

3 Grundlagen und Literaturübersicht

3.1 Angiographie

3.1.1 Historie

Die Geschichte und Entwicklung der Angiographie und der Kontrastmittel sind eng miteinander verknüpft und finden ihren Ursprung mit der Entdeckung der "X-Strahlen" durch Röntgen am 8. November 1895 (Abrams, 1983). Kurz darauf, im Frühjahr 1896, experimentierte Becher (1896) mit röntgendichten Bleisubstanzen zur Darstellung des Gastrointestinaltraktes an getöteten Meerschweinchen. Als es Cannon 1896 gelang, die Peristaltik an einer lebenden Katze durch *bismuth subnitrate* als röntgendichtes Medium zu verfolgen und genau zu beschreiben (Cannon, 1898), war der Meilenstein für die Entwicklung der Röntgenkontrastmittel als diagnostisches Hilfsmittel gelegt. Die Geburtsstunde der Angiographie liegt im selben Jahr, als Haschek und Lindenthal eine Methode zur Gefäßdarstellung veröffentlichten, indem sie die sogenannte Teichmannsche Masse, eine Mischung aus Zinnober, Wismut und Kreide (Beck, 1993) in die Blutbahn einer amputierten Hand injizierten und als Röntgenogramm festhielten (Haschek und Lindenthal, 1896). Kassabian veröffentlichte 1907 ein 60 Seiten umfassendes Lehrbuch thorakaler und abdominaler Erkrankungen mit einer beachtenswert genauen Beschreibung und Vorgehensweise zur Darstellung der Blutgefäße (Kassabian, 1907). 1910 beobachteten Franck und Alwens bei Hunden und Kaninchen die Passage einer in große Venen injizierten Wismut-Öl-Suspension, die sie am Durchleuchtungsschirm über das Herz bis in die Lunge verfolgen konnten (Franck und Alwens, 1910). Den nächsten großen Erfolg konnten 1922 Sicard und Forestier für sich verbuchen, als ihre Forschungsarbeit über die Darstellung des Bronchialbaumes und des spinalen Subarachnoidalraumes in der Darstellung des kardiovaskulären Systems gipfelte. Sie verfolgten bei Hunden in die Vena iliaca injiziertes jodhaltiges Öl, später Lipiodol genannt, als Tropfen, die mit zunehmender Geschwindigkeit auf das Herz zu transportiert wurden, um dann durch die Ventrikelkontraktion zerkleinert und versprengt in die Pulmonalarterie, bis hin in die kleinen Lungengefäße zu gelangen. Dieses Experiment wiederholten sie an menschlichen Individuen, die bis auf Husten bei Einschwemmen der Öltropfen in die Lungen, keine weiteren Erkrankungssymptome

aufwiesen (Sicard und Forestier, 1923, Abrams, 1983).

Die Angiographie entwickelte sich in verschiedene Richtungen weiter. Über die bisherig durchgeführte Venographie, mit dem Nachteil der starken Kontrastmittel-Verdünnung bei der Herz-Lungenpassage und im Gefäßsystem, zu der invasiv aufwendigeren Arteriographie in all ihren Variationen, bis hin zur 1953 von Seldinger entwickelten selektiven Kathetertechnik, die heute als routiniertes Standardverfahren eingesetzt wird (Johnsrude und Jackson, 1979; Rosen und Noshier, 1991; Gross-Fengels und Neufang, 1992; Beck, 1993), mit der es erstmals möglich wurde, Kontrastmittel in Gefäße zu injizieren, die vom femoralen Punktionsort entfernt lagen (Hagen, 1997).

Rasche Fortschritte in der Mikroelektronik, Entwicklung und Vervollkommung hochauflösender Röntgenbilder und Fernsehsysteme erlaubten Ende der 70er Jahre die ersten verwertbaren digitalen Subtraktionsbilder (s.S 13).

Außer den klassischen röntgenologischen Methoden der arteriellen und venösen Angiographie stehen heute weitere, zahlreiche Verfahren zur bildlichen Darstellung der Blutgefäße zur Verfügung (Gross-Fengels und Neufang, 1992). Hier sind besonders die nicht invasiven Verfahren wie z.B. die Sonographie und MRT von Interesse, die aufgrund ihrer von der Röntgentechnik differierender physikalisch-technischer Funktionsweise und Bildgebung andere Kontrastmittel benötigen. Die Neuentwicklung, bzw. die Optimierung dieser Kontrastmittel, insbesondere auf dem noch relativ jungen Gebiet der MRT, stellt zur Zeit das Ziel zahlreicher Forschungsgruppen dar.

3.1.2 Angiographie in der Humanmedizin

3.1.2.1 Klassisch-invasive Angiographie

Die klassische Definition der Angiographie ist die röntgenologische Darstellung der Gefäße mittels eines Kontrastmittels. Der Zugang zu diesem Gefäß kann durch direkte, perkutane Punktion des zur Darstellung erwünschten Gefäßes erfolgen, oder aber selektiv durchgeführt werden, indem das Kontrastmittel durch einen Katheter injiziert wird, so daß ein vom

Punktionsort entferntes Gefäß dargestellt werden kann.

Je nach Art des Gefäßes, in welches das Kontrastmittel gegeben wird, spricht man von Venographie oder Phlebographie, Arteriographie und Lymphographie.

Ziel der Angiographie ist, angeborene oder vielfältig erworbene pathologische Veränderungen der Gefäße bezüglich ihrer morphologischen Struktur und der rheologischen Eigenschaften des durchströmenden Blutes zu charakterisieren und zu beurteilen. Beispiele spezieller pathologischer Veränderungen, die mittels Angiographie darstellbar sind, sind Gefäßwandschwächen oder -veränderungen wie Aneurysmen und Dissektionen, arteriovenöse Fisteln, mehrheitlich durch Atherosklerose verursachte degenerative chronische Obstruktion, akuter arterieller Gefäßverschluß wie Thrombose und Embolie, entzündliche Gefäßerkrankungen usw. (Gross-Fengels und Neufang, 1992). Weiterhin wird die Angiographie als Entscheidungshilfe bei der Auswahl von therapeutischen oder prophylaktischen Maßnahmen vor einem Eingriff an Gefäßen herangezogen, da je nach traumatischen, embolischen oder dilatierenden Veränderungen unterschiedliche Behandlungen angestrebt werden. Eine weitere Indikation ist die Kontrolle vor, während und nach einer therapeutischen Gefäßintervention (Schoop, 1988).

Um den Zugang zu einem Gefäß zu erhalten und in dieses Kontrastmittel zur Angiographie zu injizieren, gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Die Direktpunktion

Die einfachste Kontrastmittel-Applikation ist die Direktpunktion der Arterie oder Vene, deren Strombahn dargestellt werden soll. Hierzu wird die Punktionskanüle perkutan in das Gefäßlumen vorgeschoben und das Kontrastmittel entweder manuell oder mit einem Injektor eingebracht. Bei tiefer liegenden Gefäßen ist eine örtliche Betäubung erforderlich, der Durchmesser der Punktionskanüle richtet sich nach dem des Gefäßes, der benötigten Kontrastmittel-Dosis und der Flußrate. Durch die Direktpunktion sind allerdings viele Gefäßregionen nicht erreich- oder ausreichend darstellbar.

2. Die indirekte Katheter-Angiographie

Die zweite Möglichkeit ist die indirekte Katheter-Angiographie. Hierbei wird ein leicht zugänglicher und risikoarmer Zugang gewählt. Das Kontrastmittel wird über diesen, mittels eines eingeführten Katheters, an die diagnostisch relevante Stelle des zu untersuchenden Gefäßes gebracht. Durch entsprechende Wahl des Katheters sind heute praktisch alle Gefäßbereiche und Organe darstellbar (Georgi, 1985). Man spricht hier auch von selektiver Angiographie. Die Einführung des Katheters erfolgt üblicherweise in der Seldinger-Technik, wahlweise mit oder ohne Schleuse. Hierzu wird durch die am Zugangsort bereits im Gefäßlumen liegende Punktionskanüle ein aus einer Drahtspirale mit weicher, flexibler Spitze bestehender Führungsdraht eingeführt und vorgeschoben. Der richtige Sitz wird in der Durchleuchtung überprüft. Daraufhin wird die Punktionskanüle entfernt und über den Führungsdraht der Katheter bis zur gewünschten Position vorgeführt. Schließlich wird der Führungsdraht gezogen (Johnsrude und Jackson, 1979; Georgi, 1985; Rosen und Noshier, 1991; Gross-Fengels und Neufang, 1992). Beim Einsatz einer Schleuse wird diese mitsamt einem Dilatator nach gezogener Punktionskanüle über den liegenden Draht im Gefäß vorgeschoben. Anschließend werden Führungsdraht und Dilatator gezogen, dann der Katheter eingeführt. Bei Verwendung einer Schleuse kann der Katheter leichter gewechselt werden ohne daß die Gefäßwand zusätzlich verletzt wird und das entsprechende Gefäß zwischenzeitlich komprimiert werden muß (Georgi, 1985; Mathey und Schofer, 1996). Somit ist die Untersuchung auch für den Patienten mit geringeren Beschwerden verbunden. Beim Handling ist hier jedoch ein schwereres Instrumentarium in Kauf zu nehmen, welches schwieriger einzuführen ist und in der Gefäßwand ein größeres Loch hinterläßt. Hierdurch verlängert sich die Kompressionszeit nach Abschluß der Untersuchung.

Die Art der Kontrastmittel-Applikation, -Menge und -Injektionsgeschwindigkeit sowie die Wahl des punktierten Gefäßes sind in erster Linie von der diagnostischen Zielstellung abhängig. Je nach erwünschter Gefäßdarstellung muß zwischen intraarteriellen und intravenösen Zugängen gewählt werden. So stehen für die i.v. Katheterisation Indikationen wie z.B. Charakterisierung primär venöser Erkrankungen, Darstellung der rechten Herzhälfte und der Pulmonalarterie, retrograde Injektion in Organvenen bei vermuteter Erkrankung etc. (Johnsrude und Jackson, 1979). Die i.v. Angiographie ist jedoch nicht zur Beantwortung aller

Fragestellungen geeignet. Es muß beachtet werden, daß verschiedene physiologische Faktoren wie z.B. Herzzeitvolumen, respiratorische und renale Suffizienz die Qualität der Aufnahme beeinflussen, ebenso wie die starke Verdünnung des Kontrastmittels bei der Herz-Lungenpassage, so daß nur größere Gefäße und gröbere Details ausreichend dargestellt werden. So können oft nur Übersichtsangiogramme gewonnen werden, die aufgrund der vielfachen Gefäßüberlagerungen nur bedingt aussagekräftig sind.

Die i.a. Kontrastmittel-Applikation, die in erster Linie über die Femoralarterie erfolgt, wird z.B. zur Darstellung der unteren Extremitäten, der Brust- und Bauchorta mit ihren zahlreichen Abgängen und der Koronararterien eingesetzt (Johnsrude und Jackson, 1979). Im Zusammenhang mit der selektiven Kathetertechnik und der Digitalen Subtraktionsangiographie (siehe dort) kann eine Kontrastmittel-Ersparnis von 50-80% ermöglicht werden. Dies bringt wiederum eine Verringerung des Katheterdurchmessers mit sich (Gross-Fengels und Neufang, 1992). Eine typische Kontrastmittel-unterstützte Röntgenuntersuchung erfordert bei einem 75 kg schweren Menschen zwischen 100-150 ml Kontrastmittel, wobei die Dosis zwischen 300-600 mg Jod/kg Körpermasse (KM) beträgt. Bezüglich der jeweiligen Indikationsstellungen sind umfangreiche Informationen in der Fachliteratur nachschlagbar.

- Nebenwirkungen und Komplikationen

Unter Nebenwirkungen verstehen sich meist kurz andauernde, nicht bedrohliche Störungen des physiologischen Milieus, aber auch Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades. Der Begriff der Komplikation wird dagegen bei eher länger anhaltenden und bedrohlichen Reaktionen verwendet (Elke, 1992). Die klassische Katheter-Angiographie ist durch ihre Invasivität gekennzeichnet. Auch unter Berücksichtigung technologischer Fortschritte wie optimierte Kontrastmittel, minimiertes Instrumentarium, Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) mit hoher Matrix, muß mit therapiepflichtigen Komplikationen oder auch Nebenwirkungen der Röntgen-Kontrastmittel gerechnet werden (Hagen, 1997). Diese Risiken und Komplikationen der angiographischen Untersuchung stellen eine hohe Anforderung an die Indikationsstellung, Aufklärung des Patienten, Durchführung der Untersuchung und Nachsorge (Gross-Fengels und Neufang, 1992). Diese sind abhängig von der Erfahrung des

Untersuchers und der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung (Mathey und Schofer, 1996).

Allgemein sind Zwischenfälle der Arteriographie häufiger und folgenschwerer als die der Venographie. So wird z.B. die Inzidenz von Komplikationen bei arterieller DSA mit 9,4% angegeben, wobei hier die lokalen Komplikationen überwiegen (Gross-Fengels und Neufang, 1992). Bei der venösen DSA, bei der mit bis zu 5,1% der Fälle mit Schwierigkeiten gerechnet werden muß, stehen die systemischen Komplikationen an vorderer Stelle.

Man kann zwischen Komplikationen am Punktionsort, durch die Verwendung eines Katheters und durch das Kontrastmittel selbst unterscheiden.

1. Lokale Komplikationen am Beispiel des arteriellen Zuganges

a) Am Punktionsort

Die Komplikationsrate ist vom Punktionsort abhängig. So ergeben sich für die unterschiedlichen Zugänge verschiedene Häufigkeiten. Die transfemorale Angiographie zieht in 1,75%, die translumbale in 2,89% und die transaxilläre in 3,29% der Fälle Komplikationen nach sich. Am häufigsten sind hierbei Nachblutungen und lokale Hämatome zu nennen. Weiterhin zu erwähnen ist die gefürchtete arterielle Thrombose und bei unsachgemäßer Durchführung die arteriovenöse Fistel und Dissektion der Gefäß- insbesondere der Aortenwand.

b) Katheter

Beim Einführen des Katheters in das Gefäß kann es trotz weichen Endes zu mechanischer Schädigung der Gefäßintima kommen, bis hin zur Gefäßwandperforation, die besonders bei Aneurysmen gefürchtet ist. Weiterhin muß mit Embolisation von Thromben gerechnet werden, die einerseits am Katheter entstehen und durch Katheterspülung losgerissen werden können, oder andererseits von losgelösten Plaques arteriosklerotisch veränderter Gefäßwände

verursacht werden (Georgi, 1985; Gross-Fengels und Neufang, 1992).

2. Systemische Komplikationen

Die systemischen Reaktionen werden vorwiegend durch die Kontrastmittel ausgelöst. Es können jedoch auch vagale Reaktionen zum einen durch Schmerz bei Dehnung der Gefäßintima bei Kontrastmittel-Injektion, zum anderen aber auch durch Angst hervorgerufen werden (Mathey und Schofer, 1996). Diese vasovagalen Reflexe und die psychischen Einflüsse dürfen nicht unberücksichtigt bleiben (Elke, 1992). Durch den überwiegenden Einsatz von nichtionischen Kontrastmitteln, im Gegensatz zu früher verwendeten ionischen Kontrastmitteln, sind die Nebenwirkungen der Röntgen-Kontrastmittel zurückgegangen (Elke, 1992; Gross-Fengels und Neufang, 1992; Hagen, 1997).

Elke (Elke, 1992) führt chemotoxische Reaktionen, echte Allergien, anaphylaktoide Reaktionen und psychogene, zentralnervöse sowie vasovagale Wirkungen als mutmaßliche Ursachen der Nebenwirkungen auf.

Pharmakologisch sind die Nebenwirkungen in dosisabhängige Reaktionen, wie z.B. Hitzegefühl und Hautrötung, und dosisunabhängige Reaktionen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Urtikaria zu unterteilen, wobei die dosisunabhängigen anaphylaktoiden Reaktionen das Hauptproblem der Kontrastmittel sind. Die Symptomatik der akuten Allgemeinreaktion läßt sich in fünf Hauptgruppen einteilen:

- Haut und Schleimhaut, z.B. Erythem, Urticaria, Ödeme
- Herz-Kreislaufsystem, z.B. Tachy- oder Bradycardie, Blutdruckschwankungen, Schock, pektanginöse Beschwerden etc.
- Respiratorisches System, z.B. Tachy-, Hyper-, Dyspnoe, Bronchospasmus, Glottis-, Lungenödem etc.
- Vegetatives Nervensystem, z.B. Nausea, Erbrechen, Hitze-, Kältegefühl, Schweißausbruch etc.
- Zentrales Nervensystem, z.B. Schwindel, Ohrensausen, schwere Exzitationen, motorische und sensible Lähmungserscheinungen etc.

Oft treten verschiedene Symptome nebeneinander auf, die wiederum in verschiedene Schweregrade gestaffelt werden können. Angefangen von leichten Allgemeinreaktionen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, die nur kurz andauern und nicht bedrohlich sind und i.d.R. ohne besondere Behandlung abklingen bis hin zu schweren, anhaltenden und lebensbedrohlichen Reaktionen wie z.B. Schock, Herzrhythmusstörungen oder Krämpfe, die Notfallmaßnahmen und eine medikamentöse Therapie, stationäre Kontrolle und Behandlung erfordern. Das geringe toxische Potential für das Risiko tödlicher Komplikationen darf jedoch nicht unberücksichtigt bleiben. Da die statistischen Daten in den meisten Studien ungenügend sind und der ursächliche Zusammenhang zwischen schweren Kontrastmittel-Reaktionen und anderen Reaktionsursachen bei Schwerkranken oft nicht erwiesen ist, sind die seltenen Kontrastmittel-Reaktionen mit tödlichem Ausgang schwer nachweisbar (Elke, 1992).

- Filmangiographie und Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die raschen Fortschritte der Mikroelektronik und Computertechnik führten in den 70er Jahren zu einer Digitalisierung der radiologischen Techniken, so daß die ersten verwertbaren digitalen Subtraktionsbilder des Herzens und der Gefäße demonstriert werden konnten. Ziel ist die ausschließliche Gefäßdarstellung durch Elimination der übrigen Strukturen (s.unten). Die elektronische Verarbeitung digitaler Bilddaten macht den Umweg über Filme und ein mehrfaches Umkopieren in zeitaufwendiger Dunkelkammerarbeit überflüssig. Das Untersuchungsergebnis steht sofort fest, d.h. während der Untersuchung zur Verfügung, da die Subtraktion vollständig in den Prozess der Bilderzeugung integriert ist (Gross-Fengels und Neufang, 1992). So wurde das herkömmliche Verfahren der manuellen Subtraktion konventioneller Filmangiographien durch elektronische Subtraktion abgelöst. Seither wurde die Filmangiographie zwar nicht vollständig ersetzt, aber weitgehend verdrängt und die DSA etablierte sich fest in der radiologischen Gefäßdiagnostik und stellt heute den Goldstandard für viele Anwendungen dar (Hagen, 1997).

Die DSA zielt auf eine Hervorhebung und Verstärkung des Gefäßkontrastes durch eine möglichst ausschließliche Darstellung des mit Kontrastmittel durchströmten Gefäßsystems oder Gewebes. Hierzu wird die sogenannte Maske, das "Leerbild", eine kontrastmittelfreie Aufnahme, von den Füllungsbildern, Kontrastmittel-haltigen Aufnahmen, abgezogen. Bei gleicher Lage, Dichte und Aufnahmeparametern der nicht durch Kontrastmittel

hervorgerufenen Signale, heben diese sich gegenseitig auf, so daß das Ergebnis, das Subtraktionsbild, die ausschließliche Information über die Kontrastmittel-Verteilung enthält. So erhält man ein Bild, welches möglichst nur das vaskuläre System ohne Überlagerung durch z.B. Knochen oder Weichteilstrukturen darstellt (Georgi, 1985; Langer, 1988; Hagen, 1997).

3.1.2.2 Magnetresonanz-Angiographie (MRA)

In den letzten Jahren haben Zahl, Vielfalt und Komplexität interventioneller und angiographischer Maßnahmen stetig zugenommen, unter denen die durchleuchtungsgeführten Interventionen eine zentrale Bedeutung haben. Hierbei werden die Patienten aufgrund der häufig langen Durchleuchtungszeiten und Vielzahl von Aufnahmeserien einer relativ hohen Strahlenbelastung ausgesetzt, dies trifft in besonderem Maße auf die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Stentimplantation, Embolisation und DSA im Abdomen zu (Seifert et al., 1999). Durch den Einsatz der MRA als bildgebendes Verfahren, basierend auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz, fällt die mit der konventionellen Angiographie zwingend auftretende Strahlenexposition weg. Die Kontrastmittel-unterstützte MRA stellt eine erfolversprechende Alternative zur konventionellen DSA dar und ist nicht invasiv. Denn die i.v. Injektion eines Kontrastmittels kann wegen der fehlenden Katheterplatzierung als nichtinvasiv bezeichnet werden. Das damit reduzierte Komplikationsrisiko, sowie die kürzere Patientenüberwachung im Anschluß an die Untersuchung sind große Vorteile, auch unter ökonomischen Aspekten. Weitere Vorteile sind der geringere Personalbedarf, kleinere Mengen an Kontrastmittel, wodurch es zu keiner kardialen Volumenbelastung kommt, bzw. das Risiko Kontrastmittel-verursachter Nebenwirkungen und Komplikationen vermindert wird. Bei der konventionellen Katheter-Angiographie mit einer maximalen Dosis von 600 mg Jod/kg KM erhält ein 75 kg schwerer Mensch bei einer Konzentration von 300 mg Jod/ml 150 ml an Kontrastmittel gespritzt. Bei der MRA dagegen erhält der gleiche Patient von dem Blood-pool-Kontrastmittel VSOP-C63 (s.S. 41) bei einer maximalen Dosis von 75 µmol/kg KM (dies entspricht 4,19 g Fe/kg KM) bei einer Konzentration von 500 µmol/ml nur 11,25 ml injiziert. Röntgen-Kontrastmittel können bei Patienten mit arteriellen Verschußkrankheiten und gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen kontraindiziert, oder aufgrund der Nephrotoxizität mit gewissen Risiken behaftet sein. In diesem

Zusammenhang gibt es für die Kontrastmittel-MRA keine wesentlichen Einschränkungen (Rühm und Debatin, 1999).

Bei einer 30 Patienten umfassenden Studie, bei der die Befragten sich bei einer möglichen, weiteren Untersuchung mit gleicher diagnostischer Information zwischen der DSA und MRA entscheiden sollten, wurde der MRA ein klarer Vorzug gegeben. Bezüglich der Patientenverträglichkeit und -akzeptanz fielen 28 von 30 Stimmen, trotz des vordergründig negativen Eindrucks der "engen Röhre", auf die MRA (Boos et al., 1997).

3.1.3 Klassische Angiographie in der Veterinärmedizin

- Pferd/Rind

Die anfänglichen angiographischen Untersuchungen in der Veterinärmedizin beschränkten sich vorwiegend auf die Klauen geschlachteter Rinder (Maclean, 1970). Das Hauptaugenmerk zielte hierbei auf die Darstellung der Gefäße im Zehenendbereich, da Gliedmaßenkrankungen bei Rindern und Pferden einen bedeutenden Teil einnehmen. Insbesondere die Klauenrehe, Pododermatitis diffusa aseptica, steht hier an vorderer Stelle. Über verschiedene auslösende Noxen wie z.B. Fütterung, Medikamente, Schweregeburten etc. liegt hierbei immer der gleiche pathophysiologische Ablauf zugrunde (Hofmann, 1992). Dies gilt sowohl für Pferde (Hertsch, 1981), als auch für Rinder (Weaver, 1991; Hofmann, 1992). Durch den Einsatz der Angiographie erhoffte man sich die Entstehung und das Entwicklungsgeschehen vieler Lahmheiten besser untersuchen und verstehen zu können, wie auch wertvolle diagnostische Informationen zu erhalten.

Derzeit wird die Angiographie vorwiegend bei Pferden und Kleintieren verwendet, gleichermaßen zu diagnostischen und wissenschaftlichen Zwecken (Weaver, 1991; Butler et al., 1993). Stanek und Girtler (1982) beschrieben die Indikationen, nach denen eine Angiographie beim Pferd anzuraten ist.

Weiterhin liegen ausführliche Beschreibung der Methoden, Technik und Interpretationsmöglichkeiten vor (Butler et al., 1993). Da bei der Durchführung am nicht sedierten Tier Schmerzreaktionen durch das Eintreten des Kontrastmittels in das Blutgefäß auftreten

können, hervorgerufen durch die Dehnung des Gefäßes und den Intimareiz, ist es ratsam eine Vollnarkose durchzuführen (Hertsch, 1973; Weaver, 1991).

In erster Linie konzentrieren sich die angiographischen Untersuchungen auf die Lahmheitsdiagnostik. Die häufigsten angiographischen Untersuchungen beim Pferd dienen neben der Untersuchung der Hufrehe (Coffman et al., 1970; Ackermann et al., 1975; Hertsch, 1981) und der Podotrochleose (Fricker et al., 1981; Hertsch, 1981; Rijkenhuisen, 1990; Butler et al., 1993) auch anderen akuten und chronischen Erkrankungen der Gliedmaßen (Litzke, 1986; Ali et al., 1993).

- Kleintiere

In der Kleintiermedizin hat sich die Angiographie als diagnostisches Hilfsmittel etabliert und in ihrer Anwendung bezüglich des zu untersuchenden Krankheitskomplexes verfeinert.

Hinsichtlich der Methoden, Technik, Geräte, Indikationen und Interpretation liegt ausreichend Literatur vor. Die Haupteinsatzgebiete liegen in der Darstellung der großen Gefäße, bzw der Angiokardiographie zur Darstellung kongenitaler oder erworbener Herzläsionen, der zerebralen Angiographie zur Demonstration von Abweichungen der Gefäßstruktur im Zusammenhang mit Neoplasien und der portalen Venographie, zur Diagnose von portosystemischen Shunts (Grevel und Trautvetter, 1981; Douglas et al., 1987; Root und Bahr, 1998; Kealy, 1991).

Sehic et al. (1989) legten einen Bericht vor, der sich mit der angiographischen Untersuchung der anatomischen und physiologischen Zirkulationverhältnisse an Hunden beschäftigt. Sie konnten das Ausmaß der durch Traumata hervorgerufenen Zirkulationsstörungen und die Ausbildung einer kollateralen Versorgung, insbesondere der Arteria femoralis, feststellen. Ein weiterer Einsatz ist die Fluoreszenzangiographie zur Darstellung und Beurteilung des Augenhintergrundes (Lescure, 1975; Lescure, 1983).

3.1.4 Magnetresonanz-Angiographie in der Veterinärmedizin

Da die MRA in der bildgebenden Diagnostik ein noch relativ neues und kostspieliges Verfahren ist, findet der Einsatz in der Veterinärmedizin in nur sehr geringem Maße statt. Die Anwendung beschränkt sich auf den Einsatz bei Kleintieren zur Darstellung und Diagnose pathologischer Veränderungen im Kopfbereich (Karkkainen und Punto, 1993; Tidwell et al., 1997). Daher ist die klassische Angiographie aufgrund ihres in der Praxis realisierbaren technischen Aufwandes weiterhin von Bedeutung (Henschel und Dewitz, 1986).

3.2 Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie

3.2.1 Grundlagen

Die MRT ist ein relativ junges, nicht invasives bildgebendes Verfahren, das auf dem Prinzip der Kernspinresonanz beruht. Die Kernspinresonanz wurde von Bloch und Purcell unabhängig voneinander 1946 entdeckt, beide erhielten hierfür 1952 den Nobelpreis für Physik. Die Geburtsstunde der MRT für die medizinische Diagnostik liegt im Jahr 1973, als es Lauterbur erstmals gelang eine Versuchsanordnung zu beschreiben, die eine orts aufgelöste Abbildung eines flüssigkeitsgefüllten Phantoms ermöglichte. Seit Anfang der 80er Jahre wird die MRT als bildgebendes Verfahren in zunehmendem Maße eingesetzt.

Die MRT ist ein tomographisches Verfahren, d.h. es werden Schnittbilder durch den Körper angefertigt. Hierzu wird der zu untersuchende Patient in einem Magnetfeld hoher Feldstärke (i.d. Regel zwischen 0,5 und 1,5 Tesla) gelagert, der MRT-Röhre.

3.2.1.1 Voraussetzung

Die MRT, oder auch Kernspintomographie genannt, verwendet die Kerne von Wasserstoffatomen zur Bildgebung. Generell können alle Atomkerne mit einem magnetischen Moment, verursacht durch eine ungerade Nukleonenzahl, hierfür eingesetzt werden. Der Wasserstoffatomkern bietet sich hierfür an, da er mit nur einem Nukleon, einem Proton, ein relativ großes magnetisches Moment besitzt und das am häufigsten in biologischen Systemen vorkommende Isotop ist (vor Stickstoff, Phosphor und Natrium). Eine Grundeigenschaft

der Elementarteilchen ist der Spin, der Kerndrehimpuls, der in der klassischen Physik als Drehbewegung um die eigene Achse des Kernes dargestellt werden kann. Da es sich um eine rotierende elektrische Ladung handelt, wird ein magnetisches Moment erzeugt. Diese magnetischen Momente von Atomkernen sind in einem magnetfeldfreien Raum statistisch in alle Richtungen orientiert. Nach Anlegen eines äußeren Magnetfeldes richten sich die Spins entlang dieses Feldes aus, entweder in der energetisch höherwertigen antiparallelen oder der energetisch niedrigeren und somit vorwiegend im thermischen Gleichgewicht eingenommenen parallelen Stellung. Es bildet sich eine meßbare Längsmagnetisierung in Richtung des angelegten Magnetfeldes aus. Das angelegte Magnetfeld führt zu einer Veränderung der Rotationsachse der Spins, diese führen nun zusätzlich eine Kreisbewegung in Form eines Kreisels durch, die sogenannte Präzessionsbewegung, mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz. Diese Larmorfrequenz ist exakt proportional zu der Stärke des angelegten Magnetfeldes und Grundlage der MR-Bildgebung. Durch zusätzliche kurzzeitige, hochfrequente Energiezufuhr mit einer Frequenz die genau der Larmorfrequenz entspricht, die sogenannte Resonanzbedingung, werden die ausgerichteten Spins der Protonen aus ihrer parallelen Ausrichtung in den höherenergetischen antiparallelen Zustand gebracht. Von der Leistung der eingestrahlten Hochfrequenz ist abhängig, wie viele Wasserstoffatomkerne von dem tieferen in den höheren Energiezustand überführt werden können. Hierdurch ändert sich die Gesamtmagnetisierung.

Gleichzeitig werden die vorher ungeordneten Präzessionsbewegungen der Protonen durch die Anregung des Impulses der Sendeantenne dahingehend beeinflusst, daß sie nun in gleicher Phase, also synchron präzedieren. Die zeitliche und örtliche Bewegung der Spins bei den Übergängen zwischen den beiden Energieniveaus induzieren in der Empfangsspule eine Wechselspannung, das MR-Signal. Dieses wird mit entsprechenden Verstärkern und Computern für die Bilderzeugung weiterverarbeitet.

Um das Phänomen der Kernspinresonanz zu erklären und zu verstehen, bedient man sich zum einen quantenmechanischer Gesetze, die den einzelnen Spin, wie oben erläutert, in seinem Verhalten beschreiben, und zum anderen der klassischen Physik, die das kollektive Verhalten der Kernspins, das Ensemble der Spins, beschreibt. In diesem Modell werden die wie kleine Stabmagnete ausgerichteten Spins durch den zusätzlichen, z.B. senkrecht zur bestehenden

Längsmagnetisierung eingestrahltten Hochfrequenzimpuls in diese Richtung ausgelenkt. Die Gesamtheit der um 90° Grad ausgelenkten Spins erzeugen eine in der Empfangsspule meßbare Transversalmagnetisierung, das MR-Signal.

3.2.1.2 Relaxation

Zwei voneinander unabhängige Vorgänge bewirken nun, daß nach Beendigung der Hochfrequenzeinstrahlung die aufgenommene Energie abgegeben wird und der ursprüngliche, stabile Zustand wieder erreicht wird. Die Zeitkonstanten, mit denen die Wasserstoffatomkerne diesen Gleichgewichtszustand wieder erreichen, werden Relaxationszeiten genannt. Dies geschieht zum einen mittels Energieabgabe an benachbarte Nichtwasserstoffatome, welches als Spin-Gitter-Wechselwirkung, T1 Relaxation oder longitudinale Relaxation bezeichnet wird. Zum anderen erfolgt die Energieabgabe an benachbarte Wasserstoffatome, welches als Spin-Spin-Wechselwirkung, T2 Relaxation oder transversale Relaxation bezeichnet wird.

Die T1 Relaxation charakterisiert die Zeitkonstante, mit der die angeregten Protonen in ihren ursprünglichen, energetisch günstigeren Energiezustand zurückkehren. Mittels dieser Energieabgabe läßt das durch die transversale Magnetisierung induzierte MR-Signal langsam zugunsten der sich wieder im Gleichgewicht einstellenden longitudinalen Magnetisierung nach und erlischt völlig. Die Spins richten sich wieder parallel zum äußeren Magnetfeld aus. Die T1-Relaxation beträgt in lebenden Organismen zwischen 100-1000 ms. Die T2-Relaxationszeit ist die Zeit, mit der die nach Anregung synchron, d.h. in Phase präzedierenden Protonen auseinander laufen und wieder in ungeordneter Weise präzedieren. Die T2-Relaxationszeit stellt somit eine Dephasierung der Spins und somit ein Verlust der transversalen Magnetisierung dar, sie liegt zwischen 10-1000 ms. Der Vollständigkeit willen, sei noch die T2*-Relaxationszeit zu erwähnen, die eine zusätzliche Dephasierung durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes verursacht, wie z.B. durch das MR-Gerät selbst oder den Körper des zu untersuchenden Patienten.

Wenn die Protonen in ihren ursprünglichen Zustand zurückgekehrt sind, stehen sie für eine erneute Anregung zur Verfügung. In biologischem Material sind die Relaxationszeiten stark von dem jeweiligen Gewebe abhängig und spielen für die Kontrastgebung eine entscheidende

Rolle. Die Dauer der Relaxationszeiten wird durch die Umgebung, in der sich die Protonen befinden, beeinflusst. Es ergeben sich daher charakteristische Relaxationszeiten für entsprechende Körpergewebe und Organe.

3.2.1.3 Signalintensität und Kontrast

Um ein MR-Bild zu erhalten, muß eine Schicht viele Male nacheinander angeregt und gemessen werden. Um die Wasserstoffprotonen anzuregen, werden Hochfrequenzpulsfolgen, in ihrer Gesamtheit Pulssequenz bezeichnet, eingestrahlt. Die Pulse werden in bestimmten Abständen wiederholt, wobei die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht, Repetitionszeit (TR) genannt wird. Die TR ist entscheidend für den T1-Kontrast, da innerhalb einer kurzen T1-Zeit nur Gewebe mit kurzem T1 in ihren ursprünglichen Zustand zurückkehren und somit für eine wiederholte Anregung zur Verfügung stehen können. Diese Gewebe erscheinen dann in T1-gewichteten Bildern hell.

Ein weiterer Parameter, der vorwiegend den Einfluß von T2 auf den Bildkontrast beeinflusst, ist die Echozeit (TE). Sie beschreibt die Zeit zwischen Anregungsimpuls und Messung des MR-Signals. Wird kurz nach dem Anregungsimpuls die Messung durchgeführt, präzedieren noch viele Spins in Phase. Je länger TE, desto mehr Spins dephasieren und umso stärker ist der Signalverlust. Ein Gewebe mit langem T2 verliert bei langer TE nicht so schnell an Signal wie ein Gewebe mit kurzem T2. Daher erscheinen auf T2-gewichteten Bildern Gewebe mit langem T2 hell.

Die Gewebeparameter T1, T2 und Protonendichte, d.h. die Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit sind spezifische Merkmale einzelner Gewebe, welche die Signalintensität im MR-Bild bestimmen. Hinzu kommen die oben erwähnten Aufnahmeparameter TR und TE, die in den jeweils verwendeten Sequenzen variiert werden können. Somit kann Einfluß auf die Helligkeit und den Gewebekontrast genommen werden. Durch die Variabilität bzw. unterschiedliche Wichtung der genannten Parameter besitzt die MRT ein großes diagnostisches Potential, da sie im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren Bilder mit unterschiedlichem Gewebe-zu-Gewebe-Kontrast entstehen läßt, die bereits auch ohne Kontrastmittel voneinander abzugrenzen sind.

3.2.1.4 Bilderstellung

Damit ein MR-Bild erstellt werden kann, muß dem empfangenen MR-Antwortsignal eindeutig der jeweilige Entstehungsort zugeordnet werden können. Dies geschieht dadurch, daß das angelegte Magnetfeld durch Zusatzfelder entlang der drei Raumrichtungen inhomogen gemacht wird. Diese Zusatzfelder sind magnetische Gradientenfelder, die im Gegensatz zum Hauptfeld sehr klein sind und durch zusätzliche Widerstandsspulen erzeugt werden. Eine dieser zusätzlichen Gradientenspulen, die entlang des Hauptfeldes verläuft, bewirkt eine Inhomogenität in dieser Richtung, also in Richtung der Körperachse. Dadurch präzedieren die Protonen in den einzelnen Schichten unterschiedlich schnell, nämlich proportional der an dieser Stelle einwirkenden Magnetfeldstärke. Somit kann mit einer bestimmten Frequenz genau eine Schicht angeregt werden, man spricht von selektiver Schichtanregung. Weiterhin ist nun noch die Ortskodierung innerhalb dieser Schicht nötig, die von den beiden anderen Gradientenspulen, die senkrecht zueinander stehen, bewerkstelligt wird. Denn jedes Volumenelement, Voxel, ist eindeutig durch die Gradientenspulen hinsichtlich ihrer Schicht, die bei der selektiven Schichtanregung bekannt ist, ihrer Phase und ihrer Frequenz charakterisiert. Das durch Phasen- und Frequenzkodierung erhaltene MR-Signal wird, vereinfacht dargestellt, durch einen mathematischen Lösungsweg mit zwei Unbekannten erstellt.

Die Größe der Voxel bestimmt das räumliche Auflösungsvermögen in der Bildebene. Die zweidimensionale Darstellung eines Voxels auf dem Bildschirm eines Monitors wird dann als Pixel bezeichnet, d.h. 128 x 128, 256 x 256 oder 512 x 512 einzelne Bildpunkte.

Manchmal ist es jedoch vorteilhaft anstelle einzelner Schichten gleich ein ganzes Volumen auf einmal zu untersuchen. Hierbei wird der Schichtauswahlgradient durch einen weiteren Phasencodiergradienten ersetzt. Durch die drei Gradientenspulen, zwei Phasen- und ein Frequenzcodiergradient, wird jeder Objektpunkt in diesem 3-Achsen-Koordinatensystem eindeutig lokalisiert und kann durch einen komplizierten Rechenprozeß für jede Achse der 3-dimensionalen- Fouriertransformation errechnet werden. Somit erhält man einen lückenlosen 3-dimensionalen Datensatz des ganzen Volumens, welches für die weitere Bearbeitung mit entsprechenden Computern für z.B. die MR-Angiographie sehr wertvoll ist. Denn nach der dreidimensionalen Datenaquisition können nicht nur transversale, frontale und sagittale

Schnittbilder rekonstruiert werden, sondern ebenso Schnittbilder in jeder beliebigen Schnittführung (Ramm et al., 1986; Seiderer et al., 1987; Reiser und Semmler, 1997; Köchli und Marincek, 1998).

3.2.2 Magnetresonanz-Angiographie

3.2.2.1 Magnetresonanz-Angiographie aufgrund von Flußphänomenen

Bei der bisherigen Betrachtung wurden als Gewebeparameter die Protonendichte, T1- und T2-Relaxivitäten berücksichtigt. Im Gewebe sind die stationären, am selben Ort lokalisierten Spins für die gewünschte Bildgebung verantwortlich. Für die MR-Angiographie von weiterer und besonderer Bedeutung ist jedoch der Blutfluß. Durch sich bewegende oder fließende Protonen entstehen Inflow- und Phaseneffekte, die beiden grundlegenden Flußphänomene, die in MR-Bildern Artefakte hervorrufen und sich entweder in Geisterbildern oder Signalauslöschung äußern. Um diese unerwünschten Artefakte zu unterdrücken wurden spezielle Methoden entwickelt, wobei hier die Verhinderung der Signalauslöschung durch fließendes Blut durch die sogenannte Flußkompensation zu erwähnen ist. (Hausmann und Müller, 1992).

Bei der MR-Angiographie werden diese Flußphänomene jedoch gezielt in bildhafter Form dargestellt. Je nach Fragestellung werden spezielle Sequenzen und Untersuchungsprotokolle verwendet, die bereits ohne Kontrastmittel sowohl anatomische als auch funktionelle Informationen über das Gefäßsystem erlauben. (Laub, 1994).

- **Time-of-flight MR-Angiographie**

Die bei der Time-of-flight (TOF) -Angiographie verwendete Technik beruht auf dem sogenannten Inflow-Effekt. Voraussetzung hierfür ist, daß im stationären Gewebe ein hoher Sättigungsgrad erreicht wird. Dies geschieht durch wiederholte Anregungen mit kurzen TR-Zeiten im Verhältnis zu den entsprechenden T1-Zeiten des jeweiligen Gewebes. Somit haben die angeregten Spins keine Zeit mehr in die Ausgangssituation zurückzukehren, die Längsmagnetisierung, und somit das Signal, nimmt ab und läßt das Gewebe im MR-Bild

dunkel erscheinen. Ein weiterer Parameter der zur Sättigung beiträgt, ist der Puls- oder Flipwinkel. Je größer der Flipwinkel ist, desto größer ist die Strecke und somit die Zeit, die die angeregten Spins zurück legen müssen, um zur Ausgangsposition zurückzukehren. Für eine Sättigung des Gewebes muß folglich eine möglichst kurze TR-Zeit und ein möglichst großer Flipwinkel gewählt werden (Anderson et al., 1993). Fließen nun durch das Gefäßsystem frische, völlig relaxierte Protonen in das gesättigte Gebiet hinein, stehen diese bei der nächsten Anregung zur Verfügung und liefern ein maximales Signal. Daraus resultiert ein starker Kontrast zwischen dem hell dargestellten Gefäß zu dem dunkleren Gewebehintergrund (Hausmann und Müller, 1992; Anderson et al., 1993; Laub, 1994; Silver et al., 1995). Voraussetzung ist jedoch, daß eine Sequenz verwendet wird, die schnell genug ist um überhaupt ein Signal von dem fließenden Blut zu erhalten. Eine Möglichkeit ist z.B. die Gradientenechosequenz (GRE), die zur Erzeugung des Echos nur die Gradientenspulen verwendet und somit den Vorteil einer größeren Geschwindigkeit durch kurze Echozeiten vorzuweisen hat. Ein weiterer Grund die Echozeit möglichst kurz zu halten ist der, daß die flußbedingte Dephasierung möglichst klein gehalten wird (Wallner, 1993; Köchli und Marincek, 1998).

Die TOF-Angiographie kann sowohl mit der 2D- als auch in der 3D-Akquisition angewandt werden. In der 2D-TOF-Angiographie wird zur Darstellung eines Gefäßabschnittes Schicht um Schicht angeregt und ausgelesen, bzw. das Signal gemessen. Hierbei ist eine große Anzahl von Bildern nötig, da die Schichtdicke nur wenige Millimeter betragen darf um eine gute räumliche Auflösung zu gewährleisten. Der kontinuierliche Gefäßverlauf wird dann anschließend mittels geeigneter Algorithmen auf dem Computer aus den Einzelschichten errechnet. Man erhält aus allen gemessenen Einzelschichten einen 3-dimensionalen Eindruck des Gefäßsystems. Das dafür üblicherweise verwendete Verfahren ist die Maximum-Intensity-Projection (MIP). Bei dieser Nachbearbeitungstechnik werden durch den erhaltenen Datensatz parallele Linien gezogen, entlang derer der jeweils hellste Signalpunkt ermittelt und in eine senkrecht dazu stehende Projektionsebene eingetragen wird. Aus einem Datensatz können dann unterschiedliche Projektionen mit räumlichem Eindruck berechnet werden (Hausmann und Müller, 1992; Wallner, 1993; Laub, 1994).

Bei der Wahl zwischen 2D- oder 3D-TOF-Angiographie müssen je nach Fragestellung und

situationsbedingten Gegebenheiten die jeweiligen Vor- und Nachteile gegeneinander abgewogen werden. Bei der Aufnahme einzelner, sehr dünner Schichten ergeben sich zwei Nachteile, die mit Hilfe der 3D-TOF-Angiographie umgangen werden können. Zum einen resultiert aus sehr dünnen Schichten ein geringes Signal zu Rauschen (S/R)-Verhältnis, da in dünnen Schichten nur entsprechend weniger Spins zu dem MR-Signal beitragen können. Zum anderen ist die Schichtdicke von dem Schichtselektionsgradienten abhängig und somit vom MR-Gerät technisch eingeschränkt (Laub, 1994).

Bei der 3D-TOF-Angiographie, bei der ein ganzes Zielvolumen angeregt wird, können Schichtdicken von weniger als 1mm realisiert und somit eine hohe räumliche Auflösung erreicht werden. Mit dieser Technik lassen sich besonders kleine, wie z.B. intrakranielle Gefäße darstellen. Nachteilig ist jedoch, daß das Blut in dem Zielvolumen, insbesondere wenn es langsam fließt, schneller als bei einzelnen Schichten gesättigt wird (Anderson et al., 1993; Wallner, 1993).

Allgemein ist die TOF-Angiographie durch die Vorteile des relativ guten Kontrastes, der leichten Realisation und der relativ kurzen Aufnahmezeit gekennzeichnet. Als nachteilig aufzulisten ist die zunehmende Sättigung der Protonen und damit eine Signalabnahme wenn ein Gefäß über eine längere Strecke in der selben Schicht verläuft, der Blutfluß insgesamt zu langsam ist oder das Gefäß durch gewundenen Verlauf zwei- oder mehrmals in der selben Schicht getroffen wird.

- Phasenkontrast MR-Angiographie

Während die TOF-Methode die Änderung der longitudinalen Magnetisierung zur Erzeugung des Flußkontrastes nutzt, beruht die Phasenkontrast (PC)-Methode auf einer Änderung der transversalen Magnetisierung (Hausmann und Müller, 1992; Silver et al., 1995). Durch phasensensitive Rekonstruktionsmethoden können bewegte von unbewegten Spins unterschieden werden (Wallner, 1993).

Hierzu wird ein zeitlich bipolarer, räumlich linearer Magnetfeldgradient verwendet. Die durch den ersten, positiven Puls angeregten Spins zeigen alle eine unterschiedliche

Phasenverschiebung. Durch die Anwendung eines zeitlich versetzten Gradienten mit umgekehrten Vorzeichen würde die Phasenverschiebung aller Spins, die sich noch am selben Ort befinden, rückgängig gemacht werden. Die Protonen im Gefäßsystem bewegen sich aber entlang dieses Magnetfeldgradienten, d.h. bei Einstrahlung des negativen Pulses haben sie ihren ursprünglichen Ort verlassen. Somit können sie durch die an dem jeweiligen Punkt befindliche Magnetfeldstärke, die sich vom ursprünglichen Ort unterscheidet, nicht mehr exakt rephasiert werden. Dadurch bleibt eine Phasenverschiebung zurück, die proportional zu der Geschwindigkeit der fließenden Spins ist. Für diese Technik sind zwei Aufnahmen notwendig, eine vor der Anregung und eine nach dem bipolaren Puls. Aus der Differenz kann einerseits das MR-Bild der PC-Angiographie erstellt und andererseits kann eine quantitative Flußmessung durchgeführt werden (Hausmann und Müller, 1992; Wallner, 1993; Laub, 1994; Silver et al., 1995).

Es kann also mit dieser Methode, zusätzlich zu der hohen Empfindlichkeit und dem guten Gefäß-Gewebe-Kontrast, auch bei einem langsamen Blutfluß die Geschwindigkeit des fließenden Blutes mit großer Genauigkeit gemessen werden. Dagegen stehen jedoch zeitaufwendige Bildrekonstruktion und längere Meßzeiten, vor allem wenn weitere Flußrichtungen gemessen werden sollen, da hierfür weitere Gradienten geschaltet werden müssen (Köchli und Marincek, 1998).

Ein weiterer, bedeutender Effekt wird mit einer Vorsättigung, Präsaturation erreicht. Dies macht man sich bei der selektiven MR-Angiographie zu nutze. Das zugrunde liegende Prinzip hierbei ist, daß man einen Vorsättigungsimpuls über- oder unterhalb des Bildgebungsvolumens setzt. Der Inflow-Effekt wird dadurch zunichte gemacht, daß die durch die vorgesättigte Zone hindurch fließenden Spins nicht mehr in ihrer vollen Ausgangsmagnetisierung zur Verfügung stehen, da sie bereits gesättigt sind. Dieses Blutgefäß gibt kein Signal mehr und stellt sich wie das Hintergrundgewebe dunkel dar. Das von der anderen Richtung einfließende Blut bleibt jedoch weiterhin sichtbar. So ist es möglich gezielt ausschließlich Venen oder Arterien darzustellen (Hausmann und Müller, 1992; Wallner, 1993).

3.2.2.2 Sequenzen

Wie bereits erwähnt, sind zur Anregung der im Magnetfeld ausgerichteten Spins der Wasserstoffprotonen Hochfrequenz (HF) -Impulse nötig, die zu einer Auslenkung aus dem thermischen Gleichgewicht und folglich zu einer Transversalmagnetisierung führen. Zur Erstellung eines MR-Bildes kann unter verschiedenen, genau definierten Kombinationsfolgen von Impulsen, den Sequenzen, gewählt werden. Die Sequenzen eröffnen zahlreiche, verschiedene Möglichkeiten der Signalgewinnung, die der jeweiligen Fragestellung angepaßt werden müssen.

Da in einem MR-Experiment nur die transversale Magnetisierungskomponente einer direkten Messung zugänglich ist, enthalten die konventionellen Sequenzen mindestens einen 90° -Anregungsimpuls. Die gängigen Sequenzen kombinieren 90° - und 180° -Impulse mit unterschiedlicher Anzahl, Reihenfolge und TR-Zeiten (Seiderer et al., 1987). Die klassische Spin-Echo-Sequenz (SE) und die schnelle Gradientenecho-Sequenz (GRE) spielen in der Magnetresonanztomographie eine wichtige Rolle, sie unterscheiden sich v.a. durch die Art, wie das Echo erzeugt wird (Köchli und Marincek, 1998).

- Spin-Echo-Sequenz

Bei der SE-Sequenz erfolgt die Anregung mit einem 90° -Impuls. Hierdurch werden die Spins in die Transversale "geklappt" und beginnen mit $T2^*$ zu dephasieren, die Transversalmagnetisierung zerfällt. Um die substanzspezifische Querrelaxation zu bestimmen, müssen diese Feldinhomogenitäten jedoch kompensiert werden. Diese sind im Gegensatz zu den zeitlich konstanten Feldinhomogenitäten reversibel. Man nutzt das aus, in dem nach der Hälfte von TE einen 180° -Impuls einstrahlt. Die unterschiedliche Dephasierung der einzelnen Spins nach dem 90° -Impuls wird somit in ihrem Vorzeichen umgekehrt. Die vorher schneller präzedierenden Spins laufen jetzt den langsameren hinterher, um nach der zweiten Hälfte der Echozeit aufzuholen und mit diesen zusammen ein maximales Signal zu geben. Durch den 180° -Impuls wird also eine Rephasierung der dephasierten Quermagnetisierung bewirkt, die sich in einem Anstieg des Signals in der Empfangsspule äußert, dem sogenannten Spin-Echo. Bei der SE-Sequenz ist die Signalintensität (SI) einerseits von der Protonendichte, andererseits auch von T1 und T2 abhängig, daher kann

man auch beide Relaxationszeiten berechnen. Durch geeignete Wahl der Aufnahmeparameter TR und TE ist die Akquisition von T1- und T2-Aufnahmen möglich (Ramm et al., 1986; Seiderer et al., 1987; Reiser und Semmler, 1997; Köchli und Marincek, 1998).

- Schnellbildverfahren

Die konventionellen Sequenzen wie z.B. die SE-Sequenz, sind durch lange Aufnahmezeiten charakterisiert, da durch den 90° -Anregungsimpuls die gesamte Längsmagnetisierung um 90° ausgelenkt wird und dann erst für eine erneute Anregung zur Verfügung steht, wenn sich für eine T1-Messung wieder eine nennenswerte Längsmagnetisierung aufgebaut hat (Reiser und Semmler, 1997). Daher muß TR in der Größenordnung der T1-Zeiten liegen, um MR-Bilder mit akzeptablem Signal zu Rauschen-Verhältnis zu erhalten. Durch Vielschichttechniken, bei denen in der Repetitionszeit TR mehrere Schichten gleichzeitig angeregt werden sind die Aufnahmezeiten deutlich reduzierbar. Dennoch ergeben sich in bestimmten Situationen die Forderung nach weiterer Meßzeitverkürzung. In erster Linie wird die Reduzierung von Bewegungsartefakten angestrebt. Durch schnellere Sequenzen können aber auch dynamische Untersuchungen, wie z.B. Verfolgen eines Kontrastmittel-Bolus durchgeführt werden. Aufnahmen bei Atemstillstand sind möglich und somit können störende Atembewegungen ausgeschlossen werden (Köchli und Marincek, 1998). Man bedient sich bei diesen schnellen Sequenzen der sogenannten Kleinwinkelanregung. Es wird nur ein HF-Impuls mit einem Anregungswinkel kleiner als 90° gewählt. Hierdurch wird die Längsmagnetisierung zwar nur geringfügig reduziert, was aber trotzdem zu einer dazu verhältnismäßig großen Quermagnetisierung führt (Seiderer et al., 1987; Reiser und Semmler, 1997). Man erhält bereits bei Repetitionszeiten die kleiner als T1 sind einen wesentlich größeren Signalwert als bei der konventionellen 90° -Anregung. Durch den Wegfall des 180° -Impulses sind die TE-Zeiten geringer, es werden aber dadurch nicht die statischen Feldinhomogenitäten kompensiert, daher ist die Bildqualität schlechter als bei der SE-Sequenz (Köchli und Marincek, 1998). Nachdem durch mehrere Sequenzdurchgänge eine dynamische Gleichgewichtsmagnetisierung erreicht ist, werden nun nur die Gradientenspulen zur Erzeugung des Echos verwendet. Vereinfacht gesagt werden die angeregten Spins durch den Frequenzgradienten erst de- und dann nach der Echozeit TE wieder rephasiert. Es resultiert wieder eine volle Magnetisierung, das Gradientenecho (GRE). Gradientenechosequenzen sind

folglich Schnellbildsequenzen auf Basis der Kleinwinkelanregung, bei denen das Echosignal durch eine Gradientenumkehrung erfolgt .

Es werden zwei verschiedene Arten von GRE-Sequenzen in der MR-Angiographie verwendet. Zum einen die steady-state-Sequenzen wie z.B. FISP (“fast imaging with steady precession“), bei der die transversale Magnetisierung konserviert wird und zum anderen die gespoilten Sequenzen wie z.B. FLASH (“fast low angle shot imaging“), bei der nach der Datenakquisition die verbleibende Quermagnetisierung dephasiert, also zerstört wird. Da bei den steady-state-Sequenzen die transversale Magnetisierung nach der Signalauslese erhalten bleibt und für weitere Sequenzdurchgänge genutzt werden kann, zeichnet sie sich durch eine gewisse T2-Wichtung aus. Sie findet Einsatz z.B. in der MR-Myelographie aufgrund der guten Darstellung von Liquor durch die lange T2-Relaxationszeit (Wallner, 1993). FLASH-Sequenzen haben sich dagegen in der Diagnostik von Knorpelläsionen etabliert und spielen eine große Rolle für die MRA. So sind sie z.B. in der abdominalen T1-Bildgebung in Atemhaltetechnik und in der zeitlichen Verfolgung der Kontrastmittel-Anreicherung im Gewebe bei dynamischen Studien nicht mehr wegzudenken (Reiser und Semmler, 1997).

3.2.2.3 Kontrastmittel-unterstützte Magnetresonanz-Angiographie

Die Techniken der Phasenkontrast (PC)- und Time-of-flight (TOF)-Angiographie wurden im klinischen Alltag schnell an ihre Grenzen herangeführt. Diese zeigten sich in Signalintensitätsschwankungen bis hin zu Signalverlusten. Sie wurden in den Gefäßen mit schnellem und turbulenten Blutfluß durch spindephasierte “Löcher“ und in dem nicht mehr vom stationären Gewebe unterscheidbaren langsamen Blutfluß durch Sättigungsartefakte hervorgerufen. Sättigungsartefakte und Turbulenzen finden sich aber gerade in diagnostisch relevanten Stellen mit Gefäßveränderungen, wie z.B. Stenosen oder Aneurysmen. Durch den Einsatz von Kontrastmitteln wurde die Saturierung in den Blutgefäßen überwunden und Arterien wie Venen mit derselben SI visualisiert, die Aufnahmetechnik wurde somit weniger flußabhängig (Vogl et al., 1994; Bosmans und Marchal, 1996; Yucel und Lauffer, 1998).

Ein weiterer limitierender Faktor der MRA ohne Kontrastmittel war, daß die benötigte Meßzeit mit der gewählten Untersuchungsregion nicht kompatibel ist, dies gilt insbesondere

für die MRA in Thorax und Abdomen. Kurze Meßzeiten stellen die Grundlage für die Datenakquisition unter Apnoebedingungen dar. Durch verbesserte Gradientensysteme in den neuen MR-Geräten ist es möglich durch schnelle Meßfolgen Bewegungsartefakte zu unterdrücken und Atemstillstandsmessungen auch für größere Gefäßabschnitte zu realisieren (Rühm und Debatin, 1999).

Durch den Einsatz von Kontrastmitteln in der MRA wurde eine selektive Darstellung von Arterien und Venen, bzw. Unterscheidung benachbarter Gefäßsysteme durch den Zeitablauf eines gesetzten Kontrastmittel-Bolus möglich, während bei der TOF-MRA die Flußrichtung und bei der PC-MRA die Geschwindigkeit als Selektionskriterium herangezogen werden mußten (Bongartz, 1997).

Zur Evaluierung des klinischen Stellenwertes der Kontrastmittel-gestützten MRA im Vergleich zur nativen 2D-TOF-Technik konnte festgehalten werden, daß der Einsatz von Kontrastmitteln eine wesentliche Bereicherung für die periphere Gefäßdiagnostik darstellt. Es konnte belegt werden, daß eine exaktere Graduierung des Stenoseausmaßes und eine bessere Beurteilung von schmalkalibrigen Gefäßen und von horizontal verlaufenden Segmenten möglich war (Vosshenrich et al., 1997). Weiterhin konnte in einer über 60 Patienten umfassenden Studie mit Kontrastmittel-unterstützter 3D-MRA bezüglich des Nachweises signifikanter Stenosen eine Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 98% dokumentiert werden (Rühm und Debatin, 1999).

3.3 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

3.3.1 Einleitung

Der Einsatz von Röntgen-Kontrastmitteln ist oft unverzichtbar, um z.B. eine bessere Darstellung anatomischer Strukturen in der morphologischen Diagnostik oder direkte Kontrastierung pathologischer Prozesse zu erzielen. Aufgrund des hohen Weichteilkontrastes der MRT liefert dieses bildgebende Verfahren in einigen Fragestellungen bereits auch ohne Kontrastmittel hervorragende Ergebnisse (Seiderer et al., 1987). Denn je nach diagnostischer Forderung können durch Variation der gerätespezifischen Aufnahmeparameter Signale hervorgehoben oder unterdrückt werden, so daß in vielen Fällen hierdurch eine verbesserte

Darstellung und Abgrenzbarkeit von pathologischen Veränderungen erreicht werden kann. Frühzeitig erkannte man jedoch, daß die diagnostischen Möglichkeiten durch den Einsatz von Kontrastmitteln erheblich verbessert werden können, der Untersuchungsgang damit vereinfacht wird oder sogar der Einsatz anderer Methoden vermieden werden kann.

3.3.2 Wirkungsmechanismus der Kontrastmittel

Der Bildkontrast im MR-Bild wird durch die Differenzen der Signalintensitäten (SI) der verschiedenen Gewebe bestimmt. Diese wiederum stehen in Abhängigkeit mit den gewebe- und gerätespezifischen Parametern. Die gerätetechnischen oder extrinsischen Faktoren TR und TE können am MR-Gerät innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden, die gewebespezifischen oder intrinsischen Faktoren können durch von außen in den Körper eingebrachte Substanzen verändert werden. MR-Kontrastmittel sind Pharmazeutika, die die intrinsischen Eigenschaften der Gewebe verändern und die Differenzen der SI erhöhen. Da bei den Gewebeparametern die SI zur Wasserstoffatomkerndichte nur in einer linearen Beziehung steht, von T1 und T2 dagegen exponentiell abhängig ist, ist eine effiziente Veränderung des Bildkontrastes am ehesten durch eine T1 oder T2-Beeinflussung zu erreichen (Ramm et al., 1986; Reiser und Semmler, 1997).

Kontrastmittel in der MRT sind magnetisch wirksame Substanzen, die selbst zwar nicht bildgebend sind, aber eine Veränderung des lokalen Magnetfeldes und somit eine Relaxationszeitverkürzung der Protonen bewirken. Dies beruht auf einer Wechselwirkung der Kontrastmittel mit den in ihrer Umgebung befindlichen Protonen der Wasser-, Fett- oder Eiweißmoleküle (Rumor, 1996; Köchli und Marincek, 1998). Das Maß der Stärke der Relaxationszeitverkürzung (T1 oder T2) ist die Relaxivität (R1 bzw. R2), mit der Einheit $[1/(\text{mmol}\cdot\text{s})]$. Je höher die Relaxivität eines Stoffes ist, um so kürzer werden die Relaxationszeiten der Protonen in Abhängigkeit von der Konzentration.

Magnetismus ist eine Eigenschaft aller Substanzen und beruht auf der Bewegung elektrisch geladener Teilchen. Wenn diese Substanzen einem Magnetfeld ausgesetzt werden, zeigen sie ein unterschiedliches Verhalten. Die magnetische Suszeptibilität ist ein Maß dafür, in wieweit eine Substanz empfänglich für eine Magnetisierung durch ein äußeres Magnetfeld ist.

Qualitativ kann man vier verschiedene Formen der magnetischen Suszeptibilität unterscheiden: Diamagnetismus, Paramagnetismus, Ferromagnetismus und Superparamagnetismus. Diamagnetische Substanzen zeigen eine negative Suszeptibilität und ferromagnetische Substanzen halten nach Entfernung des äußeren Magnetfeldes eine Restmagnetisierung bei und sind als MR-Kontrastmittel ungeeignet. Somit kommen als Kontrastmittel für die MRT nur paramagnetische und superparamagnetische Substanzen zur Anwendung.

3.3.2.1 Paramagnetismus

Paramagnetische Substanzen sind durch mindestens eine ungepaarte Ladung charakterisiert, wobei das magnetische Moment von ungepaarten Elektronen erheblich größer als das von Neutronen und Protonen ist. Daher sind weiterhin Substanzen mit ungepaarten Elektronen zu betrachten, wobei das durch deren Eigenrotation entstehende magnetische Moment mit der Anzahl der ungepaarten Elektronen zunimmt. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes richtet sich das magnetische Moment in Richtung des Magnetfeldes aus, so daß es insgesamt zu einer Verstärkung kommt. Elemente der Nebengruppen, wie z.B. Lanthanide sind stark paramagnetische Substanzen, die zu einer reversiblen lokalen Erhöhung der Feldstärke führen. Hierbei von besonderer Bedeutung ist das dreiwertige Gadoliniumion Gd^{3+} , welches mit 7 ungepaarten Elektronen ein besonders großes effektives magnetisches Moment aufweist. Die Wechselwirkung der ungepaarten Spins der Elektronen des Kontrastmittels mit den Wasserstoffprotonen des jeweiligen Gewebes führt zu einem Signalanstieg. In T1-gewichteten Bildern kommt es zu einer Aufhellung, man spricht daher auch von positiven Kontrastmitteln.

Neben der T1-Verkürzung führen paramagnetische Kontrastmittel dosisabhängig auch gleichzeitig zu einer T2-Verkürzung, ein kompetitiver Effekt, der durch Optimierung des Kontrastmittels, der Dosis und der Sequenz möglichst minimiert werden soll.

3.3.2.2 Superparamagnetismus

Superparamagnetische Substanzen, die sich ebenfalls durch ungepaarte Elektronen auszeichnen, sind kleine, sogenannte Eindomänenpartikel. Als eine Domäne bezeichnet

man eine Region mit spontaner Magnetisierung. Eindomänenpartikel mit superparamagnetischen Eigenschaften zeigen im feldfreien Raum eine ungeordnete Ausrichtung, die sich durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes parallel ausrichtet und nach Abschalten desselben wieder zufällig im Raum verteilt.

Substanzen mit superparamagnetischen Eigenschaften sind kleine Metalloxide, von denen Eisenoxidpartikel als MR-Kontrastmittel von Bedeutung sind. Generell kommen als superparamagnetische Substanzen Ferrite und Magnetite in Betracht, wobei die Magnetite eine Untergruppe der Ferrite sind. Sie sind als Eisenoxidpartikel mit zweiwertigem Eisen als divalentem Metallion charakterisiert. Da sie beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes ein sehr großes magnetisches Moment besitzen, bewirken sie lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die zu einer schnelleren Dephasierung der Protonen führen. Superparamagnetische Kontrastmittel bewirken eine T₂-Verkürzung mit nachfolgender SI-Abnahme. In hierfür empfindlichen T₂-gewichteten Aufnahmen kommt es zu einer Schwärzung im Bild, daher spricht man auch von negativen Kontrastmitteln (Seiderer et al., 1987; Karl, 1996; Rumor, 1996; Reiser und Semmler, 1997; Krietsch, 1998).

3.3.3 Einteilung der MRT- Kontrastmittel

Die in der MRT eingesetzten Kontrastmittel lassen sich aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften in zwei Gruppen einteilen: die Gruppe der unspezifischen Kontrastmittel und die Gruppe der spezifischen Kontrastmittel. Bezüglich ihres magnetischen Verhaltens finden sich in jeder Gruppe sowohl paramagnetische als auch superparamagnetische Substanzen.

3.3.3.1 Spezifische Kontrastmittel

Spezifische Kontrastmittel reichern sich aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften in verschiedenen Organen an. Dies ist vor allem dann von Bedeutung, wenn aufgrund ähnlicher Perfusionsverhältnisse zwischen pathologischem und gesundem Gewebe eine deutliche Kontrastverbesserung erzielt werden soll. Zu diesen Kontrastmitteln gehören verschiedene Substanzen, die nach intravenöser Verabreichung schon während des initialen Perfusionsdurchganges in das extravaskuläre-interstitielle Kompartiment von Geweben ohne Blut-Gewebe-Schranke gelangen. Durch z.B. Bindung eines Trägerstoffes, den "Carrier",

an den Liganden wird die spezifische Aufnahme in Zellsysteme ermöglicht. Diese Kontrastmittel reichern sich selektiv im Zielorgan an, so kann im Vergleich zu Kontrastmitteln, die sich im gesamten Organismus verteilen, die Dosis reduziert werden. Faktoren wie Blutfluß, Partikelgröße, Opsonisation durch Plasmaproteine, Affinität des aufnehmenden Zellsystems und die relative Konzentration der Bindungsstellen sind für die Bioverteilung dieser Kontrastmittel verantwortlich.

1. Niedermolekulare, gewebespezifische Kontrastmittel

Das Grundgerüst für diese Art von Kontrastmittel ist meist ein Gd^{3+} -Ligandenkomplex mit paramagnetischen Eigenschaften. Gadolinium ist ein giftiges Schwermetall aus der Gruppe der Lanthanide und kann als Gadoliniumion nur in Verbindung mit sehr starken Komplexbildnern als Kontrastmittel eingesetzt werden, da durch diese die Einlagerung in Geweben und die damit verbundene Toxizität verhindert wird.

- *Beispiel: Leber*

Hepatozytenspezifische Kontrastmittel reichern sich als lipophile Kontrastmittel selektiv in der gesunden Leber als Ausscheidungsorgan an. Metastasen, Cholangiokarzinome und Lymphome z.B., die im Gegensatz zu den Hepatozyten keine Kontrastmittel-Anreicherung und SI-Erhöhung zeigen, bleiben in ihrem Signalverhalten unverändert. So kommt es zu einer Verstärkung des Kontrastes zwischen physiologischem Lebergewebe und pathologischen Veränderungen. Beispiele hierfür sind Gd-BOPTA (Multihance ; Byk Gulden), Gd-EOB-DTPA oder auch andere Ionen-Komplexbildner mit paramagnetischen Eigenschaften wie Mn^{2+} , z.B. Mn-DPDP. Die Verabreichung dieser Kontrastmittel erlaubt im Vergleich zu den Nativaufnahmen eine Erhöhung der detektbaren Läsionen, im Fall von Gd-BOPTA durch Kontrastierung der ableitenden Gallenwege auch hinsichtlich eventuell bestehender Gallenerkrankungen.

2. Makromolekulare, partikuläre gewebespezifische Kontrastmittel

- *Mononukleäres Phagozytose-System*

Zu dieser Art von Kontrastmitteln zählt man Verbindungen auf Basis natürlich vorkommender kristalliner Eisenoxide, den Magnetiten, die sich durch superparamagnetische Eigenschaften auszeichnen. Da sie in wässriger Suspension aggregieren und ausfallen würden, werden die Eisenoxidpartikel mit Hüllpolymeren stabilisiert, wobei vornehmlich Dextrane verwendet wurden. Diese Hüllpolymere dienen neben der galenischen Stabilisation auch der antitoxischen Wirkung und stellen für das mononukleäre Phagozytosesystem (MPS) interessante Oberflächenstrukturen dar. Die Zellen des MPS phagozytieren diese Partikel in Abhängigkeit ihrer Oberflächencharakterisierung und Größe, so daß es zu einer selektiven Anreicherung in Kupfferschen Sternzellen der Leber, Makrophagen in Milz, Knochenmark und Lymphknoten kommt. In der Leber z.B. kontrastieren Magnetite durch ihre Aufnahme in die Kupfferschen Sternzellen gesundes Lebergewebe, fokale Leberläsionen werden dagegen nicht dargestellt.

Hinsichtlich ihrer Größe bzw. der Partikelstruktur unterscheidet man wiederum superparamagnetische Eisenoxidpartikel: SPIO (Superparamagnetic Iron Oxide Particles) und ultrakleine-superparamagnetische Eisenoxidpartikel: USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Particles) und monokristalline Eisenoxidpartikel: MION. Beispiele hierfür sind AMI 25 (Endorem ; Guerbet), AMI 227 (Sinirem ; Guerbet), die auf dem deutschen Markt erhältlich sind und SH U 555 A (Resovist ; Schering) mit eingereicherter Zulassung.

- *Leber*

Zusätzlich zu den oben erwähnten Partikeln können Magnetite nach entsprechender Modifikation auch rezeptor-spezifisch angewendet werden, sie werden dann mit geeigneten Trägerstoffen versehen und von den Leberzellen aufgenommen. Ein Beispiel hierfür ist die Koppelung von USPIO an Arabinogalaktan, AG-USPIO, oder die Koppelung von MION an Asialofetuin, ASF-MION, welches dann über die Asialoglykoproteinrezeptoren der Hepatozyten aufgenommen wird. Bei Ermangelung solcher Zellen, bzw. der

entsprechenden Rezeptoren werden diese Kontrastmittel nicht aufgenommen und das Gewebe nicht kontrastiert.

- *Lymphknoten*

Die Darstellung von Lymphknoten stellt schon seit Jahren ein großes Forschungsfeld auf dem Gebiet der Tumordiagnostik dar. Eine entscheidende Grundlage hierfür ist die Beurteilung der regionalen Lymphknoten auf einen möglichen metastatischen Befall. Die Applikation von geeigneten Kontrastmitteln soll die Anreicherung derselben in gesundem Lymphgewebe durch Phagozytose erlauben. Metastatisch veränderte Lymphknoten reichern hingegen keine Ferritpartikel in den Metastasen an, welche dann als Aussparungen erscheinen.

- *Weitere*

Weitere spezifische Einsatzgebiete der Magnetite befinden sich in experimentellen Studien, wie z.B. die antikörpergebundene Anreicherung in Tumorgewebe oder infarktgeschädigtem Myokard. (Duroux, 1995; Frank et al., 1995; Saini et al., 1995; Elste, 1996; Reimer und Weissleder, 1996; Mahfouz et al., 1997; Bonnemain, 1998; Krietsch, 1998; Muller et al., 1998; Reimer und Tombach, 1998; Schnorr, 1998; Fischer, 2000).

3.3.3.2 Unspezifische Kontrastmittel

Die unspezifischen Kontrastmittel markieren den Extrazellulärraum, der sich aus dem Interstitium und dem intravasalen Raum zusammensetzt. Man unterscheidet hier ebenfalls zwischen niedermolekularen und makromolekularen Kontrastmitteln, die sich nicht nur hinsichtlich ihrer für die entsprechende Bildgebung verantwortlichen Moleküle bzw. Komplexe unterscheiden, sondern auch ein für die MR-Angiographie ausschlaggebendes, unterschiedliches Verteilungsverhalten aufzeigen.

1. Niedermolekulare extrazelluläre Kontrastmittel

Gd-DTPA (Gadopentate, Magnevist ;Schering) wurde 1988 als erstes paramagnetisches Kontrastmittel für die klinische Diagnostik zugelassen. Dieses Kontrastmittel, wie auch andere unspezifische Gd-Verbindungen wie z.B. Gd-DOTA (Gadoterate, Dotarem ; Guerbet) oder auch Gadodiamide (Omnisacan ;Nycomed) und Gadoteridol (Prohance ; Bracco), diffundieren nach einer schnellen intravasalen Verteilung rasch in den Extrazellulärraum mit einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von 12 Minuten und werden dann über die Nieren ausgeschieden. Nach einem initialen Peak innerhalb von 70 Sekunden sinkt die Plasmakonzentration bereits in den ersten 5 Minuten um 70% ab, die intravasale SI verringert sich und der durch die Extravasation bewirkte Anstieg des Hintergrundsignals reduziert den Kontrast zwischen Gefäß und umliegenden Geweben. Daher sind diese Kontrastmittel für die Blood-pool-MRA nicht geeignet. Es wurde jedoch festgestellt, daß das schwach proteinbindende Gd-BOPTA im Vergleich zum nicht proteinbindenden Gd-DTPA eine höhere und längere Gefäßkontrastierung bewirkt (Knopp et al., 1998).

Engelbrecht et al. (1998) verglichen die Angiogramme der Becken- und peripheren Gliedmaßengefäße mit Hilfe eines Kontrastmittels auf Gadoliniumbasis, Gd-DTPA-BMA, mit einem USPIO bei Hunden. Während das USPIO eine klare Abgrenzung der Gefäße 1., 2. und 3. Ordnung und eine Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Kontrastes über 45 Minuten hinweg ermöglichte, konnten sie bei dem Gd-DTPA-BMA eine Verstärkung des Signal-zu-Rauschkontrastes nur über 15 Minuten und eine insgesamt geringere SI-Verstärkung verzeichnen. Eine Studie, die ebenfalls an Hunden durchgeführt wurde, kam bei dem Vergleich zwischen dem superparamagnetischen eisenhaltigen PEG-Ferron/NC und dem Gd-DTPA-BMA auch zu dem Ergebnis, daß ersteres eine längere, über 45 Minuten andauernde Darstellung der Gefäße mit einem höheren Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (S/R) erlaubt (Saeed et al., 1998).

Diese Kontrastmittel werden für die unterschiedlichsten Fragestellungen eingesetzt, wobei eine pathologische Anreicherung auf einer Störung z.B. der Blut-Hirnschranke oder einer abnormen kapillären Permeabilität beruht. Der klinische Einsatz der niedermolekularen, extrazellulären Kontrastmittel nutzt das unterschiedliche Perfusionsverhalten zwischen

gesundem und geschädigtem Gewebe und zielt auf die zerebrale Gefäßdarstellung, Meningitiden, subakute und akute Hirninfarkte, Bandscheibenvorfälle, Multiple Sklerose Plaques, Darstellung von Tumoren des Zentralnervensystems und der Leber, Hervorhebung von Leberläsionen, Abszessen, Infarkt diagnose des Herzens usw.

2. Makromolekulare und partikuläre Kontrastmittel

Diese Art von Kontrastmittel sind entwickelt worden, um selektiv den Intravasalraum zu kontrastieren. Um diese Anforderung zu erfüllen, müssen zwei Bedingungen gegeben sein. Zum einen muß die Molekulargröße dieser Kontrastmittel groß genug sein um eine Extravasation und glomeruläre Filtration zu verzögern bzw. zu umgehen und zum anderen muß die schnelle Erkennung durch das MPS möglichst verzögert werden. Kontrastmittel die eine lange und genaue Darstellung des Gefäßsystems ermöglichen, werden auch Blood-pool-agents, bzw. Blood-pool-Kontrastmittel genannt.

Für die MRA werden zwei Gruppen von Blood-pool-agents eingesetzt. In der einen Gruppe, den makromolekularen Kontrastmitteln, werden Gd-Komplexe an Albumin, Dextran, Polylysin oder Liposomen gebunden, wodurch ihr Molekulargewicht in der Regel über 50 kDa liegt. In der anderen Gruppe, den partikulären Kontrastmitteln, kommen Magnetite als MION-Verbindungen und USPIO zum Einsatz, die durch Größenfraktionierung aus den SPIO hervorgegangen sind. USPIO werden nicht sofort von den Leber- und Milzmakrophagen aus dem Blutstrom herausgefiltert und sind daher für eine längere diagnostische Bildgebung zugänglich (van Rugge et al., 1992; Adzamli et al., 1993; Vogl et al., 1994; Duroux, 1995; Weissleder, 1995; Yokota et al., 1995; Rumor, 1996; Mahfouz et al., 1997; Dendale et al., 1998).

3.3.3.3 Blood-pool-Kontrastmittel für die Magnetresonanz-Angiographie

- Einleitung

Durch die Einführung der Kontrastmittel-verstärkten 3D-MR-Angiographie wurden die Möglichkeiten der Gefäßdarstellung erheblich erweitert. Bei der Bolus-Angiographie erfolgt

die Datenakquisition während des intravenös verabreichten Kontrastmittel-Bolus in der ersten arteriellen Phase, so daß bei dieser ersten Passage (first pass) eine selektive Darstellung des arteriellen Gefäßbaumes möglich ist. Hierzu muß eine schnelle Datenakquisition mit entsprechend leistungsstarken Gradientensystemen während der möglichst homogen anflutenden Kontrastmittel-Konzentration gewährleistet sein. Dies setzt die Bestimmung der Zeitspanne (die Kreislaufzeit), die das Kontrastmittel vom Injektionsort zum Untersuchungsgebiet benötigt, zwingend voraus. Das Ziel der Bolus-MRA ist ein maximaler Gefäß-Gewebekontrast ohne störende Bewegungsartefakte und ohne venöse Überlagerung zur selektiven Darstellung des arteriellen Gefäßsystems (Rühm und Debatin, 1999). Aufgrund des relativ geringen Molekulargewichtes und der damit verbundenen schnellen Extravasation eignen sich niedermolekulare, extrazelluläre Kontrastmittel zwar gut für die Bolus-Angiographie, jedoch nicht für eine langanhaltende MR-Angiographie. Um eine maximale, homogene und zeitlich exakt abgestimmte Kontrastmittel-Anflutung im diagnostisch relevanten Gefäßabschnitt zu realisieren, ist unter Umständen eine Nachdosierung des Kontrastmittels mit entsprechender Erhöhung des Risikofaktors in Kauf zu nehmen. Um diese Limitationen zur spezifischen Darstellung der Gefäße zu umgehen, wurden bzw. werden daher Kontrastmittel mit hohem Molekulargewicht entwickelt, die durch ihre lange Verweildauer im Intravasalraum für die Gefäßdarstellungen im gesamten Körperbereich geeignet sind (Vogl et al., 1994). Diese Kontrastmittel werden Blood-pool-agents genannt und sollten idealerweise über weniger als 30 Sekunden als Bolus injizierbar sein, aber das Gefäßbett für mindestens eine halbe Stunde kontrastieren. Zum einen erlaubt die Bolusapplikation die arteriovenöse Separierung der Gefäße, zum anderen wird aber auch eine längere Datenerfassungszeit von 5-10 Minuten durch den *steady-state* ermöglicht. Dies kann man sich in einer höheren Auflösung, bis hin zu einer 1024^2 Matrix, die aus 1024×1024 Pixeln besteht, zunutze machen oder aber auch in einer MRA-Sitzung verschiedene Körperregionen mit einer einzigen Kontrastmittel-Injektion untersuchen. So ist es z.B. möglich, mit einer Untersuchung im Rahmen der arteriosklerotischen Erkrankungen unterschiedliche Gefäßbettregionen oder aber auch Herzkranzgefäße und periphere Gefäße darzustellen (Yucel und Lauffer, 1998).

- Makromolekulare Gd-Verbindungen

Die meisten makromolekularen Substanzen sind Derivate von Proteinen, Polysacchariden oder synthetischen Polymeren, i.d.R. mit einem Molekulargewicht über 30 kDa, die mit einer unterschiedlichen Anzahl von Gd-Ligandenkomplexen kovalent gebunden sind. Verbindungen wie z.B. Albumin-(Gd-DTPA), Dextran-(Gd-DTPA), Polylysin-(Gd-DTPA) führen durch die Bindung mehrerer Gd-Ionen pro Molekül zu einer 40-200 mal höheren Relaxivität der Protonen als bei MR-Untersuchungen ohne Kontrastmittel. Im Vergleich zu den kleineren extrazellulären Kontrastmitteln verweilen sie durch ihre makromolekulare Struktur sehr viel länger im Intravasalraum und besitzen eine höhere Effektivität pro Gadoliniumatom, sie sind daher zur Gefäßdarstellung besser geeignet. Albumin-(Gd-DTPA) und Dextran-(Gd-DTPA) zeigen einen nur langsamen Abfall der Blutkonzentration und verbleiben lange Zeit intravasal, weisen allerdings hinsichtlich der Immunigenität und der nur langsamen renalen Ausscheidung Nachteile auf, die den Einsatz beim Menschen stark einschränken. Experimentell wurde an Ratten festgestellt, daß es zu einer lang anhaltenden Retention dieser Kontrastmittel kommt. Vor allem in der Leber wird der Proteinmetabolismus beeinflusst und in den Knochen ist eine Ablagerung von freien Gd-Ionen nachweisbar (Vogl et al., 1994; Weissleder, 1995; Yucel und Lauffer, 1998).

In einer vergleichenden Studie bezüglich der Visualisierung arterieller und venöser abdominaler Gefäße zwischen Gd-DTPA und Polylysin-(Gd-DTPA) konnte an sedierten Kaninchen eine deutliche Überlegenheit des letzteren als Blood-pool-Kontrastmittel festgestellt werden (Vogl et al., 1996). Weitere Experimente an Ratten und Schafen zeigten ebenfalls einen erfolgreichen Einsatz von Polylysin-(Gd-DTPA) zur Detektion quantitativer Veränderungen der Kapillarintegrität inklusive akuter Kapillarschäden und Erkennung experimentell verursachter Lungenembolien und Festlegung des kleinstmöglichst darstellbaren, embolisierten Gefäßes (Brasch et al., 1993; Bock und Lehmann, 1997). Andere Gadolinium-Polymere wie z.B. Gd-DTPA-PEG und Polylysin-Gd-DTPA 40 wurden erfolgreich zur Detektion von Lungenemboli bei Hunden (Li et al., 1997) respektive bei Ratten zum SI-Vergleich zwischen embolisierten und nicht embolisierten Lungen eingesetzt (Berthezene et al., 1992).

- Niedermolekulare Gd-Verbindung

In diese Gruppe fällt das relativ neuentwickelte MS-325 (Angiomark ; Epix Medical, Boston, MA), ein niedermolekulares Gd-Chelat, welches sich jedoch durch seine reversible Bindung an Plasma Albumin als Blood-pool-agent auszeichnet. Durch seine 80-96%ige Bindung an Plasma Albumin und eine 10-fach höhere T1-Relaxivität im Gegensatz zu Gd-DTPA führt dieses Kontrastmittel bei Pavianen zu einer HWZ von 174 Minuten und einer starken Erhöhung der Signalintensität. MS-325 präsentiert sich als vielversprechendes Kontrastmittel für die MRA mit Augenmerk auf die Darstellung der Coronargefäße (Parmelee et al., 1997; Grist et al., 1998; Lauffer et al., 1998; Li et al., 1998).

- Partikuläre Verbindungen

Superparamagnetische Magnetite werden ebenfalls als Kontrastmittel für die MR-Angiographie eingesetzt. Hierbei ist die Größe des Kontrastmittel-Teilchens für die Bluthalbwertszeit, Biodistribution und das R2/R1-Verhältnis von entscheidender Bedeutung. Kontrastmittel auf Basis von Eisenoxidpartikeln können anhand ihrer Größe in SPIO mit einem Partikeldurchmesser über 50 nm und USPIO mit einem Partikeldurchmesser unter 50 nm unterteilt werden, wobei nur letztere als Blood-pool-Kontrastmittel eine Rolle spielen. Die bisherigen USPIO-Partikel setzen sich aus mehreren, in ihrer Struktur variablen Eisenkernen mit Einzeldurchmessern von 4-10 nm und der diese umgebenden Hülle zusammen. Die Größe der Hülle schwankt dabei noch stärker als die der Eisenkerne und unterscheidet sich bei den einzelnen Kontrastmittel hinsichtlich der Art, wie z.B. Dextrane oder Carboxydextrane (AMI 227, Sinirem) und der Ladung. Die Aufgabe der Hülle ist eine Reduktion des Ausmaßes der Adsorption von Proteinen und Zellen und die Maskierung von Oberflächeneigenschaften der Partikel. Hier ist insbesondere die Oberflächenstruktur und die Größe für die Erkennung durch das MPS ausschlaggebend. Je kleiner die Partikel sind, desto länger können sie ihrer Phagozytose beim Durchfluß von Leber und Milz entgehen und als signalbeeinflussende Partikel im Blutstrom zirkulieren. Nur Partikel mit einem Durchmesser unter 20 nm werden nicht sofort aus dem zirkulierenden Blut herausgefiltert und ermöglichen eine längere Bluthalbwertszeit. Der intravasale Signalanstieg wird zum einen durch die physiko-chemischen und biologischen Eigenschaften beeinflusst. Zum anderen sind kleine

Partikel aufgrund ihres günstigen R2/R1 -Verhältnisses für die MRA besser geeignet. Die Eigenschaften der Partikel werden insgesamt durch ihre Struktur, Ladung, Relaxivität, Magnetisierung, magnetische Suszeptibilität, pharmakokinetischen Eigenschaften, Toxizität und ihrer Gesamtgröße bestimmt (Weissleder, 1995; Bonnemain, 1998; Yucel und Lauffer, 1998).

Bei den superparamagnetischen USPIO wird in der MR-Angiographie die gleichzeitig zur T2-Verkürzung auftretende T1-Verkürzung mit entsprechender Wichtung verwendet, so daß die Kontrastierung der Gefäße mit einem SI-Anstieg gekennzeichnet ist. Hierbei sind die Relaxivitäten wesentlich höher als bei den Gd-Verbindungen (Bonnemain, 1998). So zeichnen sich die USPIO zum einen durch ihre langanhaltende T1-Verkürzung mit entsprechendem SI-Anstieg während der Blutzirkulation in T1-gewichteten Bildern aus. Zum anderen führt ihre T2-Verkürzung zum SI-Abfall nach ihrer Aufnahme in Organe des MPS in T2-gewichteten Bildern. Dieser synergistische Effekt zeigt sich besonders deutlich in der Leber mit starker Kontrastierung der Lebergefäße zu dem umliegenden, im Laufe der Zeit an SI nachlassenden Parenchym (Saini et al., 1995; Nolte Ernsting et al., 1998; Reimer und Tombach, 1998). Infolge der Tatsache der intravasalen Signalgebung einerseits und ihrer aufgrund der geringen Größe resultierenden Extravasation in periphere Organe und dortige Aufnahme von Zellen des MPS, des Interstitiums und der Lymphknoten andererseits, sind die Grenzen bei der Einteilung dieser Kontrastmittel eher als fließend zu bezeichnen.

In einer Studie wurden zwei Blood-pool-Kontrastmittel an Schweinen hinsichtlich der Eignung zur Abdominalangiographie getestet. USPIO FeO-BPA im Vergleich zu einem Gd-Polymer WIN 22181. Beide zeigten qualitativ hochwertige Angiogramme, wobei FeO-BPA mit einem 6-8 mal längerem diagnostischen Fenster und dem synergistischen Effekt der vaskulären T1-Verkürzung und der parenchymalen T2-Verkürzung in der Leber überlegen war (Nolte Ernsting et al., 1998).

AMI 227 (Sinirem) deutet sich als vielversprechendes Blood-pool-Kontrastmittel an. Dies zeigt sich in der langen intravaskulären Verweildauer mit einer über 45 Minuten bis über eine Stunde lang signifikant andauernden Signalverstärkung. In qualitativer Sicht ist eine Verbesserung der Visualisierung von Teilen der Coronargefäße und der Renalarterien durch

Darstellung der proximalen Anteile der Gefäße möglich. Diese signifikante Verlängerung steht in Zusammenhang mit der verabreichten Kontrastmittel-Dosis (Mayo Smith et al., 1996; Stillman et al., 1996; Loubeyre et al., 1997; Tanimoto et al., 1998). Verschiedene Studien belegen, daß auch bei anderen Kontrastmitteln eine optimale Gefäßdarstellung bei geringen Kontrastmittel-Dosen erzielt werden kann. Bei Überschreiten der optimalen Kontrastmittel-Dosis kann es zu Überdosierungseffekten, bzw. bei der Bolusangiographie ebenfalls zu einem Signalanstieg in den venösen Gefäßen kommen und durch Überlagerung mit den arteriellen Gefäßen dazu führen, daß eine genaue Gefäßbeurteilung nicht mehr möglich ist (Loubeyre et al., 1996; Loubeyre et al., 1997; Saeed et al., 1998).

- Neue Blood-pool-Kontrastmittel: VSOP

Eine vollkommen neue Art von USPIO als Blood-pool-Kontrastmittel stellt die Substanzgruppe der VSOP (Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles) dar. Bei diesen Kontrastmitteln sind die Eisenoxidkerne nicht, wie bisher, mit Polymeren ummantelt, sondern werden erstmalig mit einem Monomer stabilisiert. Als Monomer dient hierbei Zitrat. Dadurch ergibt sich im Gegensatz zu polymer-ummantelten Kontrastmitteln wie z.B. Dextran, von physikalisch-chemischer Seite ein gut definierter Partikelbau mit günstigem Verhältnis zwischen Kern und Hülle und einem guten Austausch zwischen Kern und umgebenden Protonen. Hieraus resultiert eine Erhöhung der T1-Relaxivität. Weiterhin sind die Eisenkerne bezüglich ihrer Größe sehr konstant, sie bewegt sich zwischen 2 und 5 nm. Bei den VSOP kann der Gesamtdurchmesser der Teilchen zwischen 4-10 nm sowie deren T1- und T2-Relaxivitäten in weiten Grenzen reproduzierbar eingestellt werden. Bisher wurden diese Substanzen an Ratten und Kaninchen bezüglich ihrer Eignung für die MRA getestet. Hinsichtlich ihrer physikalischen und biologischen Eigenschaften zeichnen sich die VSOP infolge ihrer T1-Relaxationszeitverkürzung durch ein hohes intravaskuläres Signal und infolge der geringen Extravasation durch langanhaltenden Kontrast aus (Taupitz et al., 2000).



Zitrat —

Proton mit Spin —●→

Dextran 

Abb. 1: Monomer ummantelter Eisenoxidpartikel, VSOP mit Zitratehülle

Abb. 2: Polymer ummantelter Eisenoxidpartikel, mit Dextranhülle

3.4 Eisen

3.4.1 Stoffwechsel

3.4.1.1 Aufgabe und Vorkommen

Mit 70 mg/kg KM weist Eisen den höchsten Gehalt aller Spurenelemente im Körper auf, wobei der Plasmaeisengehalt je nach Tierart variieren kann. Dieses liegt vorwiegend gebunden vor mit 70% in Hämoglobin, 16% in Ferritin und Hämosiderin und zu 3-7% in Myoglobin als nicht katalytisch wirkende Metallproteide. Eisen wird im Stoffwechsel zu Oxidations- und Reduktionsprozessen, hier insbesondere für Atmungsenzyme, aber auch für andere spezifische Metallenzyme benötigt. Die überwiegende Menge des Plasmaeisens ist an Transferrin gebunden und gelangt in das Knochenmark, wo es zur Bildung des Hämoglobins als Baustein des Protoporphyrins herangezogen wird. Bei neutraler Stoffwechsellage kann überschüssiges Eisen in Form von Ferritin und Hämosiderin gespeichert werden. Im

Gegensatz zu Hämosiderin ist Ferritin eine Art Eiseneinschlußverbindung, die es dem Körper ermöglicht, das gespeicherte Eisen bei Bedarf wieder freizusetzen und dem Stoffwechsel zuzuführen.

3.4.1.2 Eisen-Haushalt

Die Homöostase des Eisen-Haushaltes verläuft in sehr engen Grenzen und wird hauptsächlich über Aufnahme und Speicherung aufrechterhalten. Der Körper resorbiert nur soviel Eisen aus der Nahrung wie er benötigt und verfügt auch nur über eine geringe Ausscheidungskapazität, vorwiegend durch Abschilferung von Darmzellen. Es wird vermutet, daß die Steuerung der Fe-Aufnahme über Transportsysteme der Darmepithelzellen erfolgt, wobei die Resorption aus der Nahrung im Dünndarm bei gleichzeitigem Vorhandensein von Fumarat, Zitrat und Ascorbat erhöht wird. Dieses Eisen wird in den Makrophagen der Lymphknoten, Leber, Milz, des Knochenmarkes und anderer Organe erst einmal gespeichert, bevor es nach und nach verstoffwechselt wird. Abbaueisen, z.B. durch Erythrozytenmauserung, geht zu 90% wieder in den Stoffwechsel ein, daher ist die Ausscheidung auch gering. Die Exkretion erfolgt überwiegend über den Kot, kann aber auch zu gleichen Teilen über den Harn erfolgen (Bronsch, 1976).

3.4.2 Toxizität freier Eisenionen

Freie Eisenionen im Körper sind toxisch, weshalb z.B. Transport und Speicherung im Körper mit der Bindung an Proteine erfolgt. Hierbei ist die Eisenbindungskapazität des Transferrins von besonderer Bedeutung, welches unter physiologischen Bedingungen nur zu 20-45% mit Eisen abgesättigt ist. Bei dem verbleibenden, nicht mit Eisen besetzten Anteil des Transferrins spricht man von latenter Eisenbindungskapazität. Wird die maximale Transportfähigkeit des Blutes, die sogenannte totale Eisenbindungskapazität, überschritten, kommt es zu Vergiftungserscheinungen. Da unter physiologischen Bedingungen die Eisenaufnahme durch den Mukosablock reguliert wird, sind Vergiftungen insbesondere nach parenteraler Eisenapplikation bei nicht vorliegendem Eisenmangel zu erwarten. Eine Eisenvergiftung führt zu Symptomen im Bereich des Magen-Darm-Traktes und der Leber sowie zu Herz-Kreislaufstörungen. Daran sind folgende Mechanismen beteiligt:

- Blockade von aktiven Enzymzentren
- Radiakalbildung (Eisen ist Katalysator für die Bildung von Sauerstoffradikalen)
- Ca²⁺-Verdrängung von erregbaren Strukturen

In der Veterinärmedizin werden Eisendextrane seit Jahrzehnten routinemäßig in erster Linie bei Ferkeln zur Behandlung der Eisenmangelanämie vorwiegend parenteral verabreicht. Die applizierte Dosis beträgt 150-300 mg pro Tier und ist um ein Vielfaches höher als bei den in der MRT durchgeführten Kontrastmittel-Untersuchungen. Diese Präparate sind in der Regel gut verträglich (Kolb et al., 1992; Anke, 1994; Kroker, 1994; Younes, 1994).

3.4.3 Toxizität und Verstoffwechslung eisenhaltiger Kontrastmittel

3.4.3.1 Toxizität

Da freie Eisenionen toxisch auf den Organismus wirken, müssen sie in Kontrastmitteln mit einer Hülle versehen werden, die darüberhinaus der galenischen Stabilität dient. Bei den bisher verwendeten eisenhaltigen Kontrastmitteln wurden dafür Polymere genutzt. Zahlreiche Untersuchungen belegen, daß Magnetite als untoxisch einzustufen und im allgemeinen gut verträglich sind. Bei Kontrastmittel-Untersuchung mit dextransummantelten SPIO konnten weder neuro-, hepato- oder histotoxische Schäden festgestellt werden. Die Tiere zeigten keinerlei Störungen des Allgemeinbefindens und die Laborwerte blieben im Normalbereich. Hinsichtlich der Nephrotoxizität wurden selbst bei der 10-fachen klinischen Dosis keine Auffälligkeiten bekannt (Brillet et al., 1991; Hamm et al., 1992; Hamm et al., 1994; McLachlan et al., 1994; Schulze et al., 1995; Lawaczek et al., 1997). Studien von Weissleder et al. (1989a; 1994) zeigen, daß selbst bei sehr viel höheren Dosen als für die normale Kontrastmittel-Untersuchung benötigten, keine Anzeichen einer toxischen Auswirkung zu beobachten sind und mit einer chronischen Toxizität erst nach wiederholter Verabreichung hoher Dosen zu rechnen ist.

- Hüllpolymere

Prinzipiell sind intravenös verabreichte Dextrane, bzw. Dextranverbindungen gut verträglich und werden in den unterschiedlichsten Bereichen (s.o.) wie z.B. auch als Plasmaexpander

in der Infusionstherapie eingesetzt. Hierbei sind jedoch allergische Reaktionen, bis hin zu anaphylaktischen Zwischenfällen nicht auszuschließen (Simionescu et al., 1972; Macdougall, 1999). Infolge dieser limitierten Verträglichkeit können entsprechende Substanzen nur langsam infundiert werden (Ennis et al., 1986; Bacon et al., 1987; Atkinson et al., 1988; Nolte et al., 1988; McLachlan et al., 1994).

Die Ausscheidung der Dextrane erfolgt bevorzugt durch die Nieren. Bei Überschreiten der Nierenschwelle erfolgt der enzymatische Abbau. Durch die hohe Nierendurchblutung können sich hier nach ihrer Filtration rasch nephrotoxische Substanzen konzentrieren und bevorzugt die proximalen Tubulusepithelien schädigen. Schädigende Stoffe können endogener, aber auch exogener Herkunft wie Gifte, Chemikalien und Arzneimittel sein. Zu diesen gehören u.a. Aminoglykoside, Cephalosporine, Röntgen-Kontrastmittel, Salizylate und Dextrane mit Folgen wie Oligurie, Anurie und Dehydratation oder auch akutes Nierenversagen. Weiterhin besteht bei höheren Dextrandosen die Gefahr von Gerinnungsstörungen infolge der Thrombozytenaggregations- und der zusätzlichen Hemmung der Gerinnungsfaktoren V und VIII. Neben den schon erwähnten allergischen Reaktionen können sich Dextrane darüber hinaus auf Herz, Kreislauf und Gefäße mit z.B. Blutdruckabfall und Tachycardie, auf den Respirationstrakt mit z.B. Bronchospasmus und Dyspnoe und auf die Haut mit z.B. Urtikaria und Exanthenen auswirken und zu Fieber, Gelenkschmerzen und Uteruskontraktionen führen (Ammon, 1991; Mutschler, 1991; Cojocel, 1994; Eyer, 1994).

- Hüllmonomere

Eine neue Substanzklasse der superparamagnetischen Kontrastmittel wird, im Gegensatz zu allen anderen USPIO, mit Monomeren anstatt mit Polymeren ummantelt (VSOP). Das in dieser Arbeit verwendete Kontrastmittel ist ein Vertreter der VSOP und wurde mit Zitrat stabilisiert. Zitrat ist eine körpereigene Substanz von Säugetieren und kann von diesen verstoffwechselt werden.

3.4.3.2 Verstoffwechslung der Magnetite

Beide Gruppen der superparamagnetischen Eisenoxide, SPIO und USPIO, werden von den

Zellen des MPS in Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark phagozytiert und unterliegen dann dem metabolischen Eisenstoffwechsel (Bacon et al., 1987; Saini et al., 1987; Weissleder et al., 1990; Pouliquen et al., 1991). Dabei hat die Partikelgröße einen entscheidenden Einfluß auf die Plasmahalbwertszeit und den bevorzugten Aufnahmeort. Im Gegensatz zu den SPIO können die USPIO aufgrund ihres kleineren Durchmessers länger im Blut zirkulieren, da sie nicht sofort von den Makrophagen der Leber und Milz herausgefiltert werden. Durch ihre geringe Größe besitzen sie daher eine längere Bluthalbwertszeit und können durch das Kapillarendothel mittels vesikulärem Transport und durch interendotheliale Zellverbindungen hindurch in die Organe und zu den Zellen des MPS gelangen (Weissleder et al., 1990). Hier sind in erster Linie die Kupfferschen Sternzellen der Leber und die Makrophagen der roten Milzpulpa zu erwähnen. Pouliquen et al. (1991) beschrieben mittels eines radioaktiven Markers, daß bereits eine halbe Stunde nach der Injektion etwa die Hälfte der Dosis von den Zellen des MPS aufgenommen wird, während die andere Hälfte weiter im Blut zirkuliert. Innerhalb der ersten fünf Tage beginnt die Metabolisierung der Eisenkerne in der Leber und in den Makrophagen der Marginalzone der Milz. Bei Mäusen wurde die Aufnahme des Kontrastmittel-Eisens in die Erythrozyten beobachtet. Eine andere Studie (Okon et al., 1994) beschreibt, daß innerhalb zwei Stunden nach der Injektion bereits ein Anstieg der Eisenkonzentration in diesen Organen vermerkt werden kann (7%), wobei eine kontinuierliche Zunahme in der Milz (44%) bis zu 48 Stunden zu beobachten ist und bis zum 25. Tag wieder langsam abfällt (22%). In der Leber dagegen fällt innerhalb der ersten 24 Stunden die Eisenkonzentration wieder ab, um bis zum 25. Tag erneut langsam anzusteigen.

Die Aufnahme von dextranummantelten Kontrastmitteln wird durch die Fluid-phase-Endozytose bewerkstelligt. Daraufhin werden die phagozytierten Eisenpartikel in den Lysosomen teilweise abgebaut und finden sich dann einzeln oder zu mehreren aggregiert im Zytoplasma, wobei die Größe der Aggregate mit der Dosis und der Zeit ansteigt. Das Kontrastmittel-Eisen wird in den Körpereisenspeicher aufgenommen und nach Bedarf entsprechend dem körpereigenen Eisen wieder freigesetzt (Theil et al., 1979; McLachlan et al., 1994; Okon et al., 1994; Schulze et al., 1995; Moore et al., 1997).