

Volker Hietschold

**Aspekte einer quantitativen
Gewebecharakterisierung mittels
Kontrastmitteldynamik
in der Kernspintomographie**



Cuvillier Verlag Göttingen

Technische Universität Dresden

Aspekte einer quantitativen Gewebecharakterisierung
mittels Kontrastmitteldynamik in der Kernspintomographie

Dr. rer. nat. Volker Hietschold

der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik der Technischen Universität
Dresden

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktoringenieur habitatus

(Dr.-Ing. habil.)

vorgelegte Habilitation

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2004

Zugl.: (TU) Dresden, Univ., Habil.-Schr., 2004

ISBN 3-86537-104-3

Diese Veröffentlichung stimmt mit der Habilitationsschrift

“Aspekte einer quantitativen Gewebecharakterisierung mittels Kontrastmitteldynamik in der Kernspintomographie“

vorgelegt von Dr. rer. nat. Volker Hietschold
an der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik
der Technischen Universität Dresden
überein.

Vorsitzender der
Habitationskommission: Prof. Dr-Ing. habil. Adolf Finger

Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Dipl.-Ing. Rüdiger Poll
Prof. (i.R.) Dr. med. habil. Heinrich Platzbecker
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfhard Semmler

Probevorlesung: 19. April 2004

⊕ CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2004
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2004

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-104-3

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Zielstellung	4
2.1	Bedarf – Klinischer Hintergrund und messtechnische Aspekte	4
2.1.1	MR-Mammographie	4
2.1.1.1	Kontrastmittel-Aufnahme	4
2.1.1.2	Perfusion	5
2.1.2	Hirnläsionen	6
2.1.2.1	Infarkt	6
2.1.2.2	Tumoren und Metastasen	9
2.1.3	Pharyngeale Tumoren	9
2.1.4	Zusammenfassung	10
2.2	Stand der Technik und methodische Grundlagen	10
2.2.1	Prinzip der kernspintomographischen Bildgebung	10
2.2.2	Einige grundlegende Sequenztechniken (Auswahl)	16
2.2.2.1	Spinecho-Sequenz	21
2.2.2.2	Gradientenecho-Sequenz	22
2.2.2.3	Inversion Recovery	25
2.2.2.4	Das Turbo-Prinzip	26
2.2.2.5	Echo Planar Imaging (EPI)	27
2.2.2.6	Präparation	29
2.2.3	Gerätetechnik für die MR-Tomographie	30
2.2.4	Physikalische Effekte bei Anwendung paramagnetischer Kontrastmittel	33
2.2.4.1	Eigenschaften der Kontrastmittel	33
2.2.4.2	Aufnahme eines paramagnetischen Kontrastmittels (statisch)	36
2.2.4.3	Aufnahme eines paramagnetischen Kontrastmittels (dynamisch)	37
2.2.4.4	Passage eines paramagnetischen Kontrastmittels	40
2.2.4.5	Verbleib eines paramagnetischen Kontrastmittels im Gefäßbett	42
2.2.5	Andere MR-tomographische Kontrastmittel	42
2.2.5.1	Klassifikation nach Verteilungsverhalten im Körper	42
2.2.5.2	Körpereigene Substanzen als Kontrastmittel	43
2.2.6	Andere physikalische Parameter zur Gewebecharakterisierung	45
2.2.6.1	Relaxometrie	45
2.2.6.2	Diffusion	49
2.2.6.3	Volumetrie	51
2.3	Gerätetechnische Präzisierung der Aufgabenstellung	54
3	Messung kontrastmitteldynamischer Parameter	59
3.1	Modellierung der Signalverläufe	59
3.1.1	Kontrastmittelaufnahme	59
3.1.2	Indikator-Verdünnungs-Theorie	62
3.1.3	Modelle für die Zeitabhängigkeit der intravasalen KM-Konzentration	65
3.2	Entkopplung einander überlagernder Effekte	66
3.2.1	Trennung von Aufnahme- und Passage-Effekten durch Einsatz intravasaler Kontrastmittel	66
3.2.2	Entkopplung über Modellannahmen	67
3.2.3	Vorinjektion von Kontrastmittel	69
3.2.4	Zusammenfassung	70

4	Material und Methoden	71
4.1	Patienten	71
4.2	Benutzte Geräte und Sequenzen	71
4.3	Messmethoden	72
4.4	Auswerte-Werkzeuge	74
5	Ergebnisse	75
5.1	Mathematische Entkopplung der T_1 - und T_2^* -Verkürzung nach Doppelecho-Messung für gefäßwand-gängige Kontrastmittel	75
5.2	Empirische Trennung von perfusions- und KM-Aufnahme-bedingter T_2^* -Verkürzung	76
5.2.1	Methode	78
5.2.2	Ergebnisse	80
5.2.3	Diskussion	83
5.3	MR-Mammographie	83
5.3.1	MR-Mammographie bei 0.5 Tesla und Übertragung statistischen Wissens zwischen unterschiedlichen Messbedingungen	84
5.3.2	Modell-Entwicklung und Spezifitäten von Modellparametern der dynamischen Kernspin-Mammographie	86
5.4	Hirntumoren und -metastasen	90
5.5	Pharyngeale Tumoren	91
5.5.1	Auswerte-Strategie für die MR-Daten	92
5.5.2	Ergebnisse	95
5.5.3	Diskussion	103
5.6	Darstellung von Blutgefäßen – Koronarangiographie	105
5.6.1	Ausgangssituation	105
5.6.2	Optimierung der Messmethode	106
5.6.3	Ergebnisse	109
5.6.3.1	Optimierung des Flipwinkels	109
5.6.3.2	Simulationen	110
5.6.3.3	Messungen	113
5.6.4	Diskussion	115

6 Fehlerbetrachtungen	116
6.1 Fehlerfortpflanzung	116
6.2 Intravasale Kontrastmittel-Konzentration	116
6.3 Arterielle Inputfunktion	117
6.4 Schätzung niedriger Signalintensitäten	121
6.5 Funktionelle Bilder	123
6.6 Diskussion	128
7 Diskussion und gerätetechnische Schlussfolgerungen	130
7.1 Globale Einschätzung	130
7.2 Spezielle Aspekte	130
7.2.1 Kontrastmittelaufnahme	130
7.2.2 Perfusion	131
7.2.3 Bildgebung	132
8 Ausblick	134
8.1 Einige Charakteristika der bisherigen Entwicklung der bildgebenden medizinischen Diagnostik	134
8.2 Zukünftige Entwicklung: Versuch einer Prognose:	136
Anhang	138
Literaturverzeichnis	138
Verzeichnis der verwendeten Symbole	154
Verzeichnis der verwendeten Begriffe und Abkürzungen	156

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 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.

Das messtechnische Vorgehen besteht in der Regel darin, innerhalb einer diagnostischen Sitzung zunächst nach einer Bolus-Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels mittels T_1 -gewichteter dynamischer Messung der gesamten Mamma(e) die Morphologie, das Zeitverhalten der Kontrastmittel-Aufnahme sowie ggfls. Multizentrität zu analysieren und ca. 10 bis 20 Minuten nach dieser Injektion während einer zweiten Injektion den first pass des KM-Bolus mittels T_2^* -gewichteter Messung aufzunehmen.

Eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der Gruppen könnte in der Beeinflussung des maximalen relativen Signalverlustes während der Boluspassage durch die gleichzeitig auftretende T_1 -Verkürzung liegen. Wenn man die prozentuale Wichtung einer Sequenz nach einem Parameter einer Idee von Elster et al. [33] folgend als Verhältnis des partiellen Differentialquotienten der Signalintensität nach diesem Parameter zur Summe der partiellen Differentialquotienten nach T_R , T_E und ψ formuliert und die Signalintensitäten aller benutzten Sequenzen als Gleichung (15) folgend annimmt, ergeben sich für die zitierten Arbeiten Wichtungen gemäß Tabelle 1:

Quelle	ζ	T_E	T_R	T_1 -Wichtung	T_2^* -Wichtung
Kuhl et al. [110]	10°	35 ms	50 ms	10 %	48 %
Kvistad et al. [112]	10°	35 ms	54 ms	9 %	48 %
Dannert et al [25]	20°	36 ms	24 ms	25 %	40 %

Tabelle 1: Wichtungen von Sequenzen, die bei Perfusionsmessungen im Rahmen der MR-Mammographie eingesetzt wurden

Damit ist die von Dannert benutzte Sequenz doppelt so stark T_1 -gewichtet wie die von Kvistad eingesetzte. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass bei gleicher Feldstärke und KM-Dosis Kvistad prinzipiell maximale relative Signalverluste > 0 % fand, während von Dannert bei 11 von 23 Messungen kein Signalverlust beobachtet wurde.

2.1.2 Hirnläsionen

2.1.2.1 Infarkt

Für kontrastmitteldynamische Untersuchungen mittels MRT herrschen im Hirn besonders günstige Bedingungen. In den Kapillaren von intaktem Hirnparenchym bilden die Endothelzellen über „tight-junction-Proteine“ eine praktisch lückenlose Auskleidung des Gefäßlumens. Diese Transportbarriere dient der Aufrechterhaltung eines konstanten chemischen Milieus im Gehirn. In Kapillaren anderer Gewebe wird durch lockerere Verbände der Endothelzellen ein intensiver Stoffaustausch zwischen dem Blutkreislauf und dem jeweiligen Organ ermöglicht. Die Konsequenz dieser Blut-Hirn-Schranke für die MR-tomographische Bildgebung mit Kontrastmittel ist, dass dieses praktisch nicht in das Parenchym übertritt. Damit beschränkt sich die Signalveränderung nach Bolus-Injektion eines prinzipiell gefäßwandgängigen Kontrastmittels auf die Relaxationszeit-Verkürzungen, die durch die (zeitabhängige)

KM-Konzentration im Blut erklärt werden können. Insbesondere bedeutet das, dass Perfusions Einschränkungen beim frischen Hirninfarkt durch die susceptibilitäts-inhomogenitäts-bedingten Signalabsenkungen der Messung mit Kontrastmitteln wie Gd-DTPA zugänglich sind. Von einer intakten Blut-Hirn-Schranke kann in den 8 Stunden, meist sogar innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eintritt der Ischämie ausgegangen werden [32]. Es sind für diese klinische Fragestellung somit Messstrategien einsetzbar, die die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 als konstant annehmen. Als minimale Zeitaufösung werden von Heiland et al. [61] mit Bezug auf Simulationen von Benner et al. [10] 1,5 Sekunden gefordert, wenn der Fehler der Parameter, die aus der Kurvenanpassung einer Gamma-Variate-Funktion bestimmt werden, unter 10 % bleiben soll. Mit EPI-Sequenzen kann unter Gewährleistung einer hinreichend guten Zeitaufösung von wenigen Sekunden das gesamte Hirn kontrastmitteldynamisch untersucht werden. Die Darstellung des Perfusions-Defizits als Reduktion der Amplitude der Spin-Spin-Relaxationsrate $\div R_2$ mit EPI wurde z. B. von Kucharczyk et al. [109] über den zeitweiligen Verschluss der mittleren Hirnarterie (A. cerebri media) im Tierversuch nachgewiesen (Abbildung 1).

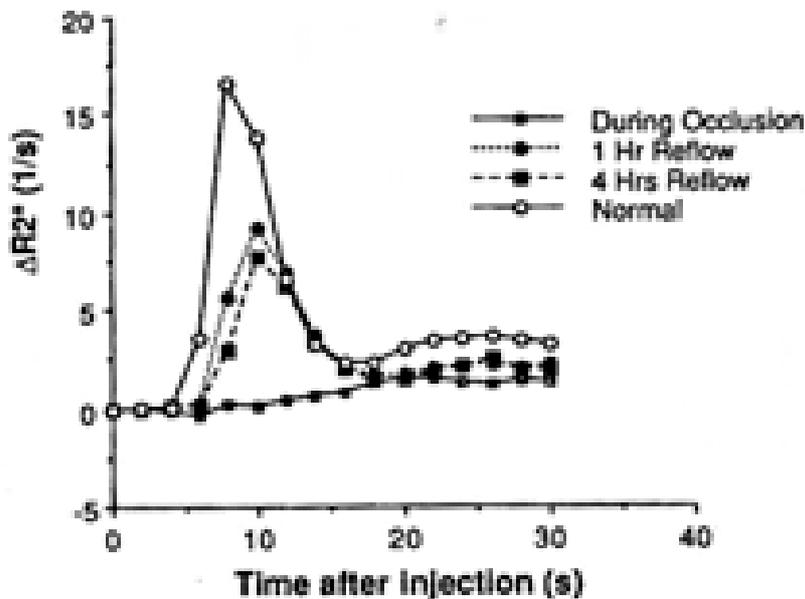


Abbildung 1: Passage eines KM-Bolus durch den parietalen Kortex im Katzenhirn. \circ Ausgangszustand; \square während Verschluss der mittleren Hirnarterie; $-\cdot- 1 Stunde nach Wiederherstellung des Flusses; $\cdot\cdot\cdot$ 4 Stunden nach Wiederherstellung des Flusses (aus [109]).$

In einer Arbeit von Emerson et al. [35] wurde eine Korrelation zwischen maximaler Änderung von R_2^* und dem mittels Xenon-Inhalation und SPECT bestimmten relativen zerebralen Blutfluss (rCBF) nachgewiesen. Es konnte – bei insgesamt 49 Patienten – ein zumindest im Mittel bezogen auf die Kontrollgruppe verringertes $\div R_2$ bei vaskulären Erkrankungen und Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden. Die Messungen erfolgten hier mit einer GRASS-Sequenz (Gradient Acquisition in Steady State), also einer Gradientenecho-Sequenz, bei der über Rephasierungen der Frequenz- und Phasencodierung in der Transversalebene ebenfalls ein stationärer Zustand der Magnetisierung erreicht wird, der bei kurzem T_R für Gewebe mit langer T_2 einen zusätzlichen Signalbeitrag (verglichen zu FLASH) liefert.

Reith et al. [142] zeigten mit einer auf eine Schicht beschränkten FLASH-Sequenz, dass sowohl bei chronischen zerebrovaskulären Erkrankungen als auch bei akuter Ischämie die Mean Transit Time und das relative regionale Blutvolumen erhöht sind – letzteres durch die Gefäßerweiterung, mit der die Minderversorgung des betroffenen Areals kompensiert werden soll.

Lythgoe et al. [119] zeigten bei Patienten mit einseitiger Stenose der Arteria carotis eine signifikante Korrelation zwischen dem Verhältnis der Mean Transit Time (MTT) im Hirnparenchym der betroffenen Region und der Gegenseite einerseits und dem Stenosegrad andererseits (Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0,416$). Die Korrelation zwischen dem entsprechenden Verhältnis der ersten Momente der $\ast R_2(t)$ -Kurven (entspricht der MTT unter der Annahme einer deltafunktionsförmigen AIF) und dem Stenosegrad war deutlich geringer ($r^2 = 0,226$).

Klose et al. [102] zeigten mit einer EPI-Sequenz, deren zeitliche Auflösung durch Beschränkung auf drei Schichten auf 0,67 Sekunden eingestellt worden war in Übereinstimmung mit anderen Quellen, dass die sensitivsten Parameter für den Nachweis einer Durchblutungsstörung im Hirn die Parameter sind, die die Dauer der Boluspassage beschreiben (Zeitpunkt des maximalen relativen Signalverlustes, MTT). Weiterhin zeigten sie die hohe Korrelation von maximalem relativen Signalverlust, regionalem zerebralem Blutvolumen (rCBV) und ~fluss (rCBF) (Abbildung 2).

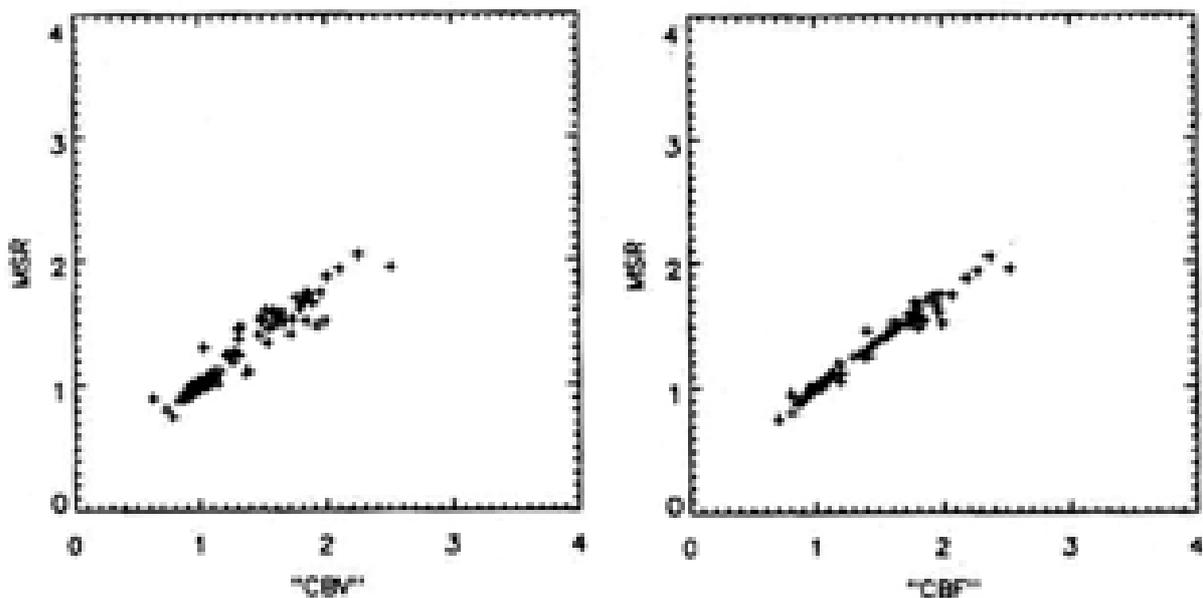


Abbildung 2: Korrelation zwischen dem maximalen relativen Signalverlust (max. rel. Signalreduktion – MSR) einerseits und berechnetem zerebralem Blutvolumen (CBV) und ~fluss (CBF) (aus [102])

Auf die Entfaltung von der arteriellen Inputfunktion verzichteten Klose et al., da die kurzzeitig sehr hohe KM-Konzentration in den großen Arterien bei EPI-Sequenzen zu einer zeitabhängigen Orts-Fehlcodierung führt (vgl. auch unsere Messungen in Abschnitt 6.3).

Ein über die Erfassung eines status quo hinausgehender Ansatz wird von Gückel et al. [50] beschrieben. rCBV und rCBF werden hier jeweils vor und nach Stimulation mit Acetazolamid bestimmt. Bei 8 von 10 Patienten konnte über den reduzierten Zuwachs des rCBF nach Stimulation auf eine eingeschränkte zerebrovaskuläre Reservekapazität in der betroffenen Region geschlossen werden. Allerdings unterliegen die Zuwächse in nicht betroffenen Arealen einer beträchtlichen und, wie die Autoren vermuten, nicht nur messtechnisch begründeten Schwankung.

Die auf der Indikator-Verdünnungs-Theorie basierende Berechnung von Absolutwerten für rCBV und rCBF [142, 50], je nach Interpretation auch der MTT ist prinzipiell an die Bestimmung der arteriellen Inputfunktion gebunden. Es muss jedoch bedacht werden, ob dieser Übergang zu physiologischen, also geräte- und sequenz-unabhängigen Werten angesichts der damit verbundenen zusätzlichen systematischen (vgl. [102, 16, 180]) und zufälligen Fehler mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Simonsen et al. [161] halten (zumindest bezüglich ihrer Tierversuche an Yorkshire-Schweinen) wegen des Partialvolumen-Effektes bei der Bestimmung der AIF deren Kurvenverlauf, nicht aber deren Amplitude für verwertbar und benutzen für eine Normierung von CBF und CBV die injizierten Kontrastmittelmengen.

2.1.2.2 Tumoren und Metastasen

Im Gegensatz zur Situation bei frischen Durchblutungsstörungen kann bei Tumoren und Metastasen in der Regel nicht von einer intakten Blut-Hirn-Schranke ausgegangen werden, da im Rahmen der Gefäßneubildung beim Tumorwachstum die lückenlose Auskleidung des Lumens durch Endothelzellen nicht gewährleistet ist. Damit ist die Voraussetzung einer näherungsweise konstanten T_1 -Relaxationszeit über den Zeitraum der Boluspassage im Allgemeinen nicht erfüllt. Ausnahmen können z. B. bei langsam und infiltrativ wachsenden Hirntumoren wie z. B. niedriggradigen Astrozytomen auftreten (Wenz et al. [182]). Diese Autoren fanden keinen schlüssigen Zusammenhang zwischen den Perfusionsmessungen vor, während und nach Strahlentherapie von niedriggradigen Astrozytomen einerseits und der Prognose der Patienten andererseits. Obwohl Zellproliferation und Angiogenese in engem Zusammenhang zueinander stehen, wird das Schicksal der Patienten durch die die Therapie überlebenden entarteten Zellen bestimmt, die den Perfusionseffekt nicht unmittelbar beeinflussen.

2.1.3 Pharyngeale Tumoren

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich etwa 7700 Männer und 2300 Frauen an bösartigen Neubildungen von Mundhöhle und Rachen (ICD 140-149). Das entspricht einem Anteil von 5% aller bösartigen Neubildungen bei Männern und von 1% bei Frauen. Die Behandlung dieser Tumoren erfolgt je nach Stadium mittels chirurgischer, chemo- oder radiotherapeutischer Maßnahmen bzw. Kombinationen verschiedener Therapien. Für die Optimierung der Lebensqualität der Patienten ist u.a. eine frühzeitige Bewertung der Wirksamkeit belastender therapeutischer Maßnahmen wichtig. Da die Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes eine bestimmende Größe für die Therapierbarkeit mittels Strahlentherapie darstellt [55, 45], ist eine Korrelation zwischen Oxygenierungs-Parametern und Therapieresponse zu erwarten. Zur Beschreibung der Oxygenierung sind mittels Kernspintomographie Perfusionsparameter zugänglich. Deren diagnostische und prognostische Relevanz gilt es zu bewerten.

2.1.4 Zusammenfassung

Kontrastmittel-dynamische Untersuchungen mittels Kernspintomographie erscheinen sowohl vom physiologischen Hintergrund als auch von der Vielzahl der in der Literatur dokumentierten methodischen Untersuchungen bzw. Anwendungen her relevant für die Diagnostik und das Therapie-Monitoring sowohl vaskulärer als auch neoplastischer Veränderungen in verschiedenen Körperregionen. Sowohl vom gerätetechnischen als auch vom klinischen Standpunkt her ist es erforderlich, aus den Zeitverläufen von unter verschiedenen Messbedingungen ableitbaren Veränderungen kernspintomographischer Signale auf die räumliche und zeitliche Verteilung von Kontrastmittel in verschiedenen Gewebs-Kompartimenten zu schließen und daraus hinreichend zuverlässige Aussagen über physiologisch bedeutsame Eigenschaften der Gewebe abzuleiten. Hierfür ist die Analyse von Beziehungen messtechnisch zugänglicher Parameter untereinander sowie zu physiologischen Parametern erforderlich. Aus einer solchen Analyse sich ergebende Algorithmen zur Datengewinnung bzw. -nachverarbeitung müssen bezüglich ihres Einflusses auf systematische und zufällige Fehler des Ergebnisses bewertet werden. Aus Sicht des Autors ist es hierbei notwendig, auch das Verhältnis von methodischem Mehraufwand für die Verbesserung der methodischen Exaktheit kontrastmittel-dynamischer Parameter zum Zugewinn an klinisch verwertbarer Information zu bestimmen und im Sinne einer Empfehlung für die Anwendung und Interpretation kontrastmittel-dynamischer MR-Untersuchungen in der klinische Routine zu interpretieren.

2.2 Stand der Technik und methodische Grundlagen

2.2.1 Prinzip der kernspintomographischen Bildgebung

Die Grundlagen der kernspintomographischen Bildgebung mit Standard- (Spinecho, Gradientenecho) und schnellen Sequenzen (Turbo-Spinecho, Turbo-Gradientenecho, Echo Planar Imaging) sind in der Literatur ausführlich beschrieben (z. B. [175, 118, 131, 81, 176, 91, 51, 41, 52]).

Die physikalische Basis der magnetischen Kernresonanz (NMR = Nuclear Magnetic Resonance) ist das magnetische Moment, welches an die Eigenschaft des Spins gekoppelt ist (Spinquantenzahl $I \neq 0$). Die Spinquantenzahl lässt sich aus der Anzahl von Protonen p und Neutronen n ableiten: Insbesondere gelten folgende Regeln:

p gerade, n gerade	(gg-Kern):	$I = 0$
p gerade, n ungerade	(gu-Kern)	I ist ungeradzahliges Vielfaches von $\frac{1}{2}$
p ungerade, n ungerade	(uu-Kern)	I ist ganzzahliges Vielfaches von 1
p ungerade, n gerade	(ug-Kern)	I ist ungeradzahliges Vielfaches von $\frac{1}{2}$

Für die magnetische Quantenzahl m_I existieren $2 * I + 1$ verschiedene Werte $m_I = I, I-1, I-2, \dots -I$. Das magnetische Moment μ_z (in z-Richtung – siehe unten) des Kerns ergibt sich dann aus der magnetischen Quantenzahl m_I , dem gyromagnetischen Verhältnis ν und dem Planckschen Wirkungsquantum h zu (Gleichung (1))

$$\sigma_z \mid \nu * N * m_I \quad (1)$$

Teilchen mit Spin lassen sich makroskopisch also als „kleine Magnete“ veranschaulichen. Die Spinzustände stellen sich in diesem Modell als unterschiedliche