

# 1 Einleitung

Im Rahmen der medizinischen Diagnostik findet eine Vielzahl bildgebender Verfahren Anwendung, die auf den unterschiedlichsten physikalischen Prinzipien basieren [40]. Das bekannteste ist sicher die klassische Röntgenaufnahme, in der der Grauwert jedes Bildpunktes im wesentlichen durch das Integral der linearen Absorptionskoeffizienten über die Gerade zwischen Ausgangspunkt der Strahlung und Ort der Strahlungsregistrierung bestimmt ist. Als grundlegende Effekte werden in der Bildgebung neben der Absorption und Streuung aber auch die Reflektion (z. B. Sonographie) sowie die Emission (z. B. nuklearmedizinische Verfahren, Kernspintomographie) benutzt und unterschiedliche Eigenschaften biologischer Gewebe bezüglich der gemessenen Parameter in Form von Bildern dargestellt.

Bei verschiedenen bildgebenden Verfahren wird der Kontrast zwischen gewissen Strukturen durch die Gabe von Kontrastmitteln manipuliert. Als elementare Beispiele seien hier die lokale Erhöhung des Röntgenabsorptionskoeffizienten durch Füllung von Hohlräumen mit jod- oder bariumbasierten Medien (z. B. Darstellung des Magen-Darm-Traktes, Fistelfüllungen) oder die Erzeugung eines im Röntgenbild nachweisbaren Absorptionsunterschiedes zwischen Körperflüssigkeit und dem umgebenden Gewebe durch Injektion von Kontrastmitteln (Angiographie, Myelographie) genannt. Bei der auf die Messung lokaler linearer Röntgen-Schwächungskoeffizienten hinauslaufenden Computertomographie, bei der (um den Preis einer spürbar höheren Strahlenbelastung für den Patienten) erheblich geringere Absorptionsunterschiede und damit Gewebearten unterschieden werden können, kommt auch ein vermehrter Übertritt von in die Blutbahn injiziertem Kontrastmittel in Gewebe zur Darstellung. Der Nachweis einer solchen Kontrastmittelaufnahme durch Gewebe ist je nach Körperregion u. U. ein deutliches Indiz für pathologische Prozesse, da z. B. im Gehirn Moleküle von der für Kontrastmittel typischen Größe normalerweise das Gefäßbett nicht verlassen ("Blut-Hirn-Schranke"). Bei anderen Fragestellungen wird der durch Veränderungen der Blutversorgung beeinflusste Zeitablauf der Kontrastmittel-Aufnahme zur Diagnosefindung benutzt (z. B. Angiome, Gefäßneubildung in Tumoren, Infarkte).

In der Sonographie kann der auf Grund des Doppler-Effektes geschwindigkeitsabhängig frequenzverschobene Signalanteil aus den Blutgefäßen durch Injektion eines im wesentlichen aus stabilisierten kleinsten Gasblasen beruhenden Kontrastmittels erhöht werden.

Anders als bei den auf der Absorption von Röntgenstrahlen basierenden bildgebenden Verfahren beeinflussen in der Kernspintomographie mehrere physikalische Effekte den Bildkontrast (z. B. Dichte von Wasserstoff-Atomen,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$ -Relaxationszeiten, chemische Verschiebung, Fluss- und Diffusionseffekte). Daraus ergibt sich, dass durch geeignete Messstrategien auch eine deutlich größere Informationsmenge vollständig "nicht-invasiv", d. h. ohne Verletzung des Körpers und ohne Einbringung von Substanzen in diesen, gewonnen werden kann. In den letzten Jahren wird jedoch zunehmend davon Gebrauch gemacht, solche Effekte durch die Gabe von unterschiedlichen, sehr gut verträglichen und/oder mehr oder weniger gewebe-spezifischen Kontrastmitteln deutlicher zur Darstellung kommen zu lassen (z. B. kontrastverstärkte MR-Angiographie, Perfusionsuntersuchungen, leberspezifische Kontrastmittel).

Das Ziel gerätetechnischer Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Bildgebung im Rahmen der medizinische Diagnostik muss generell die Verbesserung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses für den Patienten sein. Unter Kosten sind hierbei sowohl ökonomische Aspekte als auch gesundheitliche Risiken diagnostischer Maßnahmen zu verstehen, während der Nutzen als therapie-beeinflussender Informationsgewinn aufgefasst wird. Aus dieser Definition des Nutzens folgt, dass in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung und den bildbestimmenden physiologischen Parametern unterschiedlich hohe Anforderungen an die Bildqualität gestellt werden müssen. Zur Optimierung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses beim Einsatz bildgebender Verfahren können Weiterentwicklungen auf folgenden Bereichen beitragen:

1. Verbesserung der räumlichen und/oder zeitlichen Auflösung und/oder von Kontrasten, Untersuchung größerer Volumina pro Zeiteinheit
2. Reduktion des Schädigungspotenzials bildgebender Methoden (absolut oder relativ zum Informationsgewinn)
3. Erschließung weiterer physiologischer und/oder physikalischer Effekte als Informationsträger für physiologische Zustände bzw. Prozesse und deren Umsetzung in Bildinformation (z. B. neue MR-Sequenzen, Kontrastmittel mit spezifischem Akkumulations- und/oder Transportverhalten, neue Prinzipien der Bilderzeugung)
4. Informations-Aufbereitung: Verknüpfung von verschiedene physiologische Aspekte betreffender Information (z. B. Image Fusion, Triggerung, Multispektral-Analyse, fMRI); Modellbildung und Parametrisierung, Bildanalyse (CAD – computer aided diagnosis)
5. Erschließung neuer oder Verbesserung existierender Kombinationen aus Bilderzeugung und therapeutischen Maßnahmen (z. B. im Rahmen der interventionellen Radiologie)

Das Entwicklungspotenzial der auf ionisierender Strahlung beruhenden Methoden ist bezüglich der räumlichen Auflösung durch die Beziehung zwischen Signal-Rausch-Verhältnis und Patientendosis physikalisch begrenzt, wenn auch heute noch nicht völlig ausgeschöpft. Die Beschleunigung der Daten-Akquisition in der Röntgen-Computertomographie durch Einführung der Multislice-CT ermöglichte beispielsweise einen erheblichen Qualitätssprung in der nicht-invasiven Darstellung der Blutgefäße. Die niedrigen Nachweisgrenzen von Methoden, die auf der Emission von Strahlung durch in den Körper eingebrachte Tracer beruhen, lassen für die nahe Zukunft erwarten, dass – beispielsweise durch die Kopplung von Tracern an monoklonale Antikörper oder die Markierung von Substraten – sehr spezifische Zelleigenschaften oder Stoffwechsel-Spezifika der Bildgebung zugänglich werden („molecular imaging“).

Bezüglich der Kernspintomographie darf nach gegenwärtigem Kenntnisstand davon ausgegangen werden, dass deren Schädigungspotenziale durch die Wahl geeigneter Untersuchungsparameter sowie durch die Formulierung von patientenbezogenen Kontraindikationen für die Methode gut beherrscht werden können. Allerdings resultieren hieraus auch physiologische Grenzen für gewisse gerätetechnische Weiterentwicklungen. So dürften die Möglichkeiten der Steigerung von zeitlichen Magnetfeld-Veränderungen sowie der Exposition der Patienten mit elektromagnetischen Wechselfeldern bereits ausgeschöpft sein. Dessen ungeachtet erfuhr die MRT in allen

oben aufgezählten thematischen Bereichen in den vergangenen Jahren bemerkenswerte Weiterentwicklungen – resultierend in einer wachsenden Zahl von sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Anwendungsgebieten.

Die im Rahmen der vorliegenden Schrift durchgeführten Arbeiten sind den Punkten 1, 3 und insbesondere 4 der obigen Klassifizierung zuzuordnen.

## 2 Zielstellung

Bei verschiedenen Geweben äußern sich unterschiedliche physiologische bzw. pathophysiologische Zustände in unterschiedlichen Bedingungen der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung durch das Blut. Dies kann sowohl die Blutgefäß-Architektur als auch den Aufbau der Gefäßwände betreffen. Sowohl über morphologische als auch funktionelle Aspekte der Blutversorgung sind Informationen ableitbar, wenn die räumliche und zeitliche Verteilung eines injizierten Indikators analysiert wird.

In der Kernspintomographie werden u.a. paramagnetische Kontrastmittel eingesetzt. Diese beeinflussen die signalintensitäts-bestimmenden Spin-Gitter- und Spin-Spin-Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2^{(*)}$  in jeweils unterschiedlich großen Regionen um die Kontrastmittel-Moleküle. Daraus leitet sich das Potenzial der Kontrastmittel-gestützten MRT ab, parallel Aussagen über das Kapillarbett von Geweben als auch über den Stoffaustausch zwischen Kapillaren und umgebendem Gewebe zu gewinnen. Dieses Potenzial stellt gleichzeitig eine Fehlerquelle dar, indem diese Informationen einander kontaminieren.

Die vorliegende Arbeit enthält Beiträge zur Messung und quantitativen Analyse der Aufnahme und Passage paramagnetischer Kontrastmittel in der Kernspintomographie sowie zur durch Kontrastmittel unterstützten Bildgebung. Diese werden im Kontext weiterer quantitativer Verfahren dargestellt. Hierbei wird versucht, unter Wahrung physikalischer und mathematischer Exaktheit die Verbindung zwischen methodischen Aspekten und deren klinischer Anwendbarkeit anklingen zu lassen.

### 2.1 Bedarf – Klinischer Hintergrund und messtechnische Aspekte

Im Anfangsstadium eines Tumorwachstums bis zu einer Größe von ca.  $1 \text{ mm}^3$  (entsprechend ca.  $10^6$  Zellen) können die Tumorzellen über Diffusion versorgt werden. Größere Volumina bedingen das Wachstum zusätzlicher Blutgefäße (Tumor-Neoangiogenese) [28]. Die neu entstandenen Gefäße besitzen keine glatten Muskelzellen, dafür treten Leckagen, blinde Endungen sowie arterio-venöse Shunts auf. Die irreguläre Anordnung der Endothelzellen bzw. deren stellenweise komplettes Fehlen äußern sich in einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwand.

Die Unregelmäßigkeiten der Gefäßwände können zu einer im Vergleich zu gesundem Gewebe veränderten Durchlässigkeit von Kontrastmittel führen, welche sich ggffls. in einer verstärkten  $T_1$ -bedingten Signalzunahme niederschlägt. Die veränderte Gefäßgeometrie dagegen kann die der Suszeptibilitätskontrast-basierten MR-Perfusionsmessung zugänglichen Parameter beeinflussen. Allerdings führt auch interstitiell eingelagertes KM zu Suszeptibilitäts-Inhomogenitäten.

#### 2.1.1 MR-Mammographie

##### 2.1.1.1 Kontrastmittel-Aufnahme

Kontrastmitteldynamische Messungen erfolgen in der MR-Mammographie (MRM) vorwiegend mit  $T_1$ -gewichteten Sequenzen, wobei auf Grund der höheren erreichbaren zeitlichen Auflösung FLASH-Sequenzen in 2D- und 3D-Technik angewandt werden. In vielen Fällen ergibt sich durch die Bewertung des Zeitverlaufes der KM-Aufnahme ein diagnostischer Gewinn verglichen mit der statischen Bewertung des Signalzuwachses

nach KM-Gabe [65]. Die Zeitauflösung der dynamischen Messungen wird zwischen 20 s und 90 s gewählt. Die Quantifizierung dieses Verlaufes erfolgt mit recht unterschiedlichem Aufwand: von qualitativer Klassifikation des Kurvenverlaufes [25] bis hin zu pharmakokinetischen Modellierungen (z. B. [17, 27], siehe auch Abschnitt 3.1.1). Knopp et al. [104] zeigten, dass in Analogie zur Analyse der intravasalen KM-Konzentration auch bei der geringen zeitlichen Auflösung von 25 s in der MR-Mammographie die Berücksichtigung zumindest von Parametern der arteriellen Inputfunktion (zumindest Zeitpunkt des Maximums, evtl. auch arterielle Maximalkonzentration) die diagnostische Wertigkeit verbessern kann. Müller-Schimpfle et al. [127] verglichen die Unterscheidbarkeit maligner von benignen Läsionen einerseits anhand des relativen Signalzuwachses 1 Minute nach Injektion und des Anstieges einer Geraden zwischen den Intensitäten zu den Zeitpunkten 2 Minuten p.i. und 10 Minuten p.i. und andererseits anhand pharmakologischer Parameter nach Brix [17]. Die pharmakologische Modellierung zeigte keinen klinisch verwertbaren Vorteil.

Die Therapiekontrolle bei der Behandlung des Mamma-Karzinoms stellt ebenfalls einen Anwendungsbereich der MR-Mammographie dar. Rieber et al. [145] beobachteten bei Patienten, die präoperativ eine Chemotherapie erhielten, eine Abnahme des relativen Signalzuwachses nach KM-Gabe - in Einzelfällen bis hin zu fehlender KM-Aufnahme. Dem prognostischen Wert dieser Aussage steht die Gefahr gegenüber, dass das präoperative Tumolvolumen als zu klein dargestellt wird.

Leach [115] stellt in einer Übersichtsarbeit verschiedene Studien zur Korrelation zwischen kontrastmitteldynamischen Parametern und histopathologischen Daten zusammen. Mehrfach wird hier über einen Zusammenhang zwischen der Gefäßdichte (MVD – microvessel density) und dem Signalzuwachs kurze Zeit nach Injektion berichtet. Frouge et al. [[12] in [115]] identifizierten mittels Faktoranalyse drei unabhängig voneinander aufladende Komponenten. Die schnellste KM-Aufnahme (Maximum 40 s p.i., danach schneller Abfall) assoziieren sie mit der Konzentration von Arteriolen und Reparaturprozessen innerhalb des Tumors. Die zweite Komponente (Maximum 2 min p.i., langsamerer Abfall) wird den Tumor-Kapillaren zugeschrieben. Eine dritte Komponente (Maximum 2 min p.i., kein Abfall) wird von den zitierten Autoren mit fibrotischem Gewebe assoziiert. Dagegen fanden Stomper et al. [[14] in [115]] keinen Zusammenhang zwischen Gefäßdichte einerseits und Geschwindigkeit von KM-Aufnahme oder –Auswaschung andererseits. Dies wird in Übereinstimmung zur schlechten Unterscheidbarkeit zwischen malignen Mammaläsionen und Fibroadenomen gesehen. Furuta et al. [[13] in [115]] fanden sowohl eine Korrelation zwischen Gefäßdichte und KM-Aufnahme als auch zwischen histologischem Grad der Läsion einerseits und steilstem Abschnitt der KM-Aufnahmekurve sowie Gefäßdichte andererseits. Allerdings schätzt Leach [115] diese Arbeit wegen ihrer geringen Zeitauflösung als kritisch ein.

### 2.1.1.2 Perfusion

Die je nach Patientengut recht niedrige Spezifität der Verfahren zur Mamma-Diagnostik gibt Anlass zur Suche nach weiteren, von der KM-Aufnahme der Läsion mehr oder weniger unabhängigen Parametern. Seit etwa 1997 wird die diagnostische Wertigkeit von  $T_2^+$ -basierten Perfusionmessungen untersucht (Kuhl et al. [110]). Während z. B. von Kuhl et al., Kvistad et al. [112] und auch von der Dresdener Arbeitsgruppe [146] ein diagnostischer Nutzen gefunden wurde, wird der Zugewinn an verwertbarer Information von anderen Autoren (z. B. Dannert et al [25]) eher kritisch betrachtet.