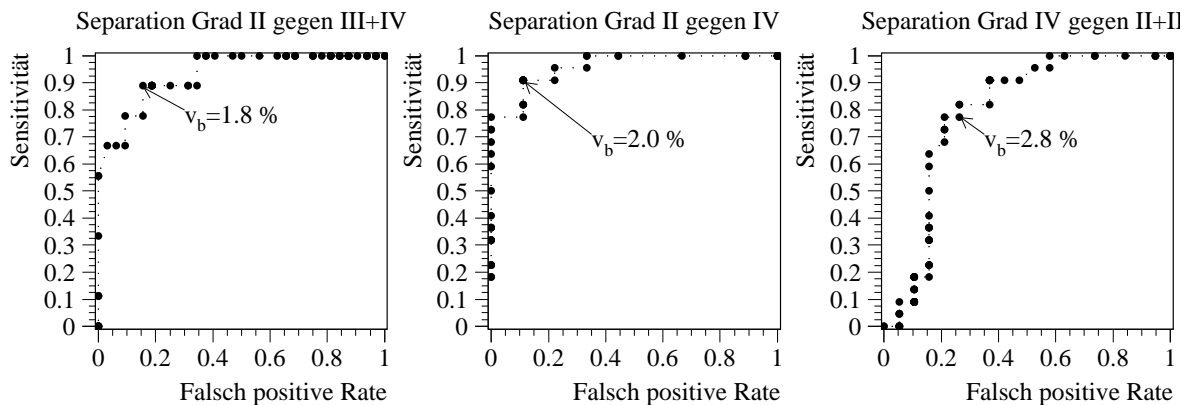


Abbildung 4.15: Die ROC-Charakteristiken zur Fähigkeit mit Hilfe des mittleren Blutvolumens Grad II Gliome von Gliomen der Grade III-IV und Grad IV Gliome von Gliomen der Grade II-III zu separieren werden gezeigt. Die Fläche unter der Kurve wird angegeben und beträgt für die Separation von Grad II Gliomen gegen III-IV, 0,781, und für Grad IV gegen II-III, 0,620.

Das MRT-Gradierungssystem (arabische Zahlen) wurde mit der histologischen WHO-Gradierung (römische Zahlen) verglichen anhand aller Patienten in Abb. 4.16 verglichen. Von 41 Patienten wurde für 29 Gliompatienten eine exakte Übereinstimmung gefunden und für zwei Patienten eine Abweichung von einem halben Tumorgrad. Dementsprechend stimmten beide Gradierungssysteme für 71% der Fälle überein. Unter Annahme eines statistischen Fehler von  $2\sigma$  aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten ergibt sich daraus eine minimale Übereinstimmung von 59% und eine maximal mögliche Übereinstimmung zwischen beiden Gradierungssystemen von 82%.

MR Grad	4	1	4	2	17	
	3		4		1	
	2	8	2		2	
		II	II-III	III	III-IV	IV
		Histologischer WHO Grad				

Abbildung 4.16: Die MR-Gradierung mit der Schwellwertmethode wird mit der histologischen WHO-Gradierung verglichen: Eine exakte Übereinstimmung wurde für 29 Gliompatienten gefunden, eine Übereinstimmung innerhalb eines halben Grades für weitere zwei Patienten und acht Patienten wiesen einen Unterschied von einem oder mehr Graden auf.

Parameter	VOI Volumen		mittl. T-Wert		mittl. P-Wert		gew. T-Wert		gew. P-Wert	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Einh.	[cm <sup>3</sup> ]				10 <sup>-5</sup>		[cm <sup>3</sup> ]		[10 <sup>-3</sup> cm <sup>3</sup> ]	
Mittel	17,88	16,91	6,06	6,11	8,5	9,3	110,7	106,6	1,44	1,42
SD	7,95	7,31	1,02	1,08	4,8	4,1	53,6	54,3	0,96	0,50
P-Wert	0,72		0,88		0,60		0,83		0,94	
AS [%]	1,38		0,22		-2,30		0,93		0,36	

Tabelle 4.1: Die statistische Auswertung berechnet die Anzahl von Voxeln innerhalb eines VOIs mit einem definierten Signifikanzniveau, in diesem Fall  $P = 0,001$ . Des Weiteren wurden der mittlere statistische T-Wert und der zugehörige P-Wert mit Hilfe der Software berechnet, sowie ein gewichteter T-Wert und ein gewichteter P-Wert für die Aktivierung in der linken und rechten Hemisphäre.

#### 4.1.8 Einfluss des Blutvolumens auf das BOLD-Signal

Eine Probandengruppe wurde zuerst mit VOI-Methode ausgewertet und die Ergebnisse mit denen einer herkömmlichen statistischen Auswertung verglichen. Die statistische Auswertung mit BrainVoyager durch den T-Test lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Hemisphären für irgendeinen der statistischen Parameter, den mittleren T-Wert und den zugehörige P-Wert als auch die gewichteten T- und P-Werte (Tab. 4.1).

	$V_L$	$V_R$	$\Delta S_L$	$\Delta S_R$	$AC(V)$	$AC(\Delta S)$	$AC(V \cdot \Delta S)$
	[cm <sup>3</sup> ]	[cm <sup>3</sup> ]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
Mittel	7,35	6,39	2,33	2,24	14,4	2,5	17,0
SD	2,49	2,34	0,63	0,48	26,5	12,7	22,1
P-Wert	0,025		0,336		0,025	0,336	0,004

Tabelle 4.2: Die funktionelle Aktivierung und der Fehler als Standardabweichung (SD) wurden separat für die linke (L) und rechte Hemisphäre für eine Probandengruppe mit der VOI-Methode für folgende Parameter ausgewertet: aktiviertes Volumen,  $V$ ; mittleres relatives normalisiertes Signaländerung,  $\Delta S$ , und der Asymmetriekoeffizient von beiden Parametern,  $AC$ . Der P-Wert wird angegeben für einen signifikanten Unterschied zwischen linker und rechter Hemisphäre ( $P(V_L, V_R)$ ,  $P(\Delta S_L, \Delta S_R)$ ) oder im Falle des Asymmetriekoeffizienten gegenüber dem Testwert 0,0.

Diese Werte stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der VOI-Methode, die signifikante Unterschiede zwischen beiden Hemisphären nachwies (Tab. 4.2). Die Asymmetriekoeffizienten der statischen Parameter waren sehr viel kleiner (0,22 – 0,93 %) oder umgekehrt (-2,30 %) zu der VOI-Methode (2,5 %, 14,4 %, and 17,0 %). Die statistische Auswertung liefert eine VOI-Volumen, das sehr viel Größer ausfiel als bei der in der

vorliegenden Arbeit vorgestellten VOI-Methode, z. B.  $17,88 \text{ cm}^3$  gegenüber  $7,35 \text{ cm}^3$  für die linke Hemisphäre und  $16,91 \text{ cm}^3$  gegenüber  $6,39 \text{ cm}^3$  für die rechte Hemisphäre. Als direkte Folge davon war der Asymmetriekoeffizient für das aktivierte Volumen ( $1,38\%$ ) deutlich kleiner im Vergleich zur VOI-Technik ( $14,4\%$ ). Mit beiden Methoden war jedoch das aktivierte Volumen der linken Hemisphäre ungefähr  $1 \text{ cm}^3$  größer als das der rechten Hemisphäre.

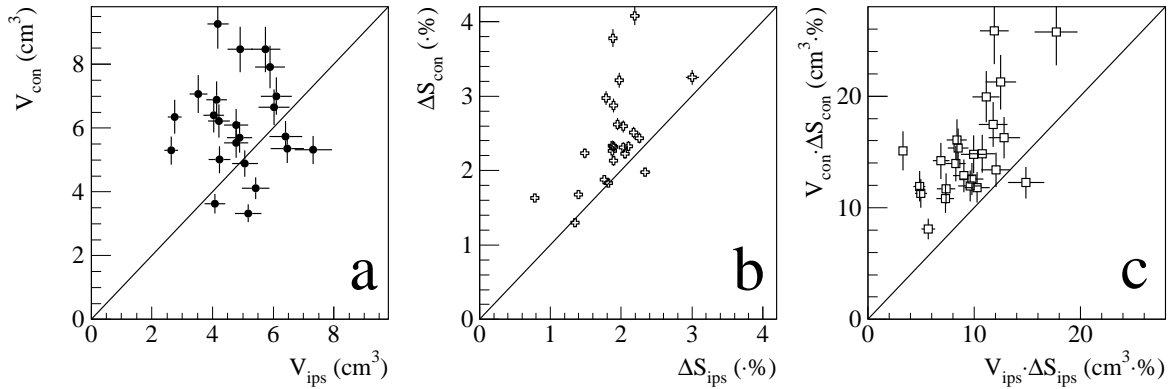


Abbildung 4.17: Die Aktivierung der Tumorpatienten wurde ausgewertet, indem die ipsilaterale Aktivierung gegen die Aktivierung der kontralateralen Hemisphäre aufgetragen wurde: a) Aktiviertes Volumen,  $V$ ; b) normalisierte mittlere Aktivierung,  $\Delta S$ ; c) Produkt aus aktiviertem Volumen und normalisierter mittlerer Aktivierung,  $V \cdot \Delta S$ .

Die VOI-Auswertung der Patientendaten ergab, dass das aktivierte Volumen ipsilateral zum Tumor im Mittel mit  $5,45 \pm 1,38 \text{ cm}^3$  signifikant kleiner ( $P = 0,002$ ) als das kontralaterale Volumen mit  $7,22 \pm 2,23 \text{ cm}^3$  war. Daraus resultierte ein Asymmetriekoeffizient  $AC = -26,0 \pm 33,4\%$ . Der Fehler wird als Standardabweichung angegeben. Für die mittlere Aktivierung auf der ipsilateralen Hemisphäre wurde  $\Delta S_{ips} = 1,92 \pm 0,41$  und auf der kontralateralen Hemisphäre wurde signifikant mehr gemessen ( $P = 0,001$ )  $\Delta S_{con} = 2,24 \pm 0,69$ . Hier ergab sich ein Asymmetriekoeffizient von  $AC(\Delta S) = -23,0 \pm 23,9\%$ . Für das Produkt aus beiden ergaben sich entsprechend größere Unterschiede mit  $AC(V \cdot \Delta S) = -48,0 \pm 27,8\%$ , ( $P < 0,001$ ).

Die berechneten Asymmetriekoeffizienten aller drei fMRT-Parameter wurden mit zahlreichen Tumorparametern korreliert. Weitere Ergebnisse sind im Detail in der Publikation [LFGZ06] zu finden. Einzig die Korrelation des Asymmetriekoeffizienten der mittleren Signalamplitude  $AC(\Delta S)$  mit dem Blutvolumen aus den dynamischen Messungen war signifikant ( $P = 0,014$ ). Das mittlere Tumorbloodvolumen variierte von  $0,7\%$  bis zu  $8,1\%$  mit einem Mittelwert von  $3,4\%$  für alle Tumore. Die Korrelation war der Art, dass das ipsilaterale BOLD-Signal größer für hochgradig vaskularisierte Tumor ist. Wenn jedoch die Tumore in niedriggradige Gliome (Grad II,  $AC(\Delta S) = -25,4 \pm 24,7\%$ ), und hochgradige Gliome (Grade III-IV,  $AC(\Delta S) = -18,8 \pm 25,4\%$ ) und Fernmetastasen ( $AC(\Delta S) = -31,9 \pm 20,4\%$ ) separiert wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Des Weiteren wurde das Gesamttumorbloodvolumen  $V_b$  ausgewertet. Das Gesamttumorbloodvolumen ist das Produkt aus mittleren relativen Tumorbloodvolumen multipliziert mit dem Tumorbloodvolumen. Auch hier fand sich eine signifikante Korrelation

( $P = 0,014$ ). Aber nur für Tumorblutvolumina kleiner als  $2 \text{ cm}^3$  konnte eine starke Korrelation mit Asymmetriekoeffizienten des mittleren BOLD-Signales  $AC(\Delta S)$  gefunden werden. Größere Tumorblutvolumina zeigten interessanterweise keinen Einfluss auf den Asymmetriekoeffizienten. Aus diesem Grunde wurden zwei lineare Korrelationen ausgewertet: Eine lineare Regression über alle Patienten ergab  $AC(\Delta S) = -0,261 + 0,044 \text{ cm}^3/V_b$ . Die zweite lineare Regression nur für solche Patienten mit einem Tumorblutvolumen kleiner als  $2 \text{ cm}^3$  ergab  $AC(\Delta S) = -0,407 + 0,295 \text{ cm}^3/V_b$ .

## 4.2 Ergebnisse der Prostata-Tumoruntersuchungen

Im Rahmen der Untersuchungen der Prostata wurde eine neuartige Sequenz erprobt. Diese Sequenz misst nacheinander zwei Echos mit unterschiedlicher Echozeit und Inversionszeit und erlaubt damit die Darstellung zweier unterschiedlicher Kontraste während einer dynamischen Messung. Die Inversionszeit des ersten Echos war so eingestellt worden, dass das Blutsignal praktisch im Rauschen verschwand. Die Inversionszeit des zweiten Echos war deutlich länger, so dass das unmarkierte Blut einen deutlichen Signalbeitrag aufwies und der Suszeptibilitätskontrast  $T_2^*$  gut dargestellt werden konnte. Daher können im ersten Echo vergleichsweise niedrige Kontrastmittelkonzentrationen und damit die Extravasation gut dargestellt werden und mit dem zweiten Echo hohe Kontrastmittelkonzentrationen und damit die Boluspassage (siehe Abb. 4.19). Daher eignet sich die Meßmethode bestens zur Darstellung beider Effekte, der Kontrastmittelextravasation mit dem ersten Echo, und der Bolusphase mit dem zweiten Echo. Aus der Verbreiterung des Kontrastmittelbolus kann die Perfusion bestimmt werden.

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung für ein Tumor-ROI und ein Prostatagewebe-ROI in peripheren Zone sind in der Tabelle 7.3 auf Seite 74 angegeben. Bereits bei der Modellierung hat sich gezeigt, dass der Bolus deutlich verzögert gegenüber der AIF aus der Arteria iliaca in der Prostata eintrifft. Der Median der Verzögerungszeit beträgt 10,08 s für Tumorgewebe und 12,00 s für Prostatagewebe. Für die Pharmakokinetische Modellierung der Kontrastmittelanreicherung ist es daher unbedingt erforderlich, diesen Parameter zu berücksichtigen.

In der Zeit von über zehn Sekunden, die das Blut benötigt, um von der Arteria iliaca die Prostata zu erreichen verändert sich der Konzentrationszeitverlauf beträchtlich. Der Bolus dispergiert auf dem Weg, so dass sich die lokale AIF deutlich von der gemessenen unterscheidet. Bei den untersuchten Patienten wurde mit Hilfe des in Abschnitt 2.2.6 beschriebenen Modells in Gleichung 2.15 und 2.16 unter Berücksichtigung der Dispersion (siehe Abschnitt 2.2.9) eine Dispersionskonstante von 8,14 s im Tumor und 9,56 s im Gewebe gefunden. Um eine realistische Abschätzung der Perfusion zu erhalten, ist es daher unbedingt erforderlich die Dispersion im Modell zu berücksichtigen.

Die Darstellung des Kontrastmittelbolus mit Hilfe des zweiten Echos ermöglicht die Bestimmung der Bolusbreite und damit der mittleren Transferzeit,  $MTT$ , und des Blutvolumens, wobei hier das erste Echo die ausschlaggebenden Informationen für die Anpassung des Modells liefert. Beide Parameter zusammen erlauben die Berechnung der Perfusion. Die Bestimmung der Perfusion erlaubte eine Weiterentwicklung des be-

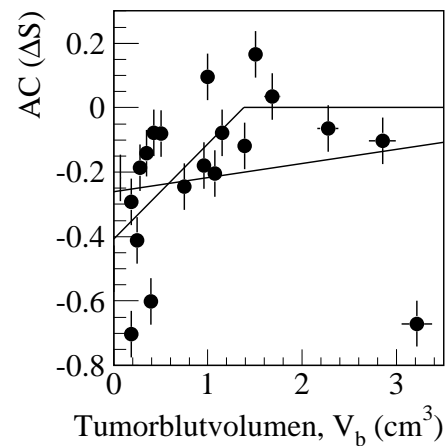


Abbildung 4.18: Aufgetragen ist der Asymmetriekoeffizient der mittleren Aktivierung gegen das Gesamttumorblutvolumen,  $V_b$ . Zwei Ausgleichskurven werden gezeigt um die unterschiedliche mögliche Abhängigkeit zu demonstrieren.

reits im Gehirn eingesetzten 3-Kompartimentmodells. Über die Einführung des Extraktionskoeffizienten für die Auswertung der Prostata sind Perfusion und Permeabilität physiologisch korrekt miteinander verknüpft.

In der Tabelle 7.3 werden die Medianwerte der beiden Areale Tumor und Prostatagewebe zum einen getrennt untersucht und zum zweiten mal der individuelle Quotient aus Tumor und Prostatagewebe. Die zweite Auswertung des Quotienten eliminiert biologische oder technische intraindividuelle Schwankungen. Die P-Werte sind für fast alle Parameter nahezu identisch. Interessanterweise wurden signifikante Unterschiede beim Blutvolumen, der langsamen Extravasation und beim Gefäßindex für den Quotienten zwischen Tumor und Prostata gefunden aber nicht für die Gruppenauswertung



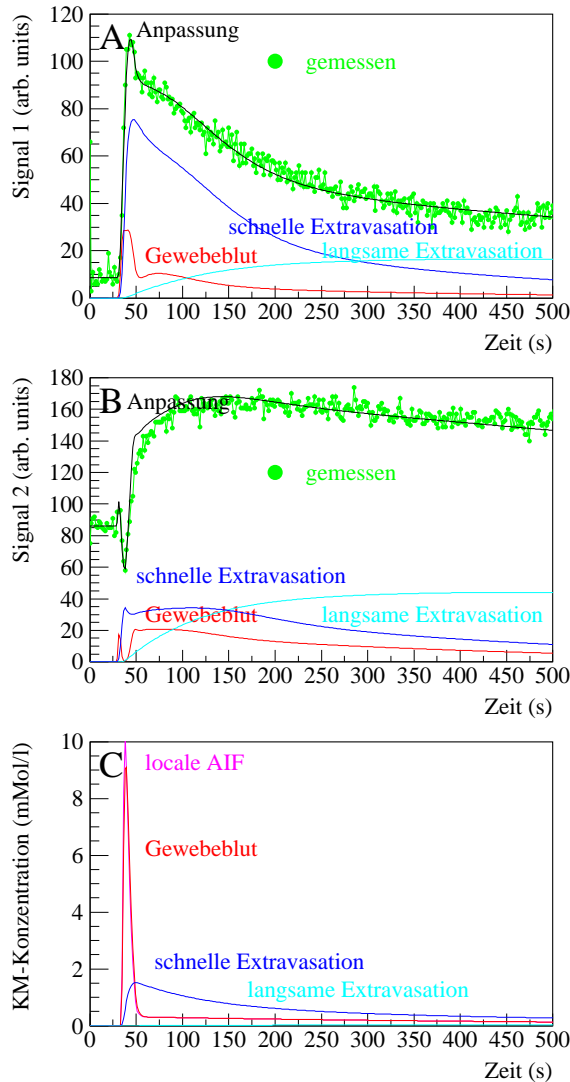


Abbildung 4.19: Die Abbildung zeigt die Signalzeitkurven der beiden Echos eines Voxels und die Anpassung des Modells an die Signalzeitkurven. In Abb. A sind das Signal des ersten Echos, in Abb. B das Signal des zweiten Echos und in Abb. C die zugehörigen Konzentrationszeitkurven aufgetragen. Das Signal setzt sich aus drei Kompartimenten mit unterschiedlichen Konzentrationen zusammen, dem mikrovaskulären Blutkompartiment im Gewebe, dem schnell anreicherndem Interstitium und dem langsam anreichernden Interstitium.

gefunden. Der umgekehrte Fall ist nicht aufgetreten. Auf begrenzte intraindividuelle methodische oder biologisch Schwankungen kann daher geschlossen werden.

Signifikante Unterschiede zwischen Tumor und Prostatagewebe konnten für die Parameter Extraktionskoeffizient, langsam anreicherndes interstitielles Volumen, mittlere Transferzeit und Perfusion gefunden werden. Die mittlere Transferzeit fließt in die Perfusionsberechnung ein, so dass physiologisch gesehen sich nur die Perfusion und das langsam anreichernde interstitielle Volumen signifikant zwischen Tumor- und Prostatagewebe unterscheiden. Für die Gefäßpermeabilität und das schnell anreichernde interstitielle Volumen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Für die Kontrastmittelanreicherung im Tumor ergibt sich dabei im wesentlichen folgendes Bild: Die Perfusion im Tumor ist überwiegend erhöht. Das bedeutet indirekt, dass der Kontrastmittelbolus auf dem Weg von der Arteria iliaca den Tumor schneller erreicht (1,92s geringere Verzögerungszeit), der Kontrastmittelbolus weniger dispergiert ist (1,42s geringere Dispersion), die mikrovaskuläre Transferzeit deutlich reduziert ist (2,32s im Tumor gegenüber 8,19s in der Prostata) und die Perfusion deutlich erhöht ist (0,897 ml/min gegenüber 0,202 ml/min). Da die Permeabilität nicht erhöht ist, ergibt sich in Folge der erhöhten Perfusion ein reduzierter Extraktionskoeffizient im Tumor. Darüber hinaus weisen die Tumorgefäße einen deutlich vergrößerten Querschnitt auf. Insgesamt ergibt sich das Bild, dass sich die Gefäßarchitektur im Tumor deutlich gegenüber der Prostata verändert hat, während die Eigenschaften des Gefäßendothels unverändert sind.

Die unterschiedlichen Eigenschaften bzgl. der Gefäße stellen sich in den parametrischen farbkodierten Bildern in Abb. 4.20 auf Seite 57 gut dar. Die Abb. 4.20 zeigt zusätzlich

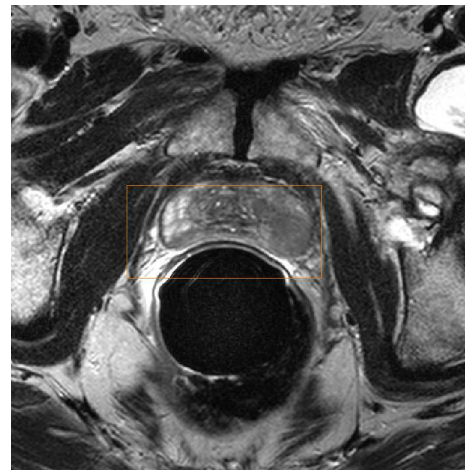
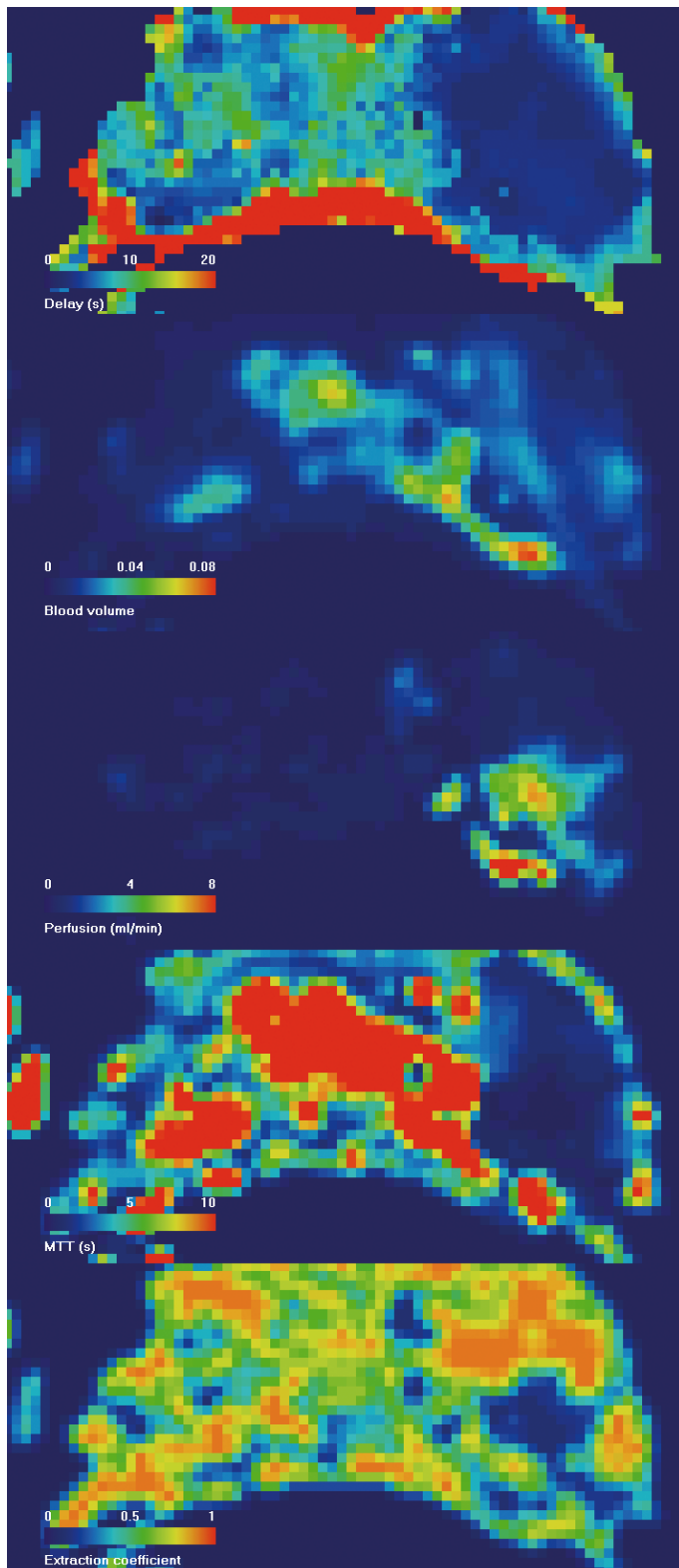


Abbildung 4.20: Die Abbildung zeigt links besonders aussagekräftige quantitative parametrische Bilder der pharmakokinetischen Auswertung der Kontrastmitteldynamik. Die parametrischen Bilder sind für den im obigen Teilausschnitt markierten Kasten berechnet. Der Tumor zeichnet sich hypodens auf der im Bild rechten Seite der Prostata gegen die gesunde Prostata ab. Gezeigt werden von oben nach unten parametrische Bilder der Verzögerung, des Blutvolumens, der Perfusion, der mittleren Transferzeit und des Extraktionskoeffizienten.

das zugehörige  $T_2$ -gewichtete Bild desselben Patienten, auf dem das Tumorareal gut zu sehen ist. Im Tumorareal erscheint der Kontrastmittelbolus früher, das Gefäßvolumen ist moderat erhöht, die Perfusion ist in Teilen deutlich erhöht, die mittlere Transferzeit ist deutlich reduziert und der Extraktionskoeffizient ist verringert. In dargestellten Einzelfall finden sich die bei der Gruppenauswertung gefundenen Unterschiede zwischen Tumor und Prostatagewebe deutlich wieder.

# Kapitel 5

## Diskussion

### 5.1 Pharmakokinetisches Modell für die Hirntumoruntersuchungen

Die EPI-Bildgebung ist die schnellste Akquisitionsmethode und wird häufig im Gehirn angewendet. Außerhalb des Gehirnes ist die EPI-Methode jedoch sehr anfällig für Suszeptibilitätsartefakte und kann aufgrund ihrer geringen räumlichen Auflösung kaum angewendet werden. Im Prinzip eignet sich eine EPI-Messung nur zu einer qualitativen Darstellung der Blutvolumen- und Perfusionsverteilung. Nur Johnson et al. [JWC<sup>+</sup>04] haben den  $T_2^*$ -Kontrast auch eingesetzt um gleichzeitig das Blutvolumen und die Extravasation zu erfassen. Im Gegensatz dazu ist die FLASH-Technik wesentlich unempfindlicher gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten und die rekonstruierten Bilder sind deutlich weniger verzerrt.

Für die Perfusionsmessung werden zwei Varianten auf Basis der FLASH-Technik von verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt. Die eine Variante verzichtet auf jegliche Sättigungs- oder Inversionspräparation und misst durch Variation des Anregungswinkels vor der dynamischen Messung die  $T_1$ -Zeit und die Magnetisierung [LZWJ00]. Dies erlaubt eine einfache stringente Umrechnung der Signaländerung in Relaxivitätsänderungen. Der Nachteil dieser Meßmethode ist jedoch das deutlich geringere Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis gegenüber einer sättigungspräparierten und noch vielmehr gegenüber einer inversionspräparierten TurboFLASH-Sequenz. Inversionspräparierte TurboFLASH-Sequenzen weisen gegenüber allen anderen MR-Messverfahren das beste Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis auf und eignen sich daher am besten zur Anwendung und Erprobung komplexer pharmakokinetischer Modelle.

Außerhalb des Gehirnes und bei gestörter Blut-Hirn-Schranke auch im Gehirn liefert extravasiertes Kontrastmittel einen Signalbeitrag des zusätzlichen zu dem des Gefäßkompartimentes. Für die Auswertung der Markerkinetik von dynamischen bildgebenden Verfahren existieren verschiedene pharmakokinetische Modelle. Perfusionsuntersuchungen im Gehirn erstrecken sich häufig jedoch nur über einen Zeitraum von 1-3 Minuten nach KM-Applikation gemessen, so dass späte Kontrastmittelkonzentrationserhöhungen (late enhancement) nicht erfasst werden [LZWJ00, LJ03]. Johnson et al. [JWC<sup>+</sup>04] haben eine  $T_2^*$ -EPI-Sequenz eingesetzt um gleichzeitig das Blutvolumen und die Extravasation zu erfassen, aber das von ihnen gemessene interstitielle Volumen

ist definitiv zu klein ausgefallen. Späte Kontrastmittelanreicherungen sind besonders häufig bei Tumoren zu finden und lassen sich nicht mehr vollständig mit einem physiologisch korrekten 2-Kompartimentmodell beschreiben. Aus diesem Grunde wurde ein 3-Kompartimentmodell [PKH<sup>+</sup>99, LHZ00] zur Modellierung der Kontrastmitteldynamik über zwölf Minuten angewandt, das ähnlich zu dem von Larson et al. [LMR87] für niedermolekulare Marker beschriebenen Modell ist.

In dieser Studie wurden zwei Austauschprozesse mit unterschiedlicher Geschwindigkeit beobachtet, die direkt oder auch indirekt bereits von anderen Autoren mit anderen Messtechniken beschrieben worden sind. Arbeiten unter Verwendung des verallgemeinerten kinetischen Modells [TGB<sup>+</sup>99] zeigen, dass der Kontrastmitteleinfluss in das interstitielle Volumen schneller als dessen Rückfluss ist [HKW<sup>+</sup>97, HKK<sup>+</sup>98a]. Diese Beobachtung ist im Widerspruch zu der Tatsache, dass Gd-DTPA nur passiv durch Diffusion transportiert wird. Um diesen Widerspruch zwischen Theorie und experimentell vorgefundenen Transportkonstanten aufzulösen, wurde die Transportkonstante  $PS$  für den Hintransport in  $k_{trans}$  und für den Rücktransport in  $k_{ep}$  umdefiniert. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Modell angewandt, das die fundamentalen physikalischen Prinzipien berücksichtigt: Der Austausch zwischen den Kompartimenten basiert auf Diffusion und ist aus diesem Grunde bidirektional mit identischer Transportkapazität in beide Richtungen. Dies erforderte die Einführung eines separaten Volumens für die zweite Austauschkonstante.

Die schnell anreichernde Komponente des interstitiellen Volumens wurde in jedem Tumor gefunden und ist die vorherrschende Größe bei der Kontrastmittelextravasation. Indirekt kann aus diesem Sachverhalt daher geschlossen werden, dass die schnelle Extravasation die Versorgung des die Gefäße umgebenden Gewebes darstellt. Arbeiten von Fu et al. [FAC98] bestätigen diese Interpretation durch Messungen der Permeabilität an einer einzigen venösen Kapillare. In dieser Arbeit wurde bei einem vergleichbaren frei diffusiblen Marker eine Permeabilität gemessen ( $P = 24.4 \cdot 10^{-6}$  cm/s), die in der Größenordnung der Austauschkonstante  $k_f$  ist, wenn typische Tumorparameter für relatives Blutvolumen ( $v_b \approx 10\%$ ), Gefäßdurchmesser ( $5 \mu\text{m}$ ), und relatives interstitielles Volumen ( $v_i \approx 10\%$ ) für die Umrechnung herangezogen werden.

Bei der Extravasation besteht die Möglichkeit, dass sie durch interstitielle Diffusion limitiert ist [ALC94, FCW95]. Mit dem näherungsweise vorliegendem Diffusionskoeffizienten von  $\approx 0.5 \cdot 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/s [Cur84] ist es möglich die Zeit für eine Füllung des interstitiellen Raumes begrenzt durch die Diffusion zu berechnen [NP81, LH92]. Im Falle einer begrenzten Diffusibilität erhält man Zeitkonstanten in derselben Größenordnung wie mit den hier gemessenen Parametern für begrenzte Permeabilität. Dieses Verhalten ist in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen [GJ86], die gezeigt haben, dass der Unterschied in der Gefäßpermeabilität zwischen Tumor und Normalgewebe mit dem Molekulargewicht des Markers zunimmt. Oder andersherum, je kleiner das Kontrastmittelmolekül, desto geringer der Permeabilitätsunterschied zwischen den Geweben.

Wenn man die Daten von Gerlowski et al. [GJ86] hin zu niedermolekularen Markern extrapoliert, so erhält man eine Schwelle, unter der keine Unterschiede mehr in der Permeabilität zwischen den Geweben gemessen werden können. Diese Schwelle liegt näherungsweise bei niedermolekularen Substanzen mit einem Molekulargewicht von

ungefähr 10 kDa. Eine solche Schwelle ist bereits durch Messungen anderer Autoren mit einem niedermolekularen Marker ( $\leq 10$  kDa) bestätigt worden [DSW+98, SMLN98]. Nichtsdestoweniger ist bei dem gegenwärtigen Stand unklar, ob die Gefäßpermeabilität bei der Extravasation niedermolekularer Marker nicht doch eine limitierende Funktion ausübt.

Das in dieser Arbeit verwendete Modell besteht aus drei Kompartimenten. Für das Vorhandensein eines dritten Kompartiments, dem langsam anreichernden interstitiellen Kompartiment, gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen kann es Gefäßabschnitte geben, in denen die Extravasation durch eine verringerte Gefäßpermeabilität deutlich reduziert ist. Da die Diffusion eines niedermolekularen Markers wie Gd-DTPA im Gewebe jedoch ein relativ schneller Prozess ist, innerhalb einiger Sekunden werden auch benachbarte Abschnitte mit dem Marker gefüllt, erfordert das die Anwesenheit ganzer Areale mit reduzierter Permeabilität. In diesem Falle existierten zwei Kapillartypen in Hirntumoren mit unterschiedlichen Permeabilitäten (Faktor 20 für  $k_s/k_f$ ) für nahezu jeden in den Studien untersuchten Tumor.

Eine zweite Erklärung der Existenz des langsam anreichernden Interstitiums ist wahrscheinlicher. Der Austausch erfolgt nur zwischen schnell und langsam anreicherndem Interstitium und die Austauschzeit wird durch langreichweitige Diffusion bestimmt. Diffusion über Strecken im Bereich von  $200 \mu\text{m}$  [BRHv99] benötigt dieselbe Zeit wie die gemessenen Zeitkonstanten für das langsam anreichernde Kompartiment. Da es keinen Nachweis für eine zweite Barriere im Gewebe gibt, erscheint eine Diffusionslimitierung über größere Strecken wahrscheinlicher, insbesondere da in Hirntumoren mikronekrotische und nekrotische Areale bekannt sind, in denen eine solche langreichweitige Diffusion stattfinden könnte. In Gliomen kann diese langreichweitige Diffusion in nekrotischen Arealen stattfinden [BRHv99] und in Meningeomen in mikronekrotischen Arealen [SRD+92]. In Glioblastomen kann eine Zunahme des Volumens der langreichweitigen Diffusion vorzugsweise um nekrotische oder potentiell nekrotische Tumorareale im Tumorzentrum beobachtet werden, nicht jedoch in der äußeren aktiven Proliferationszone. Aus diesem Grunde sind nekrotische oder mikronekrotische Areale die wahrscheinlichste Erklärung für die langsame Extravasationskomponente.

## 5.2 Pharmakokinetische Hirntumoruntersuchungen

In der vorliegenden Studie wurden die Daten nur in einer einzigen Schicht, aber dafür mit vergleichsweise hoher zeitlicher Auflösung akquiriert. In einigen Fällen kann das dazu geführt haben, dass eine nichtrepräsentative Schicht für die dynamische MRT gewählt worden ist, das die statistische Signifikanz reduziert haben dürfte. Eine größere Tumorabdeckung wäre daher wünschenswert. Signifikante Unterschiede könnten dann z. B. beim langsam anreichernden interstitiellen Volumen gefunden werden, das systematisch mit dem Tumorgrad zunimmt.

Trotz unterschiedlicher Techniken der verschiedenen Untersucher gibt es zwischen den Studien verschiedener Autoren einige Gemeinsamkeiten: Das relative Tumorblutvolumen wurde häufig bestimmt wobei immer ein Anstieg mit dem Tumorgrad gefunden wurde [AGL+94, HHR+96, KGJ+99, ZLKA+00, HHR+95]. Ein erhöhtes relatives Blutvolumen in Meningeomen im Vergleich zu Gliomen wurde auch bei Hackländer et

al. [HHR<sup>+</sup>95] beschrieben. Die Unterschiede zwischen den Gliomgraden in der vorliegenden Arbeit sind im wesentlichen größer als zwischen den der anderen Autoren, da hier im Gegensatz zu den anderen Arbeiten eine absolute Quantifizierung des Blutvolumens vorgenommen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde gefunden, dass die Tumorperfusion trotz der Erhöhung des Blutvolumens limitiert ist. Aus diesem Grund ist das Blutvolumen ein sensiblerer Parameter zur Separation sowohl von Gliomgraden als auch von verschiedenen Tumoridentitäten. Dass die Tumorperfusion ein weniger aussagekräftiger Parameter als das Tumorblutvolumen ist, erklärt sich wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Gefäßarchitektur im Gehirn und im Tumor. Insbesondere hochgradige Gliome unterscheiden sich in ihrer Kapillardichte, -länge und -durchmesser vom Gehirngewebe [DPL84, ZTI91, WLL<sup>+</sup>94]. Außerdem bilden besonders hochgradige Gliome ein unstrukturiertes Gefäßnetz aus [SRPP69, LSSJ91]. Aus diesen Gründen sind Gefäßsysteme von hochgradig malignen Tumoren denen des gesunden Gewebes funktionell unterlegen.

Die in der vorliegenden Arbeit berechneten Austauschkonstanten unterscheiden sich von denen des verallgemeinerten markerkinetischen Modells [TGB<sup>+</sup>99]. Zum einen wird üblicherweise das Permeabilitätsflächenprodukt und nicht die Permeabilität direkt gemessen. Zur Separation von Gefäßoberfläche und Permeabilität wird in der vorliegenden Arbeit die Permeabilität in bezug auf den mittleren Gefäßradius  $\bar{r}$  bestimmt. Zum zweiten wurde die Kontrastmittelextravasation in zwei der Transportprozesse in zwei separate Volumina mit unterschiedlichen Austauschkoefizienten, einen schnellen  $2P_f/\bar{r}$  und einen langsamen,  $2P_s/\bar{r}$  separiert.

Die meisten Untersucher haben mit einem Modell mit nur einer Extravasationskomponente eine Zunahme des Permeabilitätsflächenprodukts mit dem Gliomgrad gefunden [ZLKA<sup>+</sup>00, RRBD00, Pro02]. Da jedoch das Gefäßvolumen nachweisbar mit dem Tumorgrad zunimmt, ist diese Feststellung nicht erstaunlich. In der vorliegenden Studie wurde anstatt des Permeabilitätsflächenproduktes der Permeabilitätsfaktor  $2P_f/\bar{r}$  verwendet, der für nahezu alle intraaxialen Tumore identisch war und sich nur für die extraaxialen (Meningeome) unterschied. Auch andere Untersucher konnten mit niedermolekularen Markern ( $\leq 10$  kDa) keine Permeabilitätsunterschiede nachweisen. Eine erhöhte Permeabilität in Meningeomen gegenüber Gliomen wurde ebenso in der vorliegenden Arbeit von Zhu et al. [ZLKA<sup>+</sup>00] gemessen.

Das interstitielle Volumen wurde bisher bei Hirntumoren nur selten bestimmt, wobei überwiegend das verallgemeinerte Markerkinetische Modell [TGB<sup>+</sup>99] angewandt wurde, ohne jedoch das Signal des Blutvolumens zu berücksichtigen, so dass das interstitielle Volumen überschätzt wird. Vonken et al. [VOBV00] ermittelten ein korrigiertes interstitielles Volumen von 24 % für ein Glioblastom unter Annahme von 4 % Blutvolumen. Zhu et al. [ZLKA<sup>+</sup>00] fanden ein mittleres interstitielles Volumen von 18 % für Glioblastome. In der vorliegenden Arbeit reichte das interstitielle Volumen von Gliome in nichtnekrotischen Tumorarealen zwischen 18.0 % für Grad II Gliome und 25.3 % für Grad III Gliome. Zhu et al. [ZLKA<sup>+</sup>00] beschrieben ein korrigiertes interstitielles Volumen von 22 % bei Annahme von  $v_b = 11.8$  % im Vergleich zu 23.3 % in unserer Studie. Bei Anwendung von anderen Methoden als der dynamischen MRT wurden ca. 20 % interstitielles Volumen gemessen [PDSL98, NS98, LH92]. Innerhalb einer üblichen sta-

tistischen Fehlerunsicherheit waren diese Werte des interstitiellen Volumens für alle Verfahren nahezu identisch.

Die Verteilung des interstitiellen Volumens innerhalb eines Tumors ist insbesondere für Glioblastome und Fernmetastasen hochgradig heterogen. Das langsam anreichern- de interstitielle Volumen ist im Bereich um nekrotische Areale extrem erhöht, während dieses Kompartiment im Tumorrandbereich klein ist. Frühere Arbeiten bestätigen diesen Zusammenhang [SRPP69, TR00]. Des weiteren wurde das schnell anreichernde interstitielle Volumen vorwiegend in der Tumorschale gefunden und das langsam anreichernden vorwiegend im Zentrum. In der vorliegenden Arbeit ist das interstitielle Volumen nur in solchen Arealen erhöht, in denen das Blutvolumen auf ca. 10 % begrenzt ist. Voxel mit einer solche Charakteristik sind möglicherweise ein Zeichen für (mikro-)nekrotische Areale oder beginnende Nekrotisierung.

Dieser Zusammenhang zwischen den Parametern legen die Verwendung von Streudiagrammen  $v_i$  versus  $v_b$  zur Tumorcharakterisierung nahe. So ist die Proliferationszone durch  $v_b \approx 15\%$  und  $v_i = 20 - 40\%$  charakterisiert. Des weiteren unterscheiden sich intraaxiale und extraaxiale Tumore komplett in ihrem Erscheinungsbild im Streudiagramm  $v_i$  versus  $v_b$ . Aus diesem Grunde können nekrotisierende und nichtproliferierende Tumoreale durch Streudiagramme voneinander separiert werden [TR00].

### 5.3 ROC-Analyse der Blutvolumenverteilungen

Die ROC-(reader operating curve)-Analyse stellt eine objektive Möglichkeit dar, die diagnostische Qualität eines Verfahrens zu beurteilen. Zwei anwenderunabhängige Methoden zur Auswertung von Blutvolumenverteilungen wurden bei 41 Gliomen der Grade II-IV angewandt, um die Fähigkeit der beiden Methoden der Blutvolumenverteilungsauswertung zur Separation von Gliomgraden zu untersuchen. Bei diesen Verfahren wurden die ROC-Kurven linear interpoliert, da aufgrund einer zu geringen Patientenanzahl Normalverteilung nicht angenommen werden konnte. Das führt zu einer systematischen Unterschätzung der Fläche unter der ROC-Kurve.

Sowohl das arithmetische Mittel als auch die Schwellwertmethode lieferten bessere Ergebnisse bei der Separation von Gliomen des Grades II von Gliomen der Grade III-IV als bei der Separation von Gliomen des Grades IV von Gliomen der Grade II-III. Das Blutvolumen von niedriggradigen Gliomen war typischerweise im Bereich der weißen Hirnsubstanz. Die Fähigkeit zur Gefäßneubildung war dagegen bei Gliomen der Grade III-IV deutlich erhöht. Dies erfordert eine Vielzahl von Änderungen in der Expression von Genen, die für die Gefäßneubildung verantwortlich sind [Fol90, Fol92]. Die zahlreichen Veränderungen führen zu einer mehr oder weniger kontinuierlichen Zunahme der Tumorvaskularisation mit dem Tumorgrad, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde.

In allen Arbeiten wurde übereinstimmend gefunden, dass das Tumorblutvolumen mit dem Gliomgrad zunimmt [AGL+94, HHR+96, KGJ+99, ZLKA+00, HHR+95]. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Unterschiede zwischen den Tumorgraden waren größer als in den meisten vorhergehenden Studien [AGL+94, HHR+95, KGJ+99, SKK+01], weil in der vorliegenden Arbeit eine quantitative Methode angewandt worden ist und nicht wie in den meisten vorhergehenden Arbeiten auf ein Referenz-ROI



in der kontralateralen Hemisphäre normiert wurde. Die absolute Quantifizierung des Blutvolumens vermeidet den zusätzlichen Fehler, der durch eine Normierung auf ein Referenz-ROI verursacht wird.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird dadurch begrenzt, dass sowohl primäre Tumore als auch Rezidive untersucht worden sind, wobei die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nahe legen, dass sich Primärtumor und Rezidive desselben Tumorgrades in ihrem Blutvolumen unterscheiden (Abb. 4.8). Die Tumorgradeinteilung wäre daher zuverlässiger, wenn sie nur für Primärtumore eingesetzt worden wäre.

Des Weiteren wurde die histologische Tumorgradeinteilung nur im Routinebetrieb von verschiedenen Pathologen vorgenommen. Der Messfehler ist des Weiteren auch dadurch erhöht, dass auch Biopsien und nicht nur extirpierte Tumore für die Tumorgradeinteilung verwendet wurden [MVB<sup>F03</sup>]. Sowohl die Histologie als auch die Schwellwertmethode berücksichtigen nur einen Tumorteil zur Tumorgradeinteilung. Aber die Hauptunterschied in den Methoden beruht wahrscheinlich darauf, dass beide Methoden unterschiedliche Parameter zur Tumorgradeinteilung verwenden. Die histologische Gradeinteilung basiert nur zum Teil auf der Tumolvaskularisation [KBS<sup>93b</sup>]. Nichtsdestoweniger ist zu erwarten, dass die Korrelation zwischen den beiden Gradierungssystemen tendenziell besser ist, als die 71 % Übereinstimmung, die in der vorliegenden Arbeit gefunden wurden. Es ist aus diesem Grunde möglich quantitative Blutvolumenverteilungen und eine anwenderunabhängige Methode basierend auf Schwellwerten erfolgreich im klinischen Routinebetrieb zur Separation von Tumorgraden einzusetzen.

## 5.4 Auswirkung der Tumolvaskularisation auf den BOLD-Effekt

Einge frühere Untersuchungen zeigten bereits eine reduzierte ipsilaterale Hirnaktivität für zahlreiche Tumorpatienten [HSCL<sup>+99</sup>, HSCL<sup>+00</sup>, SHZH<sup>00</sup>, FSK<sup>+04</sup>]. Vorhergehende Arbeiten scheiterten bei einigen Patienten auf der ipsilateralen Tumorseite Hirnaktivität nachzuweisen. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Effekt detaillierter untersucht, wobei Aktivitätsminderungen von bis zu 50 % in bezug auf die kontralaterale Hemisphäre gefunden wurden. Die in dieser Arbeit erstmals angewandte VOI-Technik erlaubt daher eine bessere Analyse der funktionelle Aktivierung. Dies wurde durch einen direkten Vergleich der Ergebnisse mit denen einer Auswertung der gleichen Messungen mit statischen Methoden bestätigt. Die statistischen Methoden in der kommerziellen Software scheiterten komplett daran irgendwelche statistisch signifikante Unterschiede zu finden, obwohl die Auswertung methodisch aufwändiger war. Als Ursachen für die Beeinflussung des BOLD-Signal durch den Tumor sind verschiedene Erklärungen vorgeschlagen worden: Penn et al. [PK<sup>77</sup>] verwendeten eigene invasive Methode, um zu zeigen, dass das Blutvolumen bei Annäherung an den Tumor abnimmt, während der ödematöse Wasseranteil und der interstitielle Druck zunehmen. In einer preliminären Studie bestätigten Uematsu et al. [UMI<sup>03</sup>] ein reduziertes Blutvolumen und Perfusion im peritumoralen Ödem durch perfusionsgewichteter MRT. In einzelnen Fällen lässt sich das reduzierte Blutvolumen in den Bildern der Blutvolumenverteilung nachweisen. Andererseits konnten Ito et al. [ILW<sup>+82</sup>] keine signifikante Variation

des Blutflusses in ödematösem Gewebe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen. Man würde in der Tumorumgebung aufgrund des reduzierten Blutvolumens und erhöhten Hirndruckes eine Modifikation des BOLD-Signals erwarten. Überraschenderweise konnte jedoch keine Korrelation des BOLD-Signals mit dem Ödemvolumen, der Lokalisation des Ödems im Motorkortex oder Hirndruckeffekten beobachtet werden. In wieweit der erhöhte Hirndruck zu einer Reduzierung des Blutvolumens und der Perfusion führt, bleibt daher unklar.

Studien von Ito et al. [ILW<sup>+</sup>82] und Beaney et al. [BBL<sup>+</sup>85] zeigten, dass Hirntumore die Hirnperfusion auch global reduzieren. Eine reduzierte Hirnperfusion im Ruhezustand verursacht eine reduzierte Oxygenierung und ein erhöhtes Desoxy-/Oxyhämoglobinverhältnis. Unter Annahme einer unveränderten Gefäßfunktion [FSK<sup>+</sup>04] wird das Desoxy-/Oxyhämoglobinverhältnis stärker erhöht als unter Normalbedingungen, so dass ein erhöhtes BOLD-Signal die Folge ist. Aus diesem Grund kann ein erhöhtes BOLD-Signal in der kontralateralen Hemisphäre durch eine global reduzierte Perfusion verursacht worden sein.

Ito et al. [ILW<sup>+</sup>82] stellten fest, dass die Sauerstoffextraktion auf der ipsilateralen Seite lokal erhöht ist, um diesen Effekt zu kompensieren. Aber das BOLD-Signal ist auf der ipsilateralen Tumorseite im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre signifikant reduziert. Zusätzlich kann daher die Gefäßdilatation teilweise geringer ausfallen, aber Fujiwara et al. zeigten, dass die Gefäßdilatation trotz eines Tumors immer noch funktioniert und das BOLD-Signal reduziert ist [FSK<sup>+</sup>04]. Interessanterweise wurde in der vorliegenden Arbeit gefunden, dass das BOLD-Signal invers korreliert ist mit dem Tumorblutvolumen. Das BOLD-Signal von Patienten mit großen und stark vaskularisierten Tumoren war größer als das von kleinen und geringvaskularisierten Gliomen. Eine global reduzierte als auch eine lokal reduzierte basale Perfusion führen zu einem erhöhten BOLD-Signal bei einer Gefäßdilatation, solange die eigentlich Gefäßfunktion nicht durch den Tumor beeinflusst wird. Der Partipationseffekt des Tumors an der Blutversorgung lässt sich relativ gut durch das Gesamtgefäßvolumen quantifizieren. Die ipsilaterale basale Perfusion ist dadurch, dass der Tumor einen Teil des Blutes abzweigt, reduziert, so dass das BOLD-Signal durch den Tumorblutverbrauch reduziert ist. Neben dem Blutkonsum des Tumors können aber auch andere Effekte BOLD-Signal beeinflussen, da die kleinsten Tumore mit dem niedrigsten Verbrauch die größte Signalabnahme verursachen, wie z. B. biochemische Einflüsse und kortikale Plastizität.

## 5.5 Pharmakokinetisches Modell für die Prostata-tumoruntersuchungen

Die Methodik zur Messung und Auswertung der Kontrastmitteldynamik der Prostata unterscheidet sich in einigen Punkten von der Hirntumormethodik. Sie baut zum einen auf den Ergebnissen der Hirntumormethodik auf, unterscheidet sich aber auch in wesentlichen Punkten von der Hirnmethodik. Die Unterschiede sind im wesentlichen der weiterentwickelten MR- und Computertechnik zuzuschreiben. Sowohl bei den Hirn- als auch bei den Prostatamessungen wurde eine inversionspräparierte TurboFLASH-Sequenz mit ähnlichen Parametern eingesetzt.

Die Entwicklung schnellerer Gradienten und die Parallelbildgebung erlaubte eine deutlich schnellere Bildakquisition. Bei der Parallelbildgebung wird die Anzahl der akquirierten k-Raumzeilen reduziert und die zeitliche und/oder räumliche Auflösung kann erhöht werden. In der Studie wurde die Parallelbildgebung in Form des GRAPPA Algorithmus [GJH<sup>+</sup>02] implementiert, um die Akquisitionsfrequenz von 0,34 Bildern/s ohne Parallelbildgebung auf 0,61 Bildern/s zu erhöhen. Erst dadurch war die Akquisition eines zweiten  $T_2^*$ -gewichteten Bildes zusätzlich zum  $T_1$ -gewichteten Bildes während der dynamischen Messung möglich. Eine massiv parallele Bildgebung würde eine weitere Erhöhung der zeitlichen und/oder räumlichen Auflösung erlauben, die sich bei den vorliegenden Untersuchungen jeweils gerade noch ausreichend ist.

Bei den Hirnuntersuchungen war es nicht möglich mit der inversionspräparierten TurboFLASH-Sequenz die Bolusbreite im Gewebe selbst zu messen, so dass auch die MTT nicht bestimmt werden konnte. Die Perfusion konnte nur qualitativ aus der Ankunftszeit abgeschätzt werden. Dass dieser Zusammenhang tatsächlich gegeben ist, zeigen die Prostatamessungen. Durch die starke  $T_2^*$ -Wichtung des zweiten Echos konnte dieser methodische Nachteil nun behoben und bei den Prostatamessungen die Perfusion direkt aus der mittleren Transferzeit bestimmt werden.

Die Echozeit des zweiten Echos war mit 27 ms so gewählt worden, dass die Bolusphase mit dem  $T_2^*$ -Suszeptibilitätseffekt im Prostatagewebe zur Perfusionsmessung dargestellt werden konnte. Bei längeren Echozeiten erhöhte sich die Artefaktanfälligkeit deutlich und das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis nahm drastisch ab. Aufgrund der instantanen Kontrastmittelextravasation in Kombination mit einem vergleichsweise hohen Extraktionskoeffizienten war der Konzentrationsgradient zwischen Gefäß und Extravaskularraum deutlich kleiner als dies bei einem intravaskulärem Kontrastmittel gewesen wäre und der  $T_2^*$ -Effekt wurde reduziert.

Die Verwendung einer Doppelkontrastsequenz mit Inversionspräparation stellt gegenüber anderen Messtechniken ein Verfahren, z. B. der GE-EPI-Sequenz [JWC<sup>+</sup>04] oder der 3D-Gradientenechosequenz [HPH<sup>+</sup>04] mit einem deutlich höheren Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis gegenüber anderen Verfahren dar. Dies ermöglicht den Einsatz von ausgefeilteren Verfahren zur Perfusions- und Permeabilitätsquantifizierung [BRP<sup>+</sup>04]. Harrer et al. stellten bei Messungen im Gehirn mit unpräparierten 3D-Gradientenechosequenzen fest, dass sie Extravasation und Perfusion nur ungenügend trennen konnten [HPH<sup>+</sup>04]. Die Doppelkontrastsequenz mit Präparation löst dieses Problem unter dem Nachteil, dass die Konversion von Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentration deutlich komplizierter ist.

Nicht nur bei der Akquisition der MR-Sequenz im Scanner unterschied sich die Methodik zwischen den Messungen am Gehirn und denen an der Prostata, sondern auch in der Auswertung. Die Möglichkeit zur Bestimmung der Bolusbreite bei der Prostatastudie ermöglichte die Bestimmung der MTT, womit die Perfusion quantifiziert werden konnte. Zusätzlich wurde auch noch der Extraktionskoeffizient in das pharmakokinetische Modell eingebaut, so dass Perfusion und Extravasation miteinander verknüpft sind. Diese Verknüpfung führt zu einer Stabilisierung der parametrischen Anpassung des pharmakokinetischen Modells an die gemessenen Kurven.

Am Gehirn wurde ein paralleles 3-Kompartimentmodell eingesetzt und an der Prostata ein sequentielles 3-Kompartimentmodell. Erst im Laufe der Messungen an Hirntumo-

ren hat sich gezeigt, dass das sequenzielle Modell das wahrscheinlich zutreffendere gegenüber dem parallelen Modell ist. Aus diesem Grunde wurde erst bei der Prostataauswertung auf das sequenzielle Modell zurückgegriffen. Durch die Rückkopplung benötigt das sequenzielle Modell sehr viel mehr Rechenzeit, die bei der Hirnauswertung noch nicht zur Verfügung stand, so dass der Einsatz eines sequenziellen Modells auch praktisch nicht möglich gewesen wäre. Wie bereits bei den Hirnmessungen erörtert, hat die Verwendung des sequenziellen oder parallelen Modells nur einen geringen Einfluss auf die gemessenen Permeabilitäten, so dass die Untersuchungsergebnisse ihren Wert behalten.

Im Gegensatz zum Gehirn ist die Ankunftszeit des Kontrastmittels von der Arterie aus der die AIF extrahiert wird zum Gewebe deutlich verzögert. Während beim Gehirn Verzögerungszeiten von 2-3 Sekunden üblich sind, waren Sie in der Prostata in der Regel größer als 10 Sekunden. Da die Prostata deutlich geringer perfundiert ist, ist eine geringere Flussgeschwindigkeit zu erwarten. Bereits bei den Hirnmessungen wurde die Verzögerung der Ankunftszeit im Modell berücksichtigt. Simulationen haben gezeigt, dass der Kontrastmittelbolus jedoch auch auf dem Weg vom Extraktionsort zum Gewebe dispergiert. Bei hochperfundierten Geweben wie dem Gehirn ist dieser Effekt gering, so dass er nicht berücksichtigt werden muss. Im Gegensatz dazu konnte in der Prostata das Modell nur nach einer Dispersionskorrektur der AIF erfolgreich an die Messkurven angepasst werden, die meines Wissens nach zum ersten mal in der dynamischen MRT eingesetzt worden ist.

Kershaw et al. führten die Verzögerungszeit der Bolusankunft der AIF auf dem Weg vom Extraktionspunkt in der Arteria iliaca externa zu Messpunkt im Gewebe ein, um die Perfusion genauer bestimmen zu können [KB06]. Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass die Verzögerungszeit bei Messungen in der Prostata mit  $\geq 10$  s zu lang ist, als dass sie bei der Bestimmung der Perfusion vernachlässigt werden könnte. Simulationen von Calamante et al. [CTP+99, CGC00] legen nahe, dass eine signifikante Verzögerung der AIF immer auch eine Bolusdispersion nach sich zieht. Daher wird in der vorliegenden Arbeit nicht nur die Verzögerungszeit, sondern auch die Dispersion der AIF berücksichtigt. Auch die gemessenen Dispersionszeiten sind im Bereich von 10 Sekunden und bestätigen damit die Simulationen von Calamante et al. [CTP+99].

Weder in der Arbeit von Buckley et al. [BRP+04] noch in der von Kershaw et al. [KB06] wurde die Bolusdispersion bei der Perfusionsberechnung in der Prostata berücksichtigt. Die effektiv beobachtete Bolusbreite im Gewebe war bei allen Untersuchern vergleichbar, wurde je nach Modell jedoch entweder nur durch den Transfer durch das Gewebe [BRP+04, KB06] oder im vorliegenden Modell durch den Transfer durch das Gewebe und die Dispersion auf dem Weg zum Gewebe verursacht. Dementsprechend ist die gemessene MTT bei Buckley et al. [BRP+04] und Kershaw et al. [KB06] deutlich länger als in der vorliegenden Arbeit. Die MTT wird jedoch zur Perfusionsberechnung eingesetzt. Eine große MTT zieht eine geringe Perfusion nach sich. Auf der anderen Seite wird jedoch eine hohe Extravasation gemessen, die nur erreicht werden kann, wenn eine entsprechende Menge Kontrastmittel anflutet. Um ein konsistentes Modell und damit eine ausreichende Kontrastmittelanflutung trotzdem sicher zu stellen, muss der Extraktionskoeffizient und/oder das Blutvolumen erhöht werden.

Beim Vergleich der Zahlenwerte der vorliegenden Arbeit mit denen von Buckley et

al. [BRP<sup>+</sup>04] und Kershaw et al. [KB06] können die theoretisch beschriebenen Effekte nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit ist die gemessene Perfusion in der gesunden Prostata deutlich größer im Vergleich zu der bei Buckley et al. [BRP<sup>+</sup>04] und immer noch um den Faktor zwei näherungsweise größer als bei Kershaw et al. [KB06]. Des Weiteren sind die MTT, PS und Extraktionswerte in diesen Arbeiten deutlich größer als in der vorliegenden Arbeit. Die mit dem vorliegenden Modell mit Dispersionskorrektur berechneten Perfusionswerte in gesundem Prostatagewebe  $0,202$  ( $0,059$ - $0,262$ )  $\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{cm}^3)$  werden durch eine ältere Studie bestätigt, die Inaba mit  $^{15}\text{O}$ -Wasser-PET in einer Kontrollgruppe durchgeführt hat, in der  $0,157 \pm 0,075$   $\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{cm}^3)$  gemessen wurden [Ina92]. Um das Modell konsistent zu halten haben Kershaw et al. in seiner Arbeit ein eindeutig zu großes Blutvolumen von 12 % in Prostatatumoren und 11 % in Prostatagewebe gegenüber 2,03 % und 1,10 % in der vorliegenden Studie berechnet.

Andererseits können auch einige Gemeinsamkeiten zwischen der vorliegenden Arbeit und der von Kershaw et al. [KB06] festgestellt werden: Das interstitielle Volumen ist in beiden Studien für Prostata und Tumor identisch im Rahmen des Messfehlers und beide Studien ermittelten ein doppelt so hohes Permeabilitätsflächenprodukt im Tumor gegenüber der Prostata:  $0,24$   $\text{ml}/(\text{ml}\cdot\text{min})$  im Tumor und  $0,12$   $\text{ml}/(\text{ml}\cdot\text{min})$  in der Prostata in [KB06] gegenüber  $0,059$   $\text{ml}/(\text{ml}\cdot\text{min})$  im Tumor und  $0,029$   $\text{ml}/(\text{ml}\cdot\text{min})$   $0,12$   $\text{ml}/(\text{ml}\cdot\text{min})$  in der Prostata in der vorliegenden Arbeit. Die vorliegende Studie demonstriert, dass die flussabhängigen Parameter sich zwischen Tumor und Prostatagewebe unterscheiden, während die Extravasationsparameter Permeabilität und extravaskuläres Volumen nahezu unverändert sind. Daraus lässt sich schließen, dass die Erfassung der Anflutungsparameter eine größere Bedeutung für die Diagnostik darstellt als die Extravasationsparameter. Die Gefäßdichte ist als ein wichtiger histologischer Parameter für die Gradierung des Prostatakarzinoms bekannt. [BDB<sup>+</sup>94, BWB<sup>+</sup>96]. Die Anflutungsparameter sind jedoch mit einer dMRT und unter Verwendung eines intravasalen Kontrastmittels gegenüber eines extravasierenden Kontrastmittels deutlich einfacher zu erfassen, denn die Anzahl der Modellparameter ist für ein intravasales Kontrastmittel geringer. Allerdings dürfte bei Verwendung eines intravasalen Kontrastmittels durch das geringere Verteilungsvolumen das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis deutlich schlechter ausfallen.

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Bei der dynamischen kontrastmittelbasierten Magnetresonanztomographie (dMRT) handelt es sich um eine hochauflösende reproduzierbare Methode zur Darstellung der Austauschparameter und Gewebekompartimente, die auf den gesamten Körper angewendet werden kann. Für die Magnetresonanztomographie standen bisher nur niedermolekulare Gadolinium (Gd)-haltige Kontrastmittel für klinische Untersuchungen am Menschen zur Verfügung, die sich mit hoher Empfindlichkeit nachweisen lassen und zudem gut verträglich sind.

Niedermolekulare Substanzen, wie das Kontrastmittel Gd-DTPA, extravasieren bereits nach wenigen Sekunden. Zur Verbesserung der Separation der Signalanteile von intra- und extravaskulärem Kontrastmittel wird ein niedermolekulares Kontrastmittel innerhalb weniger Sekunden als Bolus peripher intravenös appliziert, so dass es hochkonzentriert durch das Kapillarbett fließt und sich erst anschließend im Blut gleichmäßig verteilt. Zur Darstellung der Vaskularisation ist daher nur die erste Phase geeignet, in der sich das Kontrastmittel noch nicht gleichmäßig im Blut verteilt hat und noch überwiegend intravaskulär befindet.

Die niedermolekularen Gd-haltigen Kontrastmittel bewirken Veränderungen zweier im MRT messbarer Parameter: Die Verkürzung der  $T_1$ - und der  $T_2$ -Relaxationszeit. Zur Darstellung des Kontrastmittelbolus können beide Effekte herangezogen werden.  $T_1$ -gewichtete Sequenzen weisen über einen weiten Bereich einen in erster Näherung linearen Zusammenhang zwischen Signal und Kontrastmittelkonzentration auf. Die Signaländerung ist proportional zur Kontrastmittelkonzentration und ermöglicht daher für relativ geringe Konzentrationen die Bestimmung des Gefäßvolumens. Bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen gehen  $T_1$ -gewichtete Sequenzen in eine Sättigung und anschließenden Signalabfall über.  $T_2/T_2^*$ -gewichtete Sequenzen weisen einen geringen Signalanstieg bei niedrigen Konzentrationen von Gd-haltigen KM auf, der bei etwas höheren Konzentrationen in eine exponentielle Signalabschwächung übergeht. Daher werden  $T_1$ -gewichtete Sequenzen überwiegend mit niedrigerer Kontrastmitteldosierung zur Darstellung des Kontrastmittelbolus oder hochdosiert zur Darstellung der Extravasation eingesetzt.  $T_2/T_2^*$ -gewichtete Sequenzen eignen sich nur zur Darstellung eines hochdosierten Kontrastmittelbolus.

Bei Applikation des Kontrastmittels in Form eines Bolus und  $T_1$ -gewichteter Sequenz können weitergehende Methoden eingesetzt werden, die eine quantitative Bestimmung des Gefäßvolumens und des interstitiellen Volumens sowie deren Austauschparameter

ermöglichen. Voraussetzung für die Anwendung einer solchen Methode ist ein geeignetes pharmakokinetisches Modell und ein darauf basierendes Auswerteverfahren, das die dominierenden Konzentrations- und Austauschprozesse speziell für das verwendete niedermolekulare Kontrastmittel beschreibt. Ein solches Modell ist in Form eines 3-Kompartimentmodells zuerst für die pharmakokinetische Bildgebung am Gehirn und dann später auch für die Prostata in der vorliegenden Arbeit erstmals eingesetzt worden.

Unter Verwendung des 3-Kompartimentmodells sind in der vorliegenden Arbeit zahlreiche pharmakokinetische Parameter quantitativ zugänglich gemacht worden. Für das Blutvolumen ist die diagnostische Relevanz für die Gliomgradierung im Rahmen einer ROC-Studie untersucht worden. Dabei hat sich ergeben, dass die Treffsicherheit eines Parameters, der aus den quantitativen Blutvolumenverteilungen gewonnen wird, mit denen der Biopsie vergleichbar ist. Die Perfusion ist bei Hirntumoren ein weniger aussagekräftiger Parameter als das Blutvolumen. Neben Gliomen sind Meningeome und Fernmetastasen untersucht worden. Meningeome weisen ein deutlich erhöhtes Blutvolumen gegenüber Gliomen auf und unterscheiden sich auch in ihrem Mikromilieu von Gliomen.

Die Kontrastmittelextravasation ist in zwei bidirektionale Transportprozessen separiert worden, einen schnellen und einen langsamen, tituliert jeweils als Permeabilität in jeweils separate interstitielle Volumina. Die schnelle Permeabilität eignet sich nur zur Separation von extraaxialen Tumoren (Meningeomen) von intraaxialen Tumoren (Gliomen und Fernmetastasen). Die langsame Permeabilität eignet sich zur Unterscheidung von nekrotisierenden Tumoren, in diesem Fall von Glioblastomen, von niedergradigen Gliomen. Von den Parametern Perfusion, Blutvolumen und interstitiellem Volumen konnte ihre diagnostische Relevanz nachgewiesen werden.

Um das unterschiedliche Mikromilieu besser darzustellen sind Streudiagramme eingesetzt worden bei denen das interstitielle Volumen gegen das Blutvolumen aufgetragen wird. Es wurde gezeigt, dass die verschiedenen Tumoridentitäten je nach Mikromilieu unterschiedliche Areale in diesen Streudiagrammen besetzen.

Das pharmakokinetische Modell ist für die dMRT der Prostata auf die Auswertung auf die neue Tumoridentität übertragen worden. Bisher wurde die dMRT für die Beurteilung des Prostatakarzinoms nur von wenigen Arbeitsgruppen eingesetzt, wobei überwiegend auf eine Quantifizierung der Kompartimente und der Austauschkonstanten verzichtet worden war. Aufgrund der zum Gehirn unterschiedlichen Perfusionsverhältnisse wurden eine neuartige Doppelkontrastsequenz für die dynamische Bildgebung eingesetzt, bei der auch der Kontrastmittelbolus im Prostatagewebe dargestellt werden konnte.

Zur Auswertung der dynamischen Bilder der Prostata wurde die Auswertemethode und das pharmakokinetische Modell weiterentwickelt. Im Gegensatz zur Auswertung am Gehirn wurde eine Intensitätshomogenisierung und eine Bewegungskorrektur der Auswertung vorgeschaltet. Die Pulsationen der AIF wurden anhand der Phasenbilder korrigiert. Zur Beschreibung der Anflutung war es erforderlich, zusätzlich zur verzögerten Ankunftszeit gegenüber der AIF die Bolusdispersion zu berücksichtigen. Als zusätzliche Parameter konnten durch die Verwendung eines zweiten Echos mit deutlich verlängerter Echozeit die mittlere Transferzeit und die Perfusion quantifiziert werden. Es konnte

gezeigt werden, dass die Tumorperfusion in Prostatatumoren signifikant gegenüber Prostatagewebe erhöht ist. Im Unterschied zu Hirntumoren konnte gezeigt werden, dass bei Prostatatumoren die Perfusion der aussagekräftigere Parameter gegenüber dem Blutvolumen ist. Insgesamt ermöglicht die 3-Kompartimentauswertung, die Gewebeparameter detailliert und örtlich aufgelöst darzustellen.



# Kapitel 7

## Anhang

### 7.1 Ergebnistabellen

Tumor	value	$\bar{v}_b$ [%]	$\bar{f}$ willk. Einh.	$\overline{2P_f/r}$ [1/min]	$\overline{2P_s/r}$ [1/min]	$\bar{v}_i$ [%]	$\bar{v}_{if}$ [%]	$\bar{v}_{is}$ [%]
G(II)	Median	1,679	0,906	1,613	0,246	20,07	8,54	11,27
	Mittel	1,963	1,005	1,584	0,229	18,03	7,51	10,49
	SD	0,690	0,314	0,282	0,034	6,85	3,99	3,07
G(III)	Median	2,924	1,327	1,388	0,405	26,69	9,24	15,18
	Mittel	3,837	1,518	1,338	0,389	25,26	9,51	15,75
	SD	2,303	0,736	0,442	0,066	3,99	2,74	5,12
G(IV)	Median	4,154	1,508	1,899	0,396	23,31	6,63	16,74
	Mittel	4,461	1,677	1,821	0,372	22,41	7,49	14,91
	SD	1,497	0,489	0,511	0,086	8,12	3,09	6,28
DM	Median	5,533	2,011	1,751	0,274	24,26	6,97	18,24
	Mittel	5,153	2,088	1,693	0,284	26,34	9,03	17,31
	SD	2,234	0,795	0,843	0,110	12,56	5,52	9,16
M	Median	12,237	3,719	2,764	0,419	23,06	12,34	9,21
	Mittel	11,826	3,890	2,852	0,403	23,28	11,97	11,30
	SD	2,263	1,116	0,762	0,087	9,60	4,07	6,73

Tabelle 7.1: *Ergebnisse der pharmakokinetischen Auswertung von Hirntumoren für folgende Parameter mit Median, Mittelwert und Standardabweichung (SD): mittleres relatives Blutvolumen  $\bar{v}_b$ , mittlere Perfusion  $\bar{f}$ , mittlere schnelle Permeabilität  $\overline{2P_f/r}$ , mittlere langsame Permeabilität  $\overline{2P_s/r}$ , mittleres gesamtes interstitielles / extravaskuläres extrazelluläres Volumen  $\bar{v}_i$ , mittleres schnell anreicherndes interstitielles / extravaskuläres extrazelluläres Volumen  $\bar{v}_{if}$ , und mittleres langsam anreicherndes interstitielle Volumen  $\bar{v}_{is}$ . Die Abkürzungen bedeuten folgendes: G Gliom mit dem WHO-Grad in Klammern, DM Fernmetastase, M Meningeom*

Tumor	$P(\bar{v}_b)$	$P(\bar{f})$	$P(\overline{2P_f/r})$	$P(\overline{2P_s/r})$	$P(\bar{v}_i)$	$P(\bar{v}_{if})$	$P(\bar{v}_{is})$
G(II) vs. G(III)	0,008	0,028	0,476	0,010	0,114	0,610	0,114
G(III) vs. G(IV)	0,155	0,198	0,046	0,790	0,573	0,095	1,000
G(II) vs. G(IV)	> 0,001	> 0,001	0,309	0,005	0,309	0,737	0,210
DM vs. G(II)	0,001	0,002	0,933	0,683	0,283	1,000	0,368
DM vs. G(III)	0,237	0,122	0,345	0,108	0,491	0,573	0,755
DM vs. G(IV)	0,500	0,218	0,709	0,043	0,746	0,500	0,533
M vs. G(II)	> 0,001	> 0,001	0,019	0,010	0,610	0,352	0,914
M vs. G(III)	> 0,001	0,001	0,004	0,937	0,818	0,240	0,310
M vs. G(IV)	> 0,001	> 0,001	0,003	0,614	0,882	0,009	0,242
DM vs. M	0,001	0,008	0,008	0,043	0,950	0,142	0,282
G(II-IV) vs. DM	0,087	0,038	0,986	0,076	0,792	0,765	0,449
G(II-IV) vs. M	< 0,001	< 0,001	> 0,001	0,371	0,885	0,018	0,250

Tabelle 7.2: Ergebnisse der Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Hirntumoridentitäten für die folgenden pharmakokinetischen Parameter: mittleres relatives Blutvolumen  $\bar{v}_b$ , mittlere Perfusion  $\bar{f}$ , mittlere schnelle Permeabilität  $\overline{2P_f/r}$ , mittlere langsame Permeabilität  $\overline{2P_s/r}$ , mittleres gesamtes interstitielles / extravaskuläres extrazelluläres Volumen  $\bar{v}_e$ , mittleres schnell anreicherndes interstitielles / extravaskuläres extrazelluläres Volumen  $\bar{v}_i$ , und mittleres langsam anreicherndes interstitielles Volumen  $\bar{v}_{is}$ . Die Abkürzungen bedeuten folgendes: G Gliom mit dem WHO-Grad in Klammern, DM Fermetastase, M Meningeom

Parameter	Einheit	Gewebe	Median	25 % Perz.	75 % Perz.	P-Wert
Verzögerung	s	Tumor	10,08	4,15	13,47	0,064
		Prostata	12,00	7,73	18,65	
$\Delta t$		Verhältnis	0,589	0,338	1,000	0,087
Dispersion	s	Tumor	8,14	2,53	11,83	0,116
		Prostata	9,56	4,66	18,21	
$\zeta$		Verhältnis	0,474	0,315	1,141	0,249
Extraktions- koeffizient		Tumor	0,333	0,169	11,83	0,002
		Prostata	0,581	0,443	0,743	
$E$		Verhältnis	0,740	0,342	0,831	0,001
Blut- volumen	%	Tumor	2,03	0,91	2,45	0,208
		Prostata	1,10	0,30	1,35	
$v_b$		Verhältnis	2,166	0,840	3,766	0,013
Schn. intersti- tielles Volumen	%	Tumor	28,2	16,5	39,8	0,463
		Prostata	17,8	11,5	42,2	
$v_{if}$		Verhältnis	0,982	0,839	2,000	0,345
Langs. intersti- tielles Volumen	%	Tumor	6,9	3,1	43,9	0,039
		Prostata	5,2	0,4	8,5	
$v_{is}$		Verhältnis	1,566	1,091	6,616	0,011
Mittlere Transferzeit MTT	s	Tumor	2,32	0,62	5,94	0,002
		Prostata	8,19	3,71	13,57	
		Verhältnis	0,320	0,138	0,602	0,002
Perfusion	$\frac{\text{ml}}{\text{min} \times \text{cm}^3}$	Tumor	0,897	0,464	3,889	0,001
		Prostata	0,202	0,059	0,262	
$f$		Verhältnis	7,562	2,865	18,661	0,001
Schnelle Permeabilität $P_f/r$	$\frac{1}{\text{min}}$	Tumor	2,93	1,50	5,65	0,221
		Prostata	2,60	1,04	3,94	
		Verhältnis	1,299	0,744	1,848	0,311
Langsame Permeabilität $P_s/r$	$\frac{10^{-3}}{\text{min}}$	Tumor	24,2	9,8	46,8	0,075
		Prostata	69,1	14,7	539,1	
		Verhältnis	1,673	1,026	6,770	0,019

Tabelle 7.3: Die Ergebnisse der 3-Kompartimentauswertung der Prostata für Tumor und Referenzgewebe in der peripheren Zone sind angegeben. Zusätzlich wurde der Quotient von Tumor und Referenzgewebe individuell für jeden Patienten ausgewertet. Angegeben sind der Median, die 25 % Perzentile, die 75 % Perzentile und der P-Wert für einen signifikanten Unterschied zwischen Tumor und Referenzgewebe, bzw. für das Verhältnis von Tumor und Referenzgewebe der P-Wert für eine signifikante Abweichung von 1.

## 7.2 Weitere eigene Originalarbeiten zum Thema

- L. Lüdemann, G. Sreenivasa, R. Michel, C. Rosner, M. Plotkin, R. Felix, P. Wust, H. Amthauer** Corrections of arterial input function for dynamic  $H_2^{15}O$  PET to assess perfusion of pelvic tumors: arterial blood sampling versus image extraction. *Physics in Medicine and Biology* 51: 2883-2900, 2006. IF=2.368
- L. Lüdemann, W. Grieger, M. Budzisch, B. Hamm, C. Zimmer, R. Wurm** Comparison of cerebral blood volume maps generated by dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *European Radiology*, 11:1231-1241, 2001. IF=1.321
- L. Lüdemann, B. Schmitt, P. Podrabsky, B. Schnackenburg, J. Bock, M. Gutberlet** Usage of the T(1) effect of an iron oxide contrast agent in an animal model to quantify myocardial blood flow by MRI. *European Journal of Radiology* 62: 247-256, 2007. IF=1.888
- C. Warmuth, S. Nagel, O. Hegemann, W. Wlodarczyk, L. Lüdemann** Accuracy of Blood Flow Values Determined by Arterial Spin Labeling: A Validation Study in Isolated Porcine Kidneys *Journal of Magnetic Resonance Imaging: in press* 2.935

# Literaturverzeichnis

- [AGL<sup>+</sup>94] ARONEN, H. J. ; GAZIT, I. E. ; LOUIS, D. N. ; BUCHBINDER, B. R. ; PARDO, F. S. ; WEISSKOFF, R. M. ; HARSH, G. R. ; COSGROVE, G. R. ; HALPERN, E. F. ; HOCHBERG, F. H. ; ROSEN, B. R.: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic finding. In: *Radiology* 191 (1994), S. 41–51
- [ALC94] ADAMSON, R. H. ; LENZ, J. F. ; CURRY, F. E.: Quantitative laser scanning confocal microscopy on single capillaries: permeability measurement. In: *Microcirculation* 1 (1994), S. 251–265
- [AMN95] ABRAMOVITCH, R. ; MEIR, G. ; NEEMAN, M.: Neovascularization induced growth of implanted C6 glioma multicellular spheroids: magnetic resonance microimaging. In: *Cancer Res* 55 (1995), Nr. 9, S. 1956–62
- [BBL<sup>+</sup>85] BEANEY, R. P. ; BROOKS, D. J. ; LEENDERS, K. L. ; THOMAS, D. G. T. ; JONES, T. ; HALNAN, K. E.: Blood flow and oxygen utilisation in the contralateral cerebral cortex of patients with untreated intracranial tumours as studied by positron emission tomography, with observations on the effect of decompressive surgery. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 (1985), Apr, Nr. 4, S. 310–9
- [BBM<sup>+</sup>94] BOETES, C. ; BARENTSZ, J. O. ; MUS, R. D. ; VAN DER SLUIS, R. F. ; VAN ERNING, L. J. ; HENDRIKS, J. H. ; HOLLAND, R. ; RUYS, S. H.: MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. In: *Radiology* 193 (1994), Nr. 3, S. 777–81
- [BCF72] BREM, S. ; COTRAN, R. ; FOLKMAN, J.: Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. In: *J Natl Cancer Inst* 48 (1972), S. 347–356
- [BDB<sup>+</sup>94] BRAWER, M. K. ; DEERING, R. E. ; BROWN, M. ; PRESTON, S. D. ; BIGLER, S. A.: Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. In: *Cancer* 73 (1994), Nr. 3, S. 678–87. – ; Research-Support,-Non-U.S.-Gov't; Research-Support,-U.S.-Gov't,-Non-P.H.S.
- [BHRW95] BOXERMAN, J. L. ; HAMBERG, L. M. ; ROSEN, B. R. ; WEISSKOFF, R. M.: MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. In: *Magn Reson Med* 34 (1995), Oct, Nr. 4, S. 555–566

- [Bie97] VAN DEN BIESEN, P. R.: Dye extravasation and the nature of background fluorescence in sodium fluorescein angiography. In: *Retina* 17 (1997), S. 540–546
- [BJV<sup>+</sup>96] BARENTSZ, J. O. ; JAGER, G. J. ; VAN VIERZEN, P. B. ; WITJES, J. A. ; STRIJK, S. P. ; PETERS, H. ; KARSEMELJER, N. ; RUIJS, S. H.: Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. In: *Radiology* 201 (1996), Nr. 1, S. 185–93
- [BKV<sup>+</sup>96] BRUENING, R. ; KWONG, K. K. ; VEVEA, M. J. ; HOCHBERG, F. H. ; CHER, L. ; HARSH, IV G. R. ; NIEMI, P. T. ; WEISSKOFF, R. M. ; ROSEN, B. R.: Echo-planar MR determination of relative cerebral blood volume in human brain tumors: T1 versus T2 weighting. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 17 (1996), S. 831–840
- [BMAH95] BROWN, G. ; MACVICAR, D. A. ; AYTON, V. ; HUSBAND, J. E.: The role of intravenous contrast enhancement in magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma. In: *Clin-Radiol* 50 (1995), Nr. 9, S. 601–6
- [BRHv99] BERNSEN, H. J. J. A. ; RIJKEN, P. F. J. W. ; HAGEMEIJER, N. E. M. ; VAN DER KOGEL, A. J.: A quantitative analysis of vascularization and perfusion of human glioma xenografts at different implantation sites. In: *Microvascular Research* 57 (1999), S. 244–257
- [BRP<sup>+</sup>04] BUCKLEY, D. L. ; ROBERTS, C. ; PARKER, G. J. ; LOGUE, J. P. ; HUTCHINSON, C. E.: Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging—initial experience. In: *Radiology* 233 (2004), Nr. 3, S. 709–15
- [BSP<sup>+</sup>91] BRIX, G. ; SEMMLER, W. ; PORT, R. ; SCHAD, L. R. ; LAYER, G. ; LORENZ, W. J.: Pharmacokinetic Parameters in CNS Gd-DTPA Enhanced MR Imaging. In: *J Comput Assist Tomogr* 4 (1991), S. 621–628
- [Bux00] BUXTON, R. B.: Physiology of cerebral perfusion. In: *Proc ASNR ASNR*, 2000, S. 97–104
- [BVGS85] BURGER, P. C. ; VOGEL, F. S. ; GREEN, S. B. ; STRIKE, T. A.: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. In: *Cancer* 56 (1985), Nr. 5, S. 1106–11
- [BWB<sup>+</sup>96] BOSTWICK, D. G. ; WHEELER, T. M. ; BLUTE, M. ; BARRETT, D. M. ; MACLENNAN, G. T. ; SEBO, T. J. ; SCARDINO, P. T. ; HUMPHREY, P. A. ; HUDSON, M. A. ; FRADET, Y. ; MILLER, G. J. ; CRAWFORD, E. D. ; BLUMENSTEIN, B. A. ; MAHRAN, H. E. ; MILES, B. J.: Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies. In: *Urology* 48 (1996), Nr. 1, S. 47–57. – 0090-4295 (Print) Journal Article Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't

- [BWN<sup>+</sup>95] BERNER, A. ; WAERE, H. ; NESLAND, J. M. ; PAUS, E. ; DANIELSEN, H. E. ; FOSSA, S. D.: DNA ploidy, serum prostate specific antigen, histological grade and immunohistochemistry as predictive parameters of lymph node metastases in T1-T3/M0 prostatic adenocarcinoma. In: *Br-J-Urol* 75 (1995), Nr. 1, S. 26–32
- [CGC00] CALAMANTE, F ; GADIAN, D G. ; CONNELLY, A: Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. In: *Magn Reson Med* 44 (2000), Nr. 3, S. 466–73
- [CLT88] COFFEY, R J. ; LUNSFORD, L D. ; TAYLOR, F H.: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. In: *Neurosurgery* 22 (1988), Nr. 3, S. 465–73
- [CML88] CHAMBERLAIN, M.C. ; MUROVIC, J. A. ; LEVIN, V. A.: Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. In: *Neurology* 38 (1988), S. 1371–74
- [CSA<sup>+</sup>99] COLOMBO, T. ; SCHIPS, L. ; AUGUSTIN, H. ; GRUBER, H. ; HEBEL, P. ; PETRITSCH, P. H. ; HUBMER, G.: Value of transrectal ultrasound in preoperative staging of prostate cancer. In: *Minerva Urol Nefrol* 51 (1999), Nr. 1, S. 1–4
- [CTP<sup>+</sup>99] CALAMANTE, F ; THOMAS, D L. ; PELL, G S. ; WIERSMA, J ; TURNER, R: Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 19 (1999), Jul, Nr. 7, S. 701–735
- [Cur84] CURRY, F. E.: Mechanics and thermodynamics of transcapillary exchange. In: *Handbook of Physiology. Cardiovascular System. Microcirculation*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1984. – sec. 2, vol. IV, pt. 1, Kapitel 8, S. 309–374
- [Dee92] DEETJEN, P. (Hrsg.): *Physiologie*. 1. Auflage. Urban&Schwarzenberg, München, 1992
- [DGW<sup>+</sup>97] DEGANI, H. ; GUSIS, V. ; WEINSTEIN, D. ; FIELDS, S. ; STRANO, S: Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution. In: *Nature Medicine* 3 (1997), S. 780–782
- [DKR<sup>+</sup>00] DONAHUE, K. M. ; KROUWER, H. G. ; RAND, S. D. ; PATHAK, A. P. ; MARSZALKOWSKI, C. S. ; CENSKY, S. C. ; PROST, R. W.: Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. In: *Magn Reson Med* 43 (2000), Jun, Nr. 6, S. 845–853
- [DPL84] DEANE, B. R. ; PAPP, M. I. ; LANTOS, P. L.: The vasculature of experimental brain tumors, III: permeability studies. In: *J Neurol Sci* 65 (1984), S. 47–58

- [DR00] DENNIS, L. K. ; RESNICK, M. I.: Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality. In: *Prostate* 42 (2000), Nr. 4, S. 247–52
- [DSW<sup>+</sup>98] DALDRUP, H. ; SHAMES, D. M. ; WENDLAND, M. ; OKUHATA, Y. ; LINK, T. M. ; ROSENAU, W. ; LU, Y. ; BRASCH, R. C.: Correlation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with histologic tumor grade: comparison of macromolecular and small-molecular contrast media. In: *Pediatr Radiol* 28 (1998), S. 67–78
- [DWP<sup>+</sup>95] DONAHUE, K. M. ; WEISSKOFF, R. M. ; PARMELEE, D. J. ; CALLAHAN, R. J. ; WILKINSON, R. A. ; MANDEVILLE, J. B. ; ROSEN, B. R.: Dynamic Gd-DTPA enhanced MRI measurement of tissue cell volume fraction. In: *Magn Reson Med* 34 (1995), S. 423–432
- [FAC98] FU, B. M. ; ADAMSON, R. H. ; CURRY, F. E.: Test of a two-pathway model for small-solute exchange across the capillary wall. In: *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 274 (43) (1998), S. H2062–H2073
- [FCW95] FU, B. M. ; CURRY, F. E. ; WEINBAUM, S.: A diffusion wake model for tracer ultrastructure-permeability studies in microvessels. In: *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 269 (38) (1995), S. H2124–H2140
- [FG85] FULLING, K. ; GARCIA, D.: Anaplastic astrocytoma of the adult cerebrum; Prognostic value of histologic features. In: *Cancer* 55 (1985), S. 928–931
- [Fin95] FINE, H. A.: Novel biologic therapies for malignant gliomas. Antiangiogenesis, immunotherapy, and gene therapy. In: *Neurol Clin* 13 (1995), Nr. 4, S. 827–46
- [Fol90] FOLKMAN, J.: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? In: *J Natl Cancer Inst* 82 (1990), S. 4–6
- [Fol92] FOLKMAN, J.: The role of angiogenesis in tumor growth. In: *Cancer Biology* 3 (1992), S. 65–71
- [Fre94] FRENTZEL BEYME, B.: Sonographie der Prostata. In: *Radiologe* 34 (1994), Nr. 3, S. 109–15
- [FSBG91] FEIDEN, W. ; STEUDE, U. ; BISE, K. ; GUNDISCH, O.: Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue. In: *Neurosurg Rev* 14 (1991), Nr. 1, S. 51–6
- [FSK<sup>+</sup>04] FUJIWARA, N. ; SAKATANI, K. ; KATAYAMA, Y. ; MURATA, Y. ; HOSHINO, T. ; FUKAYA, C. ; YAMAMOTO, T.: Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. In: *Neuroimage* 21 (2004), S. 1464–71



- [FWIH89] FOLKMAN, J. ; WATSON, K. ; INGBER, D. ; HANAHAN, D.: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. In: *Nature* 339 (1989), Nr. 6219, S. 58–61
- [GJ86] GERLOWSKI, L. E. ; JAIN, R. K.: Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues. In: *Microvasc Res* 31 (1986), S. 288–305
- [GJH+02] GRISWOLD, M. A. ; JAKOB, P. M. ; HEIDEMANN, R. M. ; NITTKA, M. ; JELLUS, V. ; WANG, J. ; KIEFER, B. ; HAASE, A.: Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). In: *Magn Reson Med* 47 (2002), Jun, Nr. 6, S. 1202–1210
- [GM74] GLEASON, D. F. ; MELLINGER, G. T.: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. In: *J-Urol* 111 (1974), Nr. 1, S. 58–64
- [GST+97] GETTY, D. J. ; SELTZER, S. E. ; TEMPANY, C. M. ; PICKETT, R. M. ; SWETS, J. A. ; MCNEIL, B. J.: Prostate cancer: relative effects of demographic, clinical, histologic, and MR imaging variables on the accuracy of staging. In: *Radiology* 204 (1997), Nr. 2, S. 471–9
- [HBL+95] HUCH BÖNI, R. A. ; BONER, J. A. ; LUTOLF, U. M. ; TRINKLER, F. ; PESTALOZZI, D. M. ; KRESTIN, G. P.: Contrast-enhanced endorectal coil MRI in local staging of prostate carcinoma. In: *J-Comput-Assist-Tomogr* 19 (1995), Nr. 2, S. 232–7
- [HBP+04] HAROON, H. A. ; BUCKLEY, D. L. ; PATANKAR, T. A. ; DOW, G. R. ; RUTHERFORD, S. A. ; BALÉRIAUX, D. ; JACKSON, A.: A comparison of  $K_{trans}$  measurements obtained with conventional and first pass pharmacokinetic models in human gliomas. In: *J Magn Reson Imaging* 19 (2004), May, Nr. 5, S. 527–536
- [HHC+98] HUNTER, G. J. ; HAMBERG, L. M. ; CHOI, N. ; JAIN, R. K. ; MCCLOUD, T. ; FISCHMAN, A. J.: Dynamic T1-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in patients with lung cancer: correlating vascular physiology with glucose metabolism. In: *Clin Cancer Res* 4 (1998), S. 949–55
- [HHR+95] HACKLÄNDER, T. ; HOFER, M. ; REICHENBACH, J. ; BETTAG, J. M. ; KIWIT, J. C. W. ; HERZOG, H. ; MÖDDER, U.: MR-based cerebral blood volume maps as a diagnostic tool for brain tumors. In: *Fortschr Röntgenstr* 163 (1995), S. 484–489
- [HHR+96] HACKLÄNDER, T. ; HOFER, M. ; REICHENBACH, J. R. ; RASCHER, K. ; FÜRST, G. ; MÖDDER, U.: Cerebral blood volume maps with dynamic contrast-enhanced T1-weighted FLASH imaging: normal values and preliminary clinical results. In: *J Comput Assist Tomogr* 20 (1996), S. 532–539

- [HKK<sup>+</sup>98a] HAWIGHORST, H. ; KNAPSTEIN, P. G. ; KNOPP, M. V. ; WEIKEL, W. ; BRIX, G. ; ZUNA, I. ; SCHÖNBERG, S. O. ; ESSIG, M. ; VAUPEL, P. ; VAN KAICK, G.: Uterine cervical carcinoma: comparison of standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for assessment of tumor angiogenesis and patient survival. In: *Cancer Res* 58 (1998), S. 3598–3602
- [HKK<sup>+</sup>98b] HAWIGHORST, H. ; KNAPSTEIN, P. G. ; KNOPP, M. V. ; WEIKEL, W. ; SCHAEFFER, U. ; ZUNA, I. ; SCHÖNBERG, S. O. ; ESSIG, M. ; HOFFMANN, U. ; BRIX, G. ; VAN KAICK, G.: Angiogenesis of cancer of the cervix: Contrast-enhanced dynamic MRT, histological quantification of capillary density and lymph system infiltration. In: *Radiologe* 38 (1998), S. 50–57
- [HKW<sup>+</sup>97] HAWIGHORST, H. ; KNAPSTEIN, P. G. ; WEIKEL, W. ; KNOPP, M. V. ; ZUNA, I. ; KNOF, A. ; BRIX, G. ; SCHAEFFER, U. ; WILKENS, C. ; SCHÖNBERG, S. O. ; ESSIG, M. ; VAUPEL, P. ; VAN KAICK, G.: Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvessel density with correlation to lymphatic involvement. In: *Cancer Res* 57 (1997), S. 4777–4786
- [HMGW69] HYVARINEN, L. ; MAUMENEE, A. E. ; GEORGE, T. ; WEINSTEIN, G. W.: Fluorescein angiography of the choriocapillaris. In: *Am J Ophthalmol* 67 (1969), S. 653–66
- [HPH<sup>+</sup>04] HARRER, J. U. ; PARKER, G. J. ; HAROON, H. A. ; BUCKLEY, D. L. ; EMBELTON, K. ; ROBERTS, C. ; BALÉRIAUX, D. ; JACKSON, A.: Comparative study of methods for determining vascular permeability and blood volume in human gliomas. In: *J Magn Reson Imaging* 20 (2004), Nov, Nr. 5, S. 748–757
- [HS00] HALPERN, E. J. ; STRUP, S. E.: Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. In: *AJR Am J Roentgenol* 174 (2000), Nr. 3, S. 623–7
- [HSCL<sup>+</sup>99] HOLODNY, A. I. ; SCHULDER, M. ; CHING LUI, W. ; MALDJIAN, J. A. ; KALNIN, A. J.: The effect of brain tumors on BOLD functional MR activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 20 (1999), S. 609–612
- [HSCL<sup>+</sup>00] HOLODNY, A. I. ; SCHULDER, M. ; CHING LUI, W. ; WOLKO, J. ; MALDJIAN, J. A. ; KALNIN, A. J.: Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000), S. 1415–1422
- [HSK<sup>+</sup>98] HAWIGHORST, H. ; SCHAEFFER, U. ; KNAPSTEIN, P. G. ; KNOPP, M. V. ; WEIKEL, W. ; SCHÖNBERG, S. O. ; ESSIG, M. ; VAN KAICK, G.: Erfassung angiogeneseabhängiger Parameter mittels funktioneller MRT: Korrelation

mit der Histomorphologie sowie Abklärung der klinischen Relevanz als Prognosefaktor am Beispiel des Zervixkarzinomes. In: *Fortschr Röntgenstr* 169 (1998), Nr. 5, S. 499–504

- [HWV<sup>+</sup>94] HRICAK, H. ; WHITE, S. ; VIGNERON, D. ; KURHANEWICZ, J. ; KOSCO, A. ; LEVIN, D. ; WEISS, J. ; NARAYAN, P. ; CARROLL, P. R.: Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal–pelvic phased-array coils. In: *Radiology* 193 (1994), Nr. 3, S. 703–9
- [ILW<sup>+</sup>82] ITO, M. ; LAMMERTSMA, A. A. ; WISE, R. J. S. ; BERNADI, S. ; FRACKOWIAK, R. S. J. ; HEATHER, J. D. ; MCKENZIE, C. G. ; THOMAS, D. G. T. ; JONES, T.: Measurement of regional cerebral blood flow and oxygen utilization in patients with cerebral tumors using <sup>15</sup>O and positron emission tomography: analytical techniques and preliminary results. In: *Neuroradiology* 23 (1982), S. 63–74
- [Ina92] INABA, T.: Quantitative measurements of prostatic blood flow and blood volume by positron emission tomography. In: *J Urol* 148 (1992), Nr. 5, S. 1457–60
- [Jai87] JAIN, R. K.: Transport of molecules across tumor vasculature. In: *Cancer and Metastasis Reviews* 6 (1987), S. 559–593
- [Jai91] JAIN, R. K.: Haemodynamics and transport barriers of the treatment of solid tumors. In: *Int J Radiat Biol* 60 (1991), S. 85–100
- [JRK<sup>+</sup>97] JAGER, G. J. ; RUIJTER, E. T. ; VAN DE KAA, C. A. ; DE LA ROSETTE, J. J. ; OOSTERHOF, G. O. ; THORNBURY, J. R. ; RUIJS, S. H. ; BARENTSZ, J. O.: Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. In: *Radiology* 203 (1997), Nr. 3, S. 645–52
- [JWC<sup>+</sup>04] JOHNSON, G. ; WETZEL, S. G. ; CHA, S. ; BABB, J. ; TOFTS, P. S.: Measuring blood volume and vascular transfer constant from dynamic, T<sub>2</sub>\*-weighted contrast-enhanced MRI. In: *Magn Reson Med* 51 (2004), May, Nr. 5, S. 961–968
- [KAH95] KETY, S. S. ; AXEL, L. ; HOOP, B: Principles of conventional techniques. In: D, Le B. (Hrsg.): *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*. Raven Press, 1995, Kapitel 11, S. 201–215
- [KB06] KERSHAW, L. E. ; BUCKLEY, D. L.: Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. In: *Magn Reson Med* 56 (2006), Nr. 5, S. 986–92. – ; Research-Support,-Non-U.S.-Gov’t; Research-Support,-U.S.-Gov’t,-Non-P.H.S.

- [KBC<sup>+</sup>92] KWONG, K. K. ; BELLIVEAU, J. W. ; CHESLER, D. A. ; GOLDBERG, I. E. ; WEISSKOFF, R. M. ; PONCELET, B. P. ; KENNEDY, D. N. ; HOPPEL, B. E. ; COHEN, M. S. ; TURNER, R. ; CHENG, H.-M. ; BRADY, T. J. ; ROSEN, B. R.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992), S. 5675–5679
- [KBS93a] KLEIHUES, P. ; BURGER, P. C. ; SCHEITHAUER, B. W.: *Histological typing of tumours of the central nervous system*. 2nd Ed. Springer, 1993
- [KBS93b] KLEIHUES, P. ; BURGER, P. C. ; SCHEITHAUER, B. W.: The new WHO classification of brain tumors. In: *Brain Pathology* 3 (1993), S. 255–268
- [KCHS03] KOH, T. S. ; CHEONG, L. H. ; HOU, Z. ; SOH, Y. C.: A physiologic model of capillary-tissue exchange for dynamic contrast-enhanced imaging of tumor microcirculation. In: *IEEE Trans Biomed Eng* 50 (2003), S. 159–167
- [Ker49] KERNOHAN, A.: A simplified classification of gliomas. In: *Staff Meet Mayo Clin Bd.* 24, 1949, S. 71–75
- [Ket51] KETY, S. S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. In: *Pharmacol Rev* 3 (1951), S. 1–41
- [Ket60] KETY, S. S.: Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. In: *Meth Med Res* 8 (1960), S. 223–227
- [KGJ<sup>+</sup>99] KNOPP, E. A. ; GHA, S. ; JOHNSON, G. ; MAZUMDAR, A. ; GOLFINOS, J. G. ; ZAGZAG, D. ; MILLER, D. C. ; KELLY, P. J. ; KRICHEFF, I. I.: Glial Neoplasms: Dynamic Contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. In: *Radiology* 211 (1999), S. 791–798
- [Lau90] LAUFFER, R. B.: Magnetic resonance contrast media: principles and progress. In: *Magn Reson Q* 6 (1990), Nr. 2, S. 65–84
- [LFB96] LEON, S. P. ; FOKERTH, R. D. ; BLACK, P. M.: Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. In: *Cancer* 77 (1996), S. 362–372
- [LFB<sup>+</sup>02] LAURIENTI, P. J. ; FIELD, A. S. ; BURDETTE, J. H. ; MALDJIAN, J. A. ; YEN, Y. F. ; MOODY, D. M.: Dietary caffeine consumption modulates fMRI measures. In: *Neuroimage* 17 (2002), Nr. 2, S. 751–7. – Clinical-Trial; ; Randomized-Controlled-Trial
- [LFGZ06] LÜDEMANN, L. ; FÖRSCHLER, A. ; GRIEGER, W. ; ZIMMER, C.: BOLD signal in the motor cortex shows a correlation with the blood volume of brain tumors. In: *J Magn Reson Imaging* 23 (2006), Nr. 4, S. 435–43
- [LFHR<sup>+</sup>96] LARSSON, H. B. W. ; FRITZ-HANSEN, T. ; ROSTRUP, E. ; SØNDERGAARD, L. ; RING, P. ; HENRIKSEN, O.: Myocardial perfusion modeling using MRI. In: *Magn Reson Med* 35 (1996), S. 716–726

- [LFWZ07] LÜDEMANN, L. ; FÖRSCHLER, A. ; WUST, P. ; ZIMMER, C.: Quantifizierung von fMRI BOLD Signalamplitude und Volumen am Beispiel des somatosensorischen Kortex. In: *Z Med Physik* im Druck (2007), Nr. 1
- [LGW<sup>+</sup>01] LÜDEMANN, L. ; GRIEGER, W. ; WURM, R. ; HAMM, B. ; ZIMMER, C.: Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. In: *Eur Radiol* 11 (2001), S. 1231–1241
- [LGW<sup>+</sup>06] LÜDEMANN, L. ; GRIEGER, W. ; WURM, R. ; WUST, P. ; ZIMMER, C.: Glioma assessment using quantitative blood volume maps generated by T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a receiver operating characteristic study. In: *Acta Radiol* 47 (2006), Nr. 3, S. 303–10
- [LH92] LUNDBÆK, J. A. ; HANSEN, A. J.: Brain interstitial volume fraction and tortuosity in anoxia. Evaluation of the ion-selective micro-electrode method. In: *Acta Physiol. Scand.* 146 (1992), S. 473–484
- [LHZ00] LÜDEMANN, L. ; HAMM, B. ; ZIMMER, C.: Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced MRI. In: *Magn Reson Imaging* 18 (2000), S. 1201–1214
- [LJ03] LI, K. L. ; JACKSON, A.: New hybrid technique for accurate and reproducible quantitation of dynamic contrast-enhanced MRI data. In: *Magn Reson Med* 50 (2003), Dec, Nr. 6, S. 1286–1295
- [LL73] LUND, F. ; LUND, S.: Dynamic fluorescein angiography by rapid-sequence still-photo recording. A new technique for assessment of circulation time and adequacy of skin blood flow in the limbs. In: *Bibl. Anat.* 11 (1973), S. 13–18
- [LMR87] LARSSON, K. B. ; MARKHAM, J. ; RAICHLE, M. E. O.: Tracer-kinetic models for measuring cerebral blood flow using externally detected radiotracers. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 7 (1987), S. 443–463
- [LSSJ91] LESS, J. R. ; SKALAK, T. C. ; SEVICK, E. M. ; JAIN, R. K.: Microvascular Architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. In: *Cancer Res* 51 (1991), S. 265–273
- [LWZ02] LÜDEMANN, L. ; WURM, R. ; ZIMMER, C.: Pharmacokinetic modeling of Gd-DTPA extravasation in brain tumors. In: *Invest Radiol* 37 (2002), S. 562–570
- [LZWJ00] LI, K. L. ; ZHU, X. P. ; WATERTON, J. ; JACKSON, A.: Improved 3D quantitative mapping of blood volume and endothelial permeability in brain tumors. In: *J Magn Reson Imaging* 12 (2000), Aug, Nr. 2, S. 347–357

- [MBK<sup>+</sup>86] MCNEAL, J. E. ; BOSTWICK, D. G. ; KINDRACHUK, R. A. ; REDWINE, E. A. ; FREIHA, F. S. ; STAMEY, T. A.: Patterns of progression in prostate cancer. In: *Lancet* 1 (1986), Nr. 8472, S. 60–3
- [MC94] MILLER, G. J. ; CYGAN, J. M.: Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. In: *J-Urol* 152 (1994), Nr. 5 Pt 2, S. 1709–13
- [MFS<sup>+</sup>92] MACCHIARINI, P. ; FONTANINI, G. ; SQUARTINI, F. ; ANGELETTI, C. A. ; HARDIN, M. J.: Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. In: *Lancet* 340 (1992), S. 145–146
- [MGM<sup>+</sup>02] MULDERINK, T. A. ; GITELMAN, D. R. ; MESULAM, M. M. ; PARRISH, T. B. ; LAURIENTI, P. J. ; FIELD, A. S. ; BURDETTE, J. H. ; MALDIJIAN, J. A. ; YEN, Y. F. ; MOODY, D. M.: On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies Dietary caffeine consumption modulates fMRI measures. In: *Neuroimage* 15 (2002), Nr. 1, S. 37–44. – Clinical-Trial; ; Randomized-Controlled-Trial Clinical-Trial; ; Randomized-Controlled-Trial
- [MVBF03] MCGIRT, Matthew J. ; VILLAVICENCIO, Alan T. ; BULSARA, Keta R. ; FRIEDMAN, Allan H.: MRI-guided stereotatic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison to biopsy and surgical resection specimen. In: *Surg Neurol* 59 (2003), S. 277–282
- [NBK<sup>+</sup>94] NICOLAS, V. ; BEESE, M. ; KEULERS, A. ; BRESSEL, M. ; KASTENDIECK, H. ; HULAND, H.: MR-Tomographie des Prostatakarzinoms–Vergleich konventionelle und endorektale MRT. [MR tomography in prostatic carcinoma: comparison of conventional and endorectal MRT]. In: *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr* 161 (1994), Nr. 4, S. 319–26
- [NBR95] NEWMAN, J. S. ; BREE, R. L. ; RUBIN, J. M.: Prostate cancer: diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. In: *Radiology* 195 (1995), Nr. 1, S. 86–90
- [NP81] NICOLSON, C. ; PHILLIPS, J. M.: Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular micoenviroment of the rat cerebrelum. In: *J. Physiol.* 321 (1981), S. 225–257
- [NS98] NICHOLSON, C. ; SYKOVÁ, E.: Extracellular space structure revealed by diffusion analysis. In: *Trends Neurosci.* 21 (1998), S. 207–215
- [Obu03] OBUCHOWSKI, N. A.: Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. In: *Radiology* 229 (2003), S. 3–8
- [OLKT90] OGAWA, S. ; LEE, T. M. ; KAY, A. R. ; TANK, D. W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990), S. 9868–9872

- [OPS<sup>+</sup>94] OUTWATER, E. K. ; PETERSEN, R. O. ; SIEGELMAN, E. S. ; GOMELLA, L. G. ; CHERNESKY, C. E. ; MITCHELL, D. G.: Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. In: *Radiology* 193 (1994), Nr. 2, S. 333–9
- [OTM<sup>+</sup>92] OGAWA, S. ; TANK, D. W. ; MENON, R. ; ELLERMANN, J. M. ; KIM, S.-G. ; MERKLE, H. ; UGURBIL, K.: Intrinsic signal changes accompanying sensor stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992), S. 5951–5955
- [ØWC<sup>+</sup>96] ØSTERGAARD, L. ; WEISSKOFF, R. M. ; CHESLER, D. A. ; GYLDENSTED, C. ; ROSEN, B. R.: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. I. Mathematical approach and statistical analysis. In: *Magn Reson Med* 36 (1996), S. 715–725
- [OYI<sup>+</sup>86] OHTOMO, K. ; YOSHIKAWA, K. ; ITAI, Y. ; KOKUBO, T. ; YASHIRO, N. ; IIO, M.: Dynamic MRI of hepatic tumors using gadolinium-DTPA—preliminary results. In: *Radiat-Med* 4 (1986), S. 51–3
- [PBR94] PLATE, K. H. ; BREIER, G. ; RISAU, W.: Molecular Mechanisms of Developmental and Tumor Angiogenesis. In: *Brain Pathology* 4 (1994), S. 207–218
- [PBW<sup>+</sup>05] PROCHNOW, D. ; BEYERSDORFF, D. ; WARMUTH, C. ; TAUPITZ, M. ; GEMEINHARDT, O. ; LÜDEMANN, L.: Implementation of a rapid inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence for quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the human prostate. In: *Magn Reson Imaging* 23 (2005), Nr. 10, S. 983–90
- [PDSL98] PFEUFFER, J. ; DREHER, W. ; SYKOVA, E. ; LEIBFRITZ, D.: Water signal attenuation in diffusion-weighted <sup>1</sup>H NMR experiments during cerebral ischemia: influence of intracellular restrictions, extracellular tortuosity, and exchange. In: *Magn Reson Imaging* 16 (1998), S. 1023–1032
- [PK77] PENN, R. D. ; KURTZ, D.: Cerebral edema, mass effects, and regional blood volume in man. In: *J Neurosurg* 46 (1977), S. 282–289
- [PKH<sup>+</sup>99] PORT, R. E. ; KNOPP, M. V. ; HOFFMANN, U. ; MILKER-ZABEL, S. ; BRIX, G.: Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging. In: *J Magn Reson Imaging* 10 (1999), S. 233–241
- [Pro02] PROVENZALE JM, WANG GR, BRENNER T, PETRELLA JR, SORENSEN AG: Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. In: *AJR* 178 (2002), Nr. 711–716

- [PSR<sup>+</sup>99] PFLEIDERER, B. ; STANKA, M. ; RENGER, B. ; TERPE, H. J. ; ELTZE, E. ; BOCKER, W. ; LUDWIG, K. ; REIMER, P. ; WALDNER, M. ; SEMJONOW, A. ; HEINDEL, W. L.: Grading of prostate carcinoma by contrast-enhanced MR. In: INT. SOCIETY OF MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, USA (Hrsg.): *Proceedings of 7th ISMRM Scientific Meeting* ISMRM, ISMRM, 1999 (7), S. 1105
- [RBA<sup>+</sup>91] ROSEN, B. R. ; BELLIVEAU, J. W. ; ARONEN, D. ; BUCHBINDER, B. R. ; FISCHMAN, A. ; GRUBER, M. ; GLAS, J. ; WEISSKOFF, R. M. ; COHEN, M. S. ; HOCHBERG, F. H. ; BRADY, T. J.: Susceptibility Contrast Imaging of Cerebral Blood Volume: Human Experience. In: *Magn Reson Med* 22 (1991), S. 293–299
- [Rin50] RINGERTZ: Grading of gliomas. In: *Acta Pathol Scand* 27 (1950), S. 51–64
- [RMK<sup>+</sup>06] RABE, K. ; MICHAEL, N. ; KUGEL, H. ; HEINDEL, W. ; PFLEIDERER, B.: fMRI studies of sensitivity and habituation effects within the auditory cortex at 1.5 T and 3 T. In: *J Magn Reson Imaging* 23 (2006), Nr. 4, S. 454–8
- [RRBD00] ROBERTS, H. C. ; ROBERTS, T. P. L. ; BRASCH, R. C. ; DILLON, W. P.: Quantitative Measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieve using dynamic contrast-enhanced MR imaging: Correlation with histological grade. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000), S. 891–899
- [RZG<sup>+</sup>90] RIFKIN, M. D. ; ZERHOUNI, E. A. ; GATSONIS, C. A. ; QUINT, L. E. ; PAUSHTER, D. M. ; EPSTEIN, J. I. ; HAMPER, U. ; WALSH, P. C. ; MCNEIL, B. J.: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. In: *N Engl J Med* 323 (1990), Nr. 10, S. 621–6
- [Sch35] SCHERRER, H.-J.: Gliomstudien. III. Angioplastische Gliome. In: *Virchows Archiv, Berlin* 294 (1935), S. 823–861
- [Sch95] SCHWICKERT, H. C.: *Einsatz makromolekularer Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie - Aspekte für eine verbesserte Tumordiagnostik und Tumortherapie*, Johannes Gutenberg-Universität, Diss., 1995
- [Sch98] SCHLEGEL, U. (Hrsg.): *Neuroonkologie : diagnostischer und therapeutischer Leitfaden für Neurologen, Neurochirurgen, Onkologen und Radioonkologen*. 1st. Thieme, Stuttgart, 1998
- [SH85] SOBOTTA ; HAMMERSEN: *Histologie*. 1st. Urban&Schwarzenberg, München, 1985



- [SHC<sup>+</sup>93] SAKR, W. A. ; HAAS, G. P. ; CASSIN, B. F. ; PONTES, J. E. ; CRISSMAN, J. D.: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients [see comments]. In: *J-Urol* 150 (1993), Nr. 2 Pt 1, S. 379–85
- [SHV<sup>+</sup>99] SCHEIDLER, J. ; HRICAK, H. ; VIGNERON, D. B. ; YU, K. K. ; SOKOLOV, D. L. ; HUANG, L. R. ; ZALOUDEK, C. J. ; NELSON, S. J. ; CARROLL, P. R. ; KURHANEWICZ, J.: Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging–clinicopathologic study. In: *Radiology* 213 (1999), Nr. 2, S. 473–80
- [SHZH00] SCHREIBER, A. ; HUBBE, U. ; ZIYEH, S. ; HENNIG, J.: The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000), S. 1055–1063
- [SKK<sup>+</sup>01] SUGAHARA, T. ; KOROGI, Y. ; KOCHI, M. ; USHIO, Y. ; TAKAHASHI, M.: Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 22 (2001), S. 1306–1315
- [SKV<sup>+</sup>93] SHAMES, D. M. ; KUWATSURU, R. ; VEXLER, V. ; MÜHLER, A. ; BRASCH, R. C.: Measurement of capillary permeability to macromolecules by dynamic magnetic resonance imaging: a quantitative noninvasive technique. In: *Magn Reson Med* 29 (1993), S. 616–622
- [SMLN98] SU, M.-Y. ; MÜHLER, A. ; LAO, X. ; NALCIOGLU, O.: Tumor characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using MR contrast agents of various molecular weights. In: *Magn Reson Med* 39 (1998), S. 259–269
- [SR00] Kap. 2 In: SORENSEN, A. G. ; REIMER, P.: *Cerebral MR perfusion imaging*. Thieme, Stuttgart, New York, 2000, S. 33
- [SRAM<sup>+</sup>95] SCHWICKERT, H. C. ; ROBERTS, T. P. L. ; MÜHLER, M. S. ; DEMSAR, F. ; BRASCH, R. C.: Angiographic properties of Gd-DTPA-24-cascade-polymer - a new macromolecular MR contrast agent. In: *Eur J Radiol* 20 (1995), S. 144–150
- [SRD<sup>+</sup>92] SANSON, M. ; RICHARD, S. ; DELATTRE, O. ; POLIWKA, M. ; MIKOL, J. ; J., Philippon. ; THOMAS, G.: Allelic loss on chromosome 22 correlates with histopathological predictors of recurrence of meningiomas. In: *Int J Cancer* 50 (1992), S. 391–394
- [SRPP69] SCATLIFF, J. H. ; RADCLIFFE, W. B. ; PITTMAN, H. H. ; PARK, C. H.: Vascular structure of glioblastomas. In: *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 105 (1969), S. 795–805

- [STL00] SCHMIDT, R. F. (Hrsg.) ; THEWS, G. (Hrsg.) ; LANG, F. (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 28. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000
- [Str94] STREWARD, G. N.: Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. In: *J Physiol* 15 (1894), Nr. S. Parts I-III
- [SWS<sup>+</sup>94] SGRIGNOLI, A. R. ; WALSH, P. C. ; STEINBERG, G. D. ; STEINER, M. S. ; EPSTEIN, J. I.: Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. In: *J Urol* 152 (1994), Nr. 4, S. 1077–81
- [SYB95] SIEGAL, J. A. ; YU, E. ; BRAWER, M. K.: Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. In: *Cancer* 75 (1995), S. 2545–51
- [Sym80] SYMON, L.: The relationship between CBF, evoked potentials and the clinical features in cerebral ischaemia. In: *Acta Neurol Scand Suppl* 78 (1980), S. 175–190
- [TGB<sup>+</sup>99] TOFTS, P. S. ; G., Brix ; BUCKLEY, D. L. ; EVELHOCH, J. L. ; HENDERSON, E. ; KNOPP, M. V. ; LARSSON, H. B. W. ; LEE, T.-Y. ; MAYR, N. A. ; PARKER, G. J. M. ; PORT, R. E. ; TAYLOR, J. ; WEISSKOFF, R. M.: Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced  $T_1$ -weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. In: *J Magn Reson Imaging* 10 (1999), S. 223–232
- [TK91] TOFTS, P. S. ; KERMODE, A. G.: Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. In: *Magn Reson Med* 17 (1991), S. 357–367
- [TP81] TER POGOSSIAN, M. M.: Special characteristics and potential for dynamic function studies with PET. In: *Semin Nucl Med* 11 (1981), S. 13–23
- [TR00] TAYLOR, J. S. ; REDDICK, W. E.: Evolution from empirical dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to pharmacokinetic MRI. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 41 (2000), S. 91–110
- [TRE<sup>+</sup>91] TEMPANY, C. M. ; RAHMOUNI, A. D. ; EPSTEIN, J. I. ; WALSH, P. C. ; ZERHOUNI, E. A.: Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. In: *Radiology* 181 (1991), Nr. 1, S. 107–12
- [TSWM64] THOMPSON, H. K. ; STARMER, C. F. ; WHALEN, R. E. ; MCINTOSH, H. D.: Indicator transit time considered as a gamma variate. In: *Circulation Res* 14 (1964), S. 502–515

- [TZZ<sup>+</sup>94] TEMPANY, C. M. ; ZHOU, X. ; ZERHOUNI, E. A. ; RIFKIN, M. D. ; QUINT, L. E. ; PICCOLI, C. W. ; ELLIS, J. H. ; MCNEIL, B. J.: Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. In: *Radiology* 192 (1994), Nr. 1, S. 47–54
- [UMI03] UEMATSU, Hidemasa ; MAEDA, Masayuki ; ITOH, Harumi: Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas evaluated by dynamic perfusion-weighted MR imaging: A preliminary study. In: *Eur Radiol* 13 (2003), S. 758–762
- [VDDR<sup>+</sup>94] VERSTRAETE, K. L. ; DE DEENE, Y. ; ROELS, H. ; DIERICK, A. ; UYTENDAELE, D. ; KUNNEN, M: Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging - parametric first-pass images depict tissue vascularization and perfusion. In: *Radiology* 192 (1994), S. 835–843
- [VOBV00] VONKEN, E. P. A. ; VAN OSCH, M. J. P. ; BAKKER, C. J. G. ; VIERGEVER, M. A.: Simultaneous Quantitative Cerebral Perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI. In: *Magn Reson Med* 43 (2000), S. 820–827
- [VRL<sup>+</sup>02] VAN VULPEN, Marco ; RAAYMAKERS, Bas W. ; DE LEEUW, Astrid A. C. ; VAN DE KAMER, Jeroen B. ; VAN MOORSELAAR, R. Jeroen A. ; HOBBELINK, Monique G. G. ; BATTERMANN, Jan J. ; LAGENDIJK, Jan J. W.: Prostate perfusion in patients with locally advanced prostate carcinoma treated with different hyperthermia techniques. In: *J Urol* 168 (2002), Nr. 4 Pt 1, S. 1597–602
- [VSM<sup>+</sup>97] VALLÉE, J.-P. ; SOSTMAN, H. D. ; MACFALLM, J. R. ; WHEELER, T. ; HEDLUND, L. W. ; SPRITZER, C. E. ; COLEMAN, R. E.: MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study. In: *Magn Reson Med* 38 (1997), S. 981–989
- [VW95] VARTANIAN, R. K. ; WEIDNER, N.: Endothelial cell proliferation in prostatic carcinoma and prostatic hyperplasia: correlation with Gleason's score, microvessel density, and epithelial cell proliferation. In: *Lab-Invest* 73 (1995), Nr. 6, S. 844–50
- [WBPW84] WEINMANN, H. J. ; BRASCH, R. C. ; PRESS, W. R. ; WESBEY, G. E.: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. In: *AJR Am J Roentgenol* 142 (1984), Mar, Nr. 3, S. 619–624
- [WCF<sup>+</sup>93] WEIDNER, N. ; CARROLL, P. R. ; FLAX, J. ; BLUMENFELD, W. ; FOLKMAN, J.: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. In: *Am-J-Pathol* 143 (1993), Nr. 2, S. 401–9

- [WEC<sup>+</sup>90] WEDEKING, P. ; EATON, S. ; COVELL, D. G. ; NAIR, S. ; TWEEDLE, M. F. ; ECKELMANN, W. C.: Pharmacokinetic analysis of blood distribution of intravenously administered <sup>153</sup>Gd-labeled Gd(DTPA)<sup>2-</sup> and <sup>99m</sup>Tc(DTPA) in rats. In: *Magn Reson Imaging* 8 (1990), S. 567–575
- [Wei95] WEIDNER, N.: Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. In: *Breast Cancer Res Treat* 36 (1995), Nr. 2, S. 169–80
- [WFI<sup>+</sup>92] WAKUI, S. ; FURUSATO, M. ; ITOH, T. ; SASAKI, H. ; AKIYAMA, A. ; KINOSHITA, I. ; ASANO, K. ; TOKUDA, T. ; AIZAWA, S. ; USHIGOME, S.: Tumour angiogenesis in prostatic carcinoma with and without bone marrow metastasis: a morphometric study. In: *J Pathol* 168 (1992), Nr. 3, S. 257–62
- [WLL<sup>+</sup>94] WESSELING, P. ; VAN DER LAAK, J. A. W. M. ; DE LEEUW, H. ; RUITER, D. J. ; BURGER, P. C.: Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. In: *J Neurosurg* 81 (1994), S. 902–909
- [WRB<sup>+</sup>96] WENZ, F. ; REMPP, K. ; BRIX, G. ; KNOPP, M. V. ; GÜCKEL, F. ; HESS, T. ; VAN KAICK, G.: Age dependency of the regional cerebral blood volume (rCBV) measured with dynamic susceptibility contrast MR imaging (DCS). In: *Magn Reson Imaging* 14 (1996), S. 157–162
- [WSWF91] WEIDNER, N. ; SEMPLE, J. P. ; WELCH, W. R. ; FOLKMAN, J.: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. In: *N Engl J Med* 324 (1991), S. 1–8
- [WWK<sup>+</sup>00] WU, M.-L. ; WU, W.-C. ; KO, C.-W. ; CHEN, C.-Y. ; CHUNG, H.-W.: Angiogenesis in cerebral gliomas: T2\* rCBV map versus pathological vascularity. In: FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, International S. (Hrsg.): *Eighth Scientific Meeting and Exhibition ISMRM*, 2000, S. 622
- [YHA<sup>+</sup>97] YU, K. K. ; HRICAK, H. ; ALAGAPPAN, R. ; CHERNOFF, D. M. ; BACCETTI, P. ; ZALOUDEK, C. J.: Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. In: *Radiology* 202 (1997), Nr. 3, S. 697–702
- [YSH<sup>+</sup>99] YU, K. K. ; SCHEIDLER, J. ; HRICAK, H. ; VIGNERON, D. B. ; ZALOUDEK, C. J. ; MALES, R. G. ; NELSON, S. J. ; CARROLL, P. R. ; KURHANOWICZ, J.: Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. In: *Radiology* 213 (1999), Nr. 2, S. 481–8
- [ZLKA<sup>+</sup>00] ZHU, X. P. ; LI, K. L. ; KAMALY-ASL, I. D. ; CHECKLEY, D. R. ; TESSIER, J. J. L. ; WATERTON, J. C. ; JACKSON, A.: Quantification of endothelial

permeability, leakage space, and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2\* contrast-enhanced dynamic MR imaging. In: *J Magn Reson Imaging* 11 (2000), S. 575–585

[ZTI91] ZAMA, A. ; TAMURA, M. ; INOUE, H. K.: Three-dimensional observations on microvascular growth in a rat glioma using a vascular casting method. In: *J Cancer Res Clin Oncol* 117 (1991), S. 396–402

[Zül79] ZÜLCH, K. J.: *Histological typing of tumours of the central nervous system*. 1. WHO, Genf, 1979

# Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Mitarbeiter und Kollegen der Charité beigetragen.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Bernd Hamm für die breite Unterstützung bei der Durchführung des Forschungsprojektes und insbesondere für die Bereitstellung der Infrastruktur bedanken. U. a. sind die hier vorgestellten Untersuchungen vollständig an einem Magnetresonanztomographen der Radiologie des Campus Mitte durchgeführt worden.

Herr Prof. Roland Felix hat in all den Jahren, die ich in seiner Abteilung arbeiten durfte, die hier vorgestellten Forschungsvorhaben in vielfältigster Weise jederzeit unterstützt und hat eine Vielzahl praktischer Hürden beseitigt. Ich möchte mich sehr dafür bei ihm für diesen Einsatz und seine Ermunterungen bedanken.

Bei Herrn Prof. Volker Budach möchte ich mich dafür bedanken, diese Arbeit hoffentlich erfolgreich in seinem Institut zu Ende geführt zu haben und die Bereitschaft, mich dabei zu unterstützen.

Herr Prof. Peter Wust hat einen nicht unerheblichen Anteil an der vorgestellten Arbeit, denn er hat die Forschungsprojekte jederzeit unterstützt, mir den notwendigen Freiraum verschafft und zudem noch die notwendige Infrastruktur zur Verfügung gestellt. Dafür bin ich ihm sehr dankbar.

Auf Initiative von Herrn Prof. Claus Zimmer wurde das vorliegende Forschungsprojekt gestartet. Ich danke ihm sehr für seine Ideen und Initiativen, die schließlich in die vorliegende Arbeit mündeten.

Einen wesentlichen Anteil an dem Forschungsprojekt haben Wolfgünter Grieger und Annette Förschler mit der Durchführung des klinischen Anteils geleistet. Ich möchte mich bei Ihnen ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Des weiteren möchte ich mich bei PD Dr. Dirk Beyersdorff für die sehr gute langjährige sehr kooperative Zusammenarbeit bedanken. Durch ihn wurde der zweite Teil der Untersuchungen an der Prostata erst möglich.

Als weiterem möchte ich mich bei Herrn Dr. Reinhard Wurm für die gute langjährige Zusammenarbeit und Unterstützung bei diesen Untersuchungen bedanken.

Technische und methodische Probleme lassen sich häufig nicht allein lösen. Dr. Carsten Warmuth, Dr. Daniel Prochnow und Hagen Rehbein haben an Teilen des Forschungsprojektes mitgearbeitet. Ihnen allen gebührt Dank für ihre gute und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Zum Schluß möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die so viel Verständnis und auch Herzblut in die Anfertigung dieser Arbeit investiert hat.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 3. November 2008

Lutz Lüdemann