

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Mödder

**Dynamische Magnetresonanztomographie
zur Beurteilung der Knochenmarksmikrozirkulation und
anti-angiogenetischer Therapieeffekte bei malignen
hämatologischen Erkrankungen**

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
zur Erlangung der *venia legendi* für das Fach
Diagnostische Radiologie

vorgelegt von
Dr. med. Axel Jens Scherer
aus Hanau

2002

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Zielsetzung	8
3. Grundlagen der MRT-Diagnostik hämatologischer Erkrankungen	9
3.1. Das Multiple Myelom	16
3.2. Die Myelodysplastischen Syndrome	20
3.3. Die Osteomyelofibrose	21
4. Grundlagen der kontrastverstärkten dynamischen MRT	25
4.1. Sequenzprotokoll der kontrastverstärkten dynamischen MRT	26
4.2. MRT- Kontrastmittel	31
4.3. Experimentelle Bestimmung der Relaxationszeit	35
4.4. Das offene zwei Kompartimente Modell:	38
Amplitude (A) und Austauschratenkonstante (k_{21})	
4.5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter Amplitude (A)	42
und Austauschratenkonstante (k_{21})	
4.6. Region-of-interest-Messungen bei der d-MRT	49
4.7. Erstellung farbcodierter Parameterbilder	56
5. Patienten und Therapieprotokolle	
5.1. Klinische Stadien der Patienten / Patientencharakteristika	60
5.2. Thalidomid zur anti-angiogenetischen Therapie	63
5.3. Immunhistochemischer Nachweis der Blutgefäßdichte	68

6. Ergebnisse der dynamischen MRT-Untersuchungen	
6.1. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei gesunden Normalpersonen	74
6.2. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT beim Multiplen Myelom	77
6.2.1. Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper mittels d-MRT beim Multiplen Myelom	80
6.3. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei den Myelodysplastischen Syndromen	88
6.4. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei der Osteomyelofibrose	93
6.5. Veränderungen der d-MRT Parameter unter Thalidomidtherapie und Korrelation mit den klinischen Verlaufsparemtern	96
6.5.1. Verlaufsuntersuchungen der d-MRT bei den Myelodysplastischen Syndromen	97
6.5.2. Verlaufsuntersuchungen der d-MRT beim Multiplen Myelom	101
6.5.3. Verlaufsuntersuchungen der d-MRT bei der Osteomyelofibrose	105
7. Diskussion	108
8. Zusammenfassung	117
9. Literaturverzeichnis	120
10. Danksagung, Lebenslauf	132

Abkürzungsverzeichnis

A	Amplitude
a.u.	arbitrary units
d-MRT	dynamische Magnetresonanztomographie
FAB	Französisch-Amerikanisch-Britische Kooperationsgruppe
FLASH	Fast Low Angle Shot
Gd-DTPA	Gadoliniumdiethylentriaminpentaessigsäure
GE	Gradientenecho
k_{21}	Austauschratenkonstante
KM	Kontrastmittel
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MM	Multiples Myelom, Plasmozytom
MRT	Magnetresonanztomographie
MVD	Micro-Vessel-Density, Mikrogefäßdichte
OMF	Osteomyelofibrose
PV	Polyzythämia vera
RA	refraktäre Anämie
RAEB	refraktäre Anämie mit exzessiv erhöhter Blastenzahl
RAEB-T	RA mit exzessiv erhöhter Blastenzahl in Transformation
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
ROI	Region-of-interest
SD	Schichtdicke
SE	Spin-Echo
SL	Anzahl der Schichten
STIR	Short Time Inversion Recovery
TE	Echozeit
Thk	Schichtdicke
TI	Inversionspulszeitpunkt
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
w	Wichtung bzw. gewichtet

1. Einleitung

Die Hypothese, daß die Angiogenese eine entscheidende Rolle beim Tumorwachstum spielt, wurde 1971 von Judah Folkman aufgestellt [1]. Er stellte fest, daß Tumore ab einer bestimmten Größe auf die Neubildung von Gefäßen zur Versorgung des Zellverbandes und zum weiteren Wachstum angewiesen sind. Das Prinzip der Neoangiogenese ist nicht auf maligne Neoplasien beschränkt, sondern findet ebenso im gesunden Gewebe, z.B. bei der Wundheilung oder der Plazentaentwicklung, statt [2]. Aufgrund fehlender Antagonisten der Tumorangioese blieb dieses physiologische Prinzip in Hinblick auf die Wachstumshemmung von Tumoren zunächst therapeutisch ungenutzt. In den letzten Jahren gelang es jedoch eine Reihe anti-angiogenetischer Stoffe zu identifizieren und herzustellen [3-6].

Den Goldstandard zur Beurteilung der angiogenetischen Aktivität eines Tumors und somit auch eines anti-angiogenetischen Therapieeffektes stellt derzeit die immunhistochemische Bestimmung der Mikrogefäßdichte (Micro-Vessel-Density, MVD) aus Biopsiepräparaten des Tumors dar [7,8]. Hierbei werden Endothelmarker immunhistochemisch angefärbt und die Anzahl der Mikrogefäße pro Gesichtsfeld ausgezählt. Diese klinisch etablierte Methode weist eine hohe Spezifität auf, wobei die Invasivität und ein nicht repräsentatives Ergebnis bei inhomogener Tumorzusammensetzung zwei gravierende Nachteile darstellen [9-11].

Ein alternatives Verfahren zur Beurteilung der Angiogenese sollte im Vergleich zur invasiven Methode eine ebenso spezifische Quantifizierung der angiogenetischen Tumoraktivität erlauben. Darüber hinaus sollte es patientenschonend und einfach zu wiederholen sein um ein Monitoring anti-angiogenetischer Therapieformen zu ermöglichen.

Um diese Anforderungen zu erfüllen sind für die Auswahl des geeigneten radiologisch-bildgebenden Verfahrens neben allgemeinen Faktoren, wie z.B. der Verfügbarkeit des Meßgerätes, auch die Tumorentität bzw. das Befallsorgan als ein entscheidendes Kriterium anzusehen. Während z.B. solide Tumoren der Bauchhöhle durch verschiedene bildgebende Modalitäten dargestellt werden können stellt die radiologische Untersuchung des Knochenmarkraums bei malignen hämatologischen Erkrankungen eine besondere Herausforderung dar [12-14]. Knochenmark ist mit einem Gewicht von ca. 2500g das viertgrößte Organ des Erwachsenen [15]. Die alters- und lokalisationsabhängig heterogene Verteilung von hämatopoetischem Mark in verschiedenen Skelettabschnitten erschwert die radiologische Beurteilung und setzt die genaue Kenntnis der physiologischen Varianten voraus [12-20]. Daneben sind radiologische Techniken, die auf der Absorption von Röntgenstrahlen oder der Reflexion von Ultraschall basieren in ihrer diagnostischen Aussagekraft bezüglich der Knochenmarkszusammensetzung nur eingeschränkt bzw. nicht verwertbar. Nur die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet durch einen hervorragenden Weichteilkontrast bei exzellenter anatomischer Auflösung die Möglichkeit, die Knochenmarkszusammensetzung darzustellen [12-14,21-29]. Zudem bieten spezielle MRT-Verfahren, wie die kontrastverstärkte dynamische Magnetresonanztomographie (d-MRT), einen erweiterten Zugang in der Beurteilung des Knochenmarks auf zellulärer und funktioneller Ebene [30-35].

Voraussetzung für die kernspintomographische Beurteilung der Angiogenese war die Entwicklung schneller MRT-Sequenzen mit reduzierter Meßzeit. Diese schnellen MRT-Sequenzen ermöglichen bei guter Ortsauflösung und relativ hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis eine repetitive Bildgenerierung mit Akquisitionszeiten von wenigen Sekunden, so daß die zeitabhängige Veränderung des MRT-Bildsignals nach Applikation eines Kontrastmittels (KM) erfaßt werden kann [36-40].

Durch die Erfassung der Blutflußkinetik von Tumoren mittels dynamischer MRT (d-MRT) können Folgen einer gesteigerten Neovaskularisation, wie z.B. ein vermehrtes intravasales Blutvolumen oder ein erhöhter intravasaler Druck sowie eine gesteigerte Kapillarpermeabilität bestimmt werden [41-43].

Zur differentialdiagnostischen Beurteilung von einzelnen Tumorentitäten mittels MRT wird die Analyse des dynamischen Kontrastmittelanreicherungsverhaltens bereits in der klinischen Routine, z.B. bei der Diagnostik von Mammakarzinomen, eingesetzt. Ein sehr frühes, starkes Enhancement eines Herdes mit schnellen „auswaschen“ des Kontrastmittels wird hierbei als Ausdruck einer vermehrten Angiogenese und Kapillarpermeabilität gewertet und ermöglicht eine hohe Sensitivität bei der Detektion maligner Brustveränderungen. Die Spezifität ist aufgrund der Überlappung zwischen gut vaskularisierten benignen und malignen Raumforderungen jedoch als geringer anzusehen [44-47].

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung auf die Beurteilung funktioneller Parameter der d-MRT von soliden Tumoren. Inzwischen ist bekannt, daß auch hämatologische Knochenmarksneoplasien, wie z.B. das Multiple Myelom (MM), eine ausgeprägte Proliferation von kleinen Blutgefäßen des Knochenmarks aufweisen [48-51]. Auch sind die anfangs relativ einfachen Beschreibungen der Neovaskularisierung als Kontrastmittelanflutung über eine bestimmte Zeitspanne durch die Verwendung komplexer pharmakokinetischer Rechenmodelle weiterentwickelt worden und erlauben somit eine exaktere und detailliertere Betrachtung der Gewebepfusion [52-54]. Dies ermöglicht neben der differentialdiagnostischen Abgrenzung benigner von malignen Tumoren den Einsatz der MRT zur Evaluation von Mikrozirkulationsparametern, wie z.B. der Kontrastmittelaustauschrate zwischen Kapillaren und Gewebeinterstitium [55-61].

In den folgenden Kapiteln werden anhand der Ergebnisse von 861 konventionellen MRT-Untersuchungen, die im Zeitraum von März 1997 bis Januar 2002 durchgeführt wurden, zunächst die Grundlagen der MRT-Diagnostik des Knochenmarkraums erläutert. Darauf aufbauend wird ein Überblick über die mathematischen und technischen Hintergründe der kontrastverstärkten dynamischen MRT (d-MRT) gegeben. Durch die Analyse von 202 d-MRT Untersuchungen der Lendenwirbelsäule, die im Zeitraum von Juli 1999 bis Januar 2002 durchgeführt wurden, werden die momentanen Möglichkeiten und Grenzen dieser neuen Methode aufgezeigt und diskutiert.

2. Zielsetzung

Die Zielsetzungen der dynamischen MRT Untersuchungen können in drei aufeinander aufbauende Abschnitte unterteilt werden:

In einer ersten Phase sollte zunächst die klinische Durchführbarkeit dieser neuen MRT-Meßmethode erprobt werden. Hierzu wurden gesunde Probanden mittels d-MRT im Bereich der Lendenwirbelsäule untersucht. Gleichzeitig sollten die Untersuchungsergebnisse dieser Probanden erste valide Basis- bzw. Normwerte der Kontrastmittelkinetik im gesunden Knochenmark der Lendenwirbelsäule ergeben.

Nach erfolgreicher Anwendung der d-MRT bei Normalpersonen sollte in einer zweiten Phase die d-MRT bei Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung eingesetzt werden. Hierzu wurden Personen mit gesicherter Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM), Myelodysplastischer Syndrome (MDS) oder einer Osteomyelofibrose (OMF)

mittels d-MRT untersucht. Ziel war ein Vergleich der pharmakokinetischen Perfusionsparameter mit denen der gesunden Kontrollpersonen. Zusätzlich sollte überprüft werden ob sich zwischen den verschiedenen Erkrankungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede der funktionellen Mikrozirkulationsparameter nachweisen lassen.

In einer dritten Phase sollten bei den Patienten mit Multiplem Myelom (MM), Myelodysplastischen Syndromen (MDS) und Osteomyelofibrose (OMF), die eine anti-angiogenetische Therapie mit Thalidomid erhielten, d-MRT Verlaufsuntersuchungen angefertigt werden. Hierbei sollte die Änderung der Mikrozirkulationsparameter in der d-MRT vor, während und nach anti-angiogenetischer Therapie evaluiert werden. Durch den Vergleich dieser Daten mit dem klinischen Verlauf und Biopsieergebnissen der Patienten sollte überprüft werden ob die d-MRT ein nicht-invasives Monitoring einer anti-angiogenetischen Therapie leisten kann.

Als weitere Fragestellungen sollte die Ergebnisvarianz von „Region of interest“-Messung, welche die Grundlage der Berechnung pharmakokinetischer Perfusionsparameter darstellt, und die Perspektive der d-MRT bei weiteren klinischen Fragestellungen, wie z.B. der Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper mittels d-MRT, beurteilt werden.

3. Grundlagen der MRT-Untersuchung hämatologischer Erkrankungen

Die Magnetresonanztomographie ist die Methode der Wahl zur bildgebenden Beurteilung von pathologischen Knochenmarksveränderungen [14,24,25,62-67]. Sie stellt als nicht-invasives Verfahren derzeit eine komplementäre Methode zu den invasiven Techniken

wie der Stanz- oder Aspirationsbiopsie bei der Diagnose, dem Staging und der Verlaufsbeurteilung von malignen hämatologischen Erkrankungen dar [68-71].

Das physiologische Erscheinungsbild von Knochenmark in der MRT hängt von den relativen Anteilen an Knochentrabekeln, Fettmark und zellulären Bestandteilen ab. Die Zusammensetzung und Verteilung dieser Substanzen im Markraum unterliegt vor allem großen altersabhängigen Umwandlungsprozessen, so daß Knochenmark nicht als statisches Gewebe mit festgelegten Signalcharakteristika angesehen werden kann, sondern als ständigen Veränderungen unterworfenen, komplexes Organsystem [12-20]. Dieses dynamische Verhalten von Knochenmark mit wechselnder Signalgebung unterscheidet es von vielen anderen Organen und macht seine bildliche Darstellung besonders variabel.

Etwa ab dem vierten Embryonalmonat übernimmt das Knochenmark die Funktion der Hämatopoese. Zum Zeitpunkt der Geburt ist der gesamte Knochenmarkraum an der Blutbildung beteiligt und besteht aus hämatopoetisch aktivem Mark, welches makroskopisch rot erscheint und deshalb auch als rotes Mark bezeichnet wird [12-14].

Im Verlauf der Kindheit wird zunehmend weniger rotes Mark zur Hämatopoese benötigt und es kommt zu einem Rückgang der hämatopoetisch aktiven Zellen bei gleichzeitig vermehrter Einlagerung von Fettzellen. Dieses inaktive Mark erscheint makroskopisch gelb und wird deshalb entsprechend als gelbes Mark oder Fettmark bezeichnet.

Eine eigene Auswertung des Markraumsignals der Extremitäten in konventionellen MRT-Untersuchungen bei 100 Personen zwischen 2 und 65 Jahren zeigte, daß die altersabhängige Konversion von hämatopoetisch aktivem Mark zu inaktivem Mark in den distalen Phalangen der Hände und Füße beginnt und in den Extremitäten mit zunehmendem Alter langsam von distal nach proximal fort schreitet. Innerhalb eines Röhrenknochens wiesen die Epiphysen bereits kurze Zeit nach der Verknöcherung

inaktives Fettmark auf. Die Diaphysen waren gefolgt von den distalen Metaphysen als nächste Regionen betroffen, während als letzter Bezirk innerhalb der Röhrenknochen die proximalen Metaphysen eine fettige Knochenmarkskonversion zeigten und dort noch im Erwachsenenalter Reste hämatopoetischen Marks nachweisbar waren. Etwa im Alter von 25 Jahren war das Verteilungsmuster des Erwachsenenalters erreicht mit langsamer fortschreitender, weiter progredienter Konversion des aktiven roten Marks in inaktives gelbes Mark. Anteile hämatopoetischen Marks fanden sich bei Erwachsenen (Alter >18 Jahre) sowohl in den proximalen Metaphysen der langen Röhrenknochen als auch im Becken, in den Wirbelkörpern, den Rippen, dem Sternum, den Skapulae und der Schädelkalotte.

Die beschriebenen Veränderungen können individuell sehr unterschiedlich ablaufen und zusätzlich von Faktoren wie Streß, Krankheit, sportlicher Aktivität und Medikamenten beeinflusst werden [72-74].

Neben der Knochenmarksignalsänderung in der konventionellen MRT-Bildgebung können die altersabhängigen Effekte auch mit der Protonen Magnetresonanzspektroskopie evaluiert werden [75-79].

Eigene Studien der relativen Wasser-zu-Fett-Ratio des ersten Lendenwirbelkörpers bei 35 gesunden Probanden in der Altersspanne zwischen 1 und 79 Jahren ergaben eine Abnahme der Wasser-zu-Fett-Ratio mit steigendem Alter der Probanden [75], d.h. eine Zunahme des prozentualen Fettanteils bei älteren Personen (siehe Abbildung 1) und bestätigte die Literaturangaben.

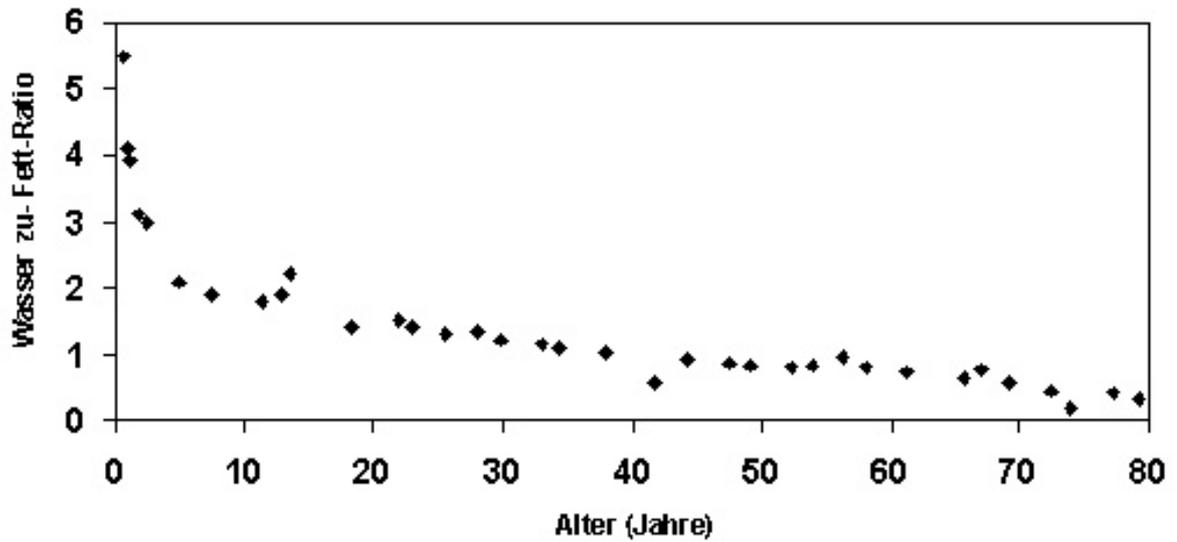


Abbildung 1: Darstellung der relativen Wasser-zu-Fett-Ratio in LWK 1 (y-Achse) als Maß des prozentualen Anteils an Hämatopoesemark im Verhältnis zum Patientenalter (x-Achse) bei 35 gesunden Probanden (◆) [75].

Unabhängig vom relativen Anteil an rotem bzw. gelbem Knochenmark weisen diese zwei Hauptkomponenten einen gut definierten Anteil zellulärer Bestandteile mit entsprechender chemischer Zusammensetzung auf. Eine Übersicht dieser Knochenmarksbestandteile ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht des relativen Anteils der zellulären und chemischen Zusammensetzung von hämatopoetischen Knochenmark und Fettmark [12].

Knochenmarktyp	zelluläre Bestandteile	chemische Zusammensetzung
Hämatopoetisches Mark	40% Fettzellen 60% blutbildende Zellen	40% Fett 40% Wasser 20% Proteine
Fettmark	5% blutbildende Zellen 95% Fettzellen	80% Fett 15% Wasser 5% Proteine

Die Signalcharakteristika des normalen Knochenmarks in der MRT werden von der Verteilung der oben beschriebenen Komponenten, die in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und der Untersuchungsregion variieren, bestimmt. Die hieraus resultierenden Bildeigenschaften in der MRT hängen von den angewendeten Sequenzparametern ab. Diese sollen im Folgenden erläutert werden, da sie die Voraussetzung für die Detektion pathologischer Knochenmarksinfiltrationen darstellen.

Zur Untersuchung des Knochenmarks mittels MRT wurde bei den hier beschriebenen Patienten in allen Fällen mindestens ein Basissequenzprotokoll bestehend aus T1- und T2-gewichtete Spin-Echo (SE) Sequenzen eingesetzt [33-35,39,40]. Schnellere T1 bzw. T2 gewichtete Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenzen weisen bei gering abweichendem Kontrastverhalten eine gewisse Konturunschärfe - das sogenannte „blurring“ - sowie ein geringeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis auf und wurden daher nicht routinemäßig eingesetzt. Zusätzlich zu der T1- und T2-Wichtung wurde regelhaft eine fettunterdrückte Sequenz akquiriert, in der Regel eine Short Time Inversion Recovery (STIR) Sequenz [33-35]. Bei dieser Sequenz wird das Signal nach Einstrahlung eines Inversionspulses zum Zeitpunkt des Nulldurchganges der longitudinalen Magnetisierung von Fett ausgelesen und bietet dadurch eine zuverlässige Darstellung des Summensignals von Wasser unter Fettsuppression. Ein Nachteil dieser Sequenz liegt neben dem relativ hohen Zeitbedarf darin, daß auch das Signal anderer Gewebe, die eine fettäquivalente Relaxationszeit aufweisen, ausgelöscht wird.

Die Applikation von Kontrastmittel ist zum Nachweis pathologischer Knochenmarksveränderungen häufig nicht sinnvoll, da es durch die Anreicherung der Läsion zu einer Angleichung der Signalgebung des primär signalreichen Markraums mit der vormals signalärmeren Läsion kommen kann. Zur näheren Charakterisierung und Beurteilung der Ausdehnung einer Läsion kann jedoch eine Kontrastmittelgabe im Einzelfall sinnvoll sein [14,23-25]. Für die dynamische MRT stellt die

Kontrastmittelgabe hingegen die Grundlage der weiteren Auwertevorgänge dar und ist daher Grundvoraussetzung. Im Gegensatz zu der Kontrastmittelgabe im Rahmen konventioneller MRT-Sequenzen wird bei der d-MRT die KM-Gabe sowie die folgende Bildakquisition zeitlich exakt gesteuert [33-35].

Neben der kontrastmittelunterstützten dynamische MRT (d-MRT) und der bereits erwähnten Magnetresonanztomographie gibt es eine Reihe weiterer Spezialsequenzen bzw. Verfahren, die derzeit noch nicht allgemein zur Verfügung stehen bzw. noch im Erforschungsstadium sind. Zu diesen Verfahren zählen u.a. die Magnetisierungstransfer-Kontrast-Bildgebung [80,81], das Chemical-Shift-Imaging [14] sowie die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung [82,83]. Aufgrund der Komplexität jeder dieser Methoden wird auf eine detaillierte Erläuterung im Rahmen dieser Arbeit verzichtet und auf die entsprechenden Literaturangaben verwiesen.

In T1 gewichteten Spin-Echo (SE) Sequenzen zeigt Fettmark ein stark hyperintenses Signal ähnlich dem von subkutanem Fettgewebe. Hingegen ist die Signalintensität von hämatopoetisch aktivem Knochenmark in der T1 Wichtung deutlich geringer, aber z.B. im Bereich der Wirbelsäule dennoch höher als das Signal von Muskulatur oder des Diskus intervertebralis (Abbildung 2).

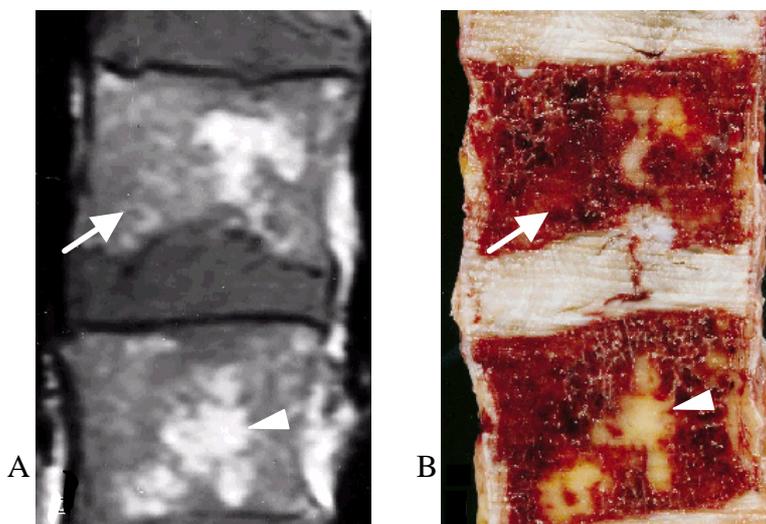


Abbildung 2: Sagittale T1 gewichtete Spin-Echo-Sequenz (A) des zweiten und dritten Lendenwirbelkörpers sowie in vergleichbarer Lokalisation angefertigtes makroskopisches

Präparat (B): Darstellung von hämatopoetisch aktivem, rotem Knochenmark (Pfeile) und gelbem, inaktivem Fettmark (Pfeilspitzen) mit entsprechendem hypo- bzw. hyperintensem Signalverhalten in der MRT [12].

In T2 gewichteten Sequenzen ist das Signal von hämatopoetisch aktivem Knochenmark hypointenser als das von Fettmark. Der Kontrastunterschied zwischen rotem und gelbem Mark ist in der T2 Wichtung jedoch deutlich geringer als in T1 gewichteten Sequenzen.

In der STIR-Sequenz ist der Kontrast zwischen fettigem und blutbildendem Mark besonders stark ausgeprägt [12,84]. Gelbes Knochenmark ist durch die Fettunterdrückung stark hypointens, wohingegen blutbildendes Mark ein hyperintenses Signal aufweist.

Beim normalen Erwachsenen stellt sich der Markraum der unteren Extremitäten aufgrund einer vollständigen Fettmarkskonversion in der STIR-Sequenz homogen hypointens dar (siehe Abbildung 3). In der STIR-Sequenz treten daher sämtliche Pathologien, die ein hyperintenses Signal aufweisen, besonders deutlich hervor und werden visuell leichter detektiert als in Sequenzen, bei denen das Kontrastverhältnis zwischen Läsion und normalem Markraumsignal geringer ist [26-29].

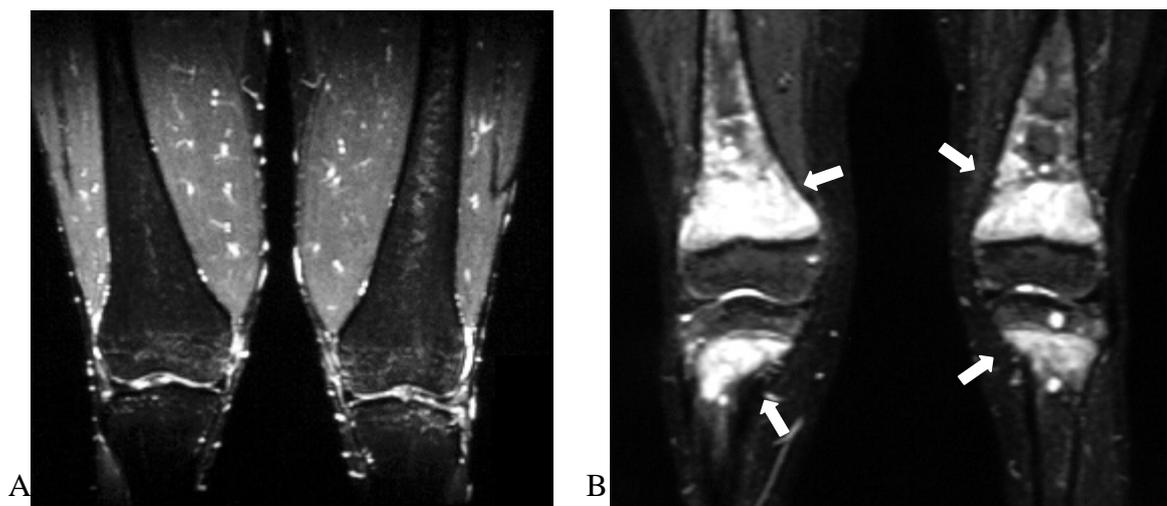


Abbildung 3: STIR-Sequenz der distalen Oberschenkelregion beidseits in koronarer Schichtführung bei einer 29 jährigen Normalperson mit physiologisch homogen hypointensem Markraumsignal als Ausdruck der Fettmarkskonversion (A). Die STIR-Sequenz bei einem 16 jährigem Patienten mit Rezidiv einer akuter lymphatischer

Leukämie zeigt pathologische, flächig konfluierende hyperintense Areale der Dia- und Metaphysenregionen beider Femura und Tibiae (Pfeile), die histologisch einem leukämischen Knochenmarksinfiltrat entsprachen (B).

Ausgehend von diesen Grundlagen der MRT-Bildgebung des Knochenmarks werden in den folgenden drei Kapiteln der Pathomechanismus und die hieraus resultierenden typischen Bildcharakteristika von drei malignen hämatologischen Erkrankungen - dem Multiplen Myelom, den Myelodysplastischen Syndromen und der Osteomyelofibrose - in der MRT erläutert. Dies soll anhand der systematischen Auswertung von 180 MRT-Untersuchungen dieser Patienten erfolgen. Die Untersuchungen wurden zum einen vor dem Hintergrund klinischer Fragestellungen und zum anderen im Rahmen der d-MRT-Studien durchgeführt.

3.1. Das Multiple Myelom (MM)

Das Multiple Myelom ist eine generalisierte Knochenmarksneoplasie, deren Ursache eine autonome Proliferation atypischer, monoklonaler Plasmazellen ist [85]. Die Anordnung dieser abnormen Plasmazellen kann nestförmig, gruppiert im Markraum lokalisiert sein oder diffus, interstitiell verteilt auftreten. Mit Hilfe der konventionellen MRT können neben dem Verteilungsmuster das Ausmaß der Knochenmarksinfiltration sowie mögliche Komplikationen der Erkrankung wie z.B. pathologische Frakturen oder ein extraossärer Myelombefall direkt dargestellt werden [86-90].

Bei den untersuchten Patienten mit Multiplen Myelom konnten die in der MRT zu beobachtenden Signalveränderungen in fünf verschiedene Muster eingeteilt werden, die in unterschiedlicher Häufigkeit abgrenzbar waren und im Folgenden anhand von Bildbeispielen erläutert werden. Bei Patienten mit histologisch gesicherter, geringer

Plasmazellinfiltration $<20\%$ in der Knochenmarksbiopsie und interstitiellem Verteilungsmuster war eine dem normalen Knochenmark entsprechende Bildcharakteristik mit hyperintensem Signal in der T1 Wichtung und intermediärem Signal in der T2 Wichtung sowie niedrigem Signal in fettgesättigten Sequenzen nachweisbar. Bei diesen Patienten mit bioptisch nachgewiesenem Plasmozytombefall ergibt die MRT-Untersuchung somit kein pathologisches Knochenmarksignal und damit einen „falsch negativen Befund“. Ein normales Knochenmarksignal schließt daher das Vorliegen eines Multiplen Myeloms nicht aus, ist jedoch selten und war lediglich bei insgesamt 2 der hier ausgewerteten Patienten nachweisbar.

Bei einem fokalem Myelombefallsmuster lagen bei den Patienten in der T1 Wichtung umschriebene Areale mit niedriger Signalintensität vor, die in der T2 Wichtung sowie auf fettunterdrückten Sequenzen ein hyperintenses Signal aufwiesen. Fokale Myelominfiltrationen ließen sich aufgrund eines hohen Kontrastes zwischen pathologischem und physiologischem Knochenmarksignal am besten auf fettunterdrückten Sequenzen, wie der STIR-Sequenz abgrenzen (Abbildung 4). Ein rein fokaler Myelombefall im Bereich der LWS war bei 14 Patienten nachweisbar.

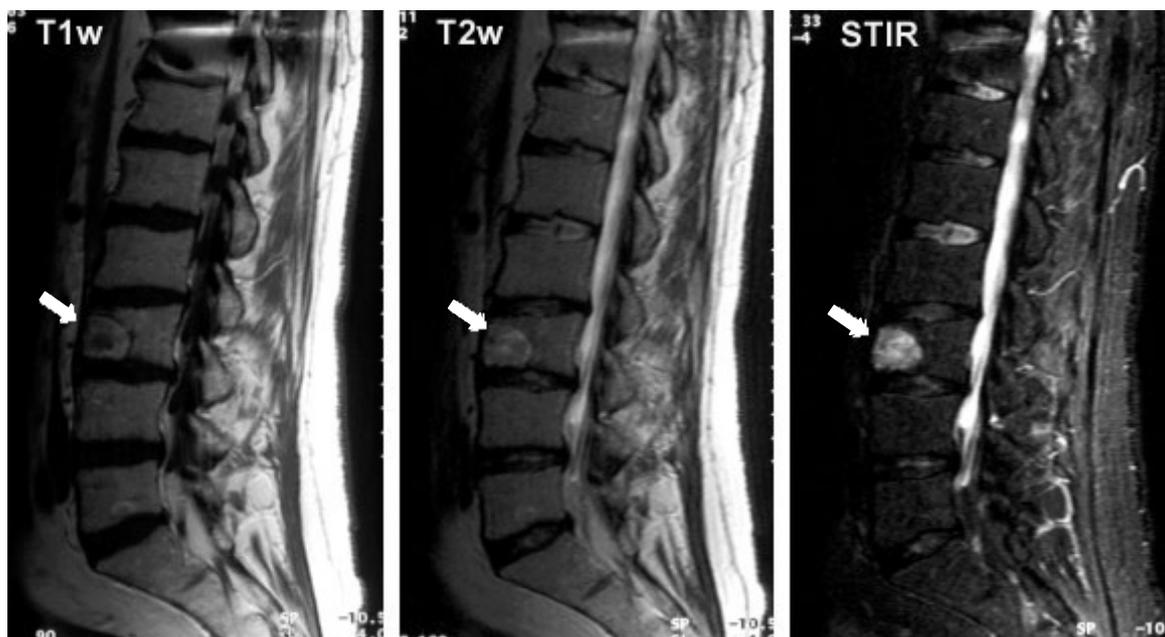


Abbildung 4: MRT der LWS bei einem 38 jährigen Patienten mit MM, Stadium III nach Durie und Salmon. Im T1w Bild findet sich in LWK 3 eine umschriebene hypointense Herdbildung (Pfeil), die im korrespondierenden T2- und STIR-Bild signalangehoben erscheint. Nebenbefundlich Darstellung eines bandförmigen Artefaktes in BWK 11 bei Z.n. Anlage eines Fixateur interne bei pathologischer Wirbelkörperfraktur von BWK 10.

Ein diffus erniedrigtes Signal auf T1 gewichteten Bildern bei gleichzeitiger Signalerhöhung in der T2- und STIR-Sequenz zeigte sich bei höhergradiger interstitieller Plasmazellinfiltration (>50% in der Knochenmarkbiopsie) und kennzeichnete das diffuse Infiltrationsmuster, welches hinsichtlich der Prognose des Krankheitsverlaufs ungünstiger als der fokale Befallstyp anzusehen ist [91]. Dieses Befallsmuster lag bei 13 der untersuchten Patienten vor.

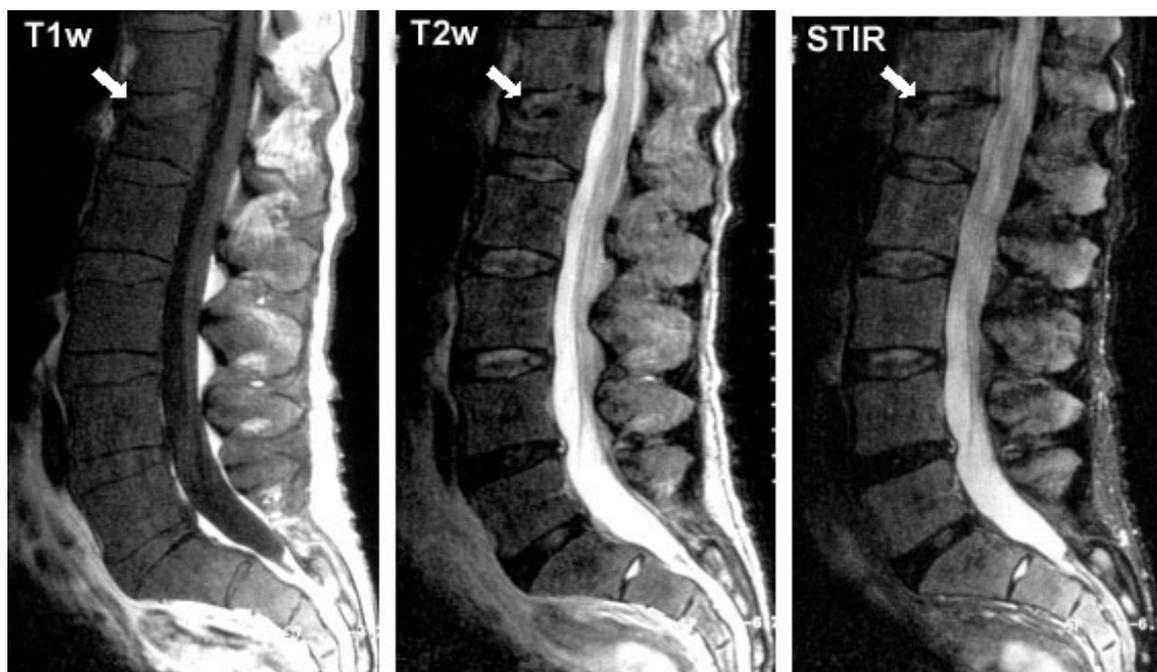


Abbildung 5: MRT der LWS bei einer 54 jährigen Patientin mit MM, Stadium II nach Durie und Salmon. In der T1w Sequenz relativ homogene Signalabsenkung sämtlicher LWK. Die T2 und STIR Wichtung zeigt entsprechend ein homogen erhöhtes Signal hinweisend auf einen vermehrten Wassergehalt aufgrund der Hyperzellularität des Knochenmarks. Nebenbefundlich Abbildung einer älteren Deckplattenimpression (Pfeile) von LWK 1.

Traten beide zuvor beschriebenen Befallsmuster kombiniert auf lag ein fokal-diffuses Befallsmuster in der MRT vor. Der Anteil bzw. die Ausprägung beider Komponenten variierte zum Teil sehr stark, so daß bei einigen Patienten fast ausschließlich fokale Herde bzw. im umgekehrten Fall lediglich eine einzelne fokale Läsion bei ansonst diffussem Befall abgrenzbar war. Dieser Befallstyp war im Patientenkollektiv mit 27 Fällen am häufigsten vertreten.

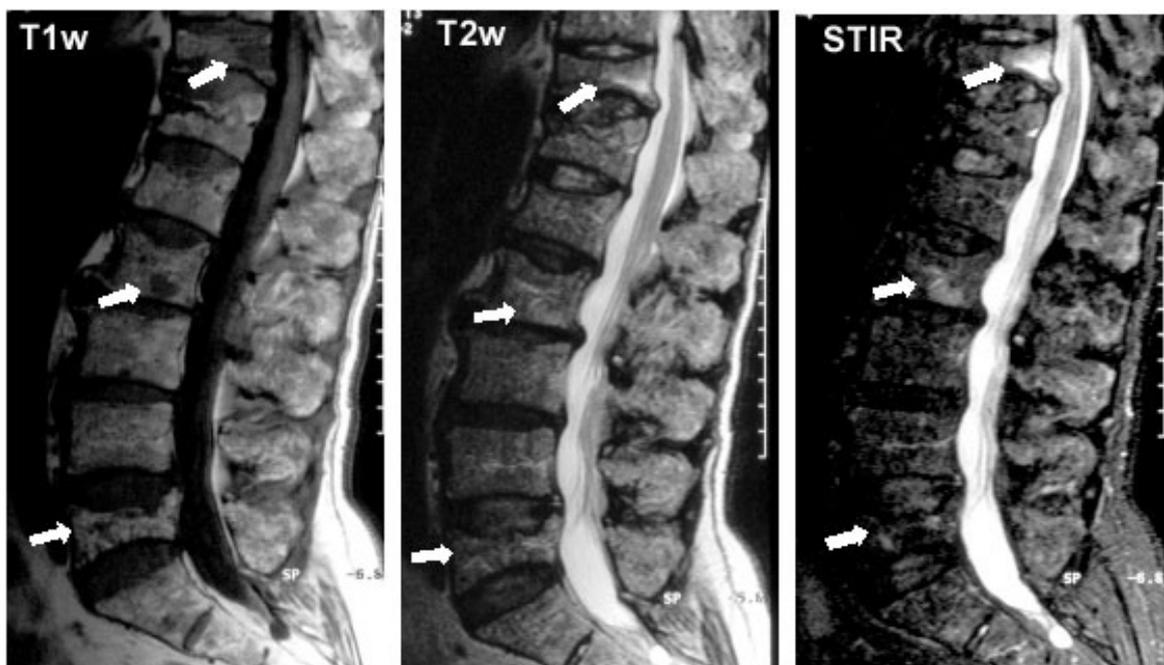


Abbildung 6: MRT der LWS eines 64 jährigen Patienten mit MM, Stadium III nach Durie und Salmon. Neben einem inhomogenen, fleckigen Signalmuster lassen sich in der T1w einzelne fokal-hypointense Läsionen nachweisen (Pfeile), die in der T2 und STIR Wichtung ein erhöhtes Signal aufweisen. Mehrere WK zeigen Grund- und Deckplatteneinsenkungen mit Keil- bzw. Fischwirbelbildung.

Hiervon abzugrenzen war das sogenannte „Salz und Pfeffer Muster“, welches bei 7 Patienten vorlag und charakterisiert ist durch eine Nebeneinander von umschriebenen Fettinseln und normalem Knochenmark bei nur geringer diffuser Plasmazellinfiltration. Häufig fand sich aufgrund der multiplen kleinen Fettinseln ein sehr inhomogenes Bild

(=„Salz und Pfeffer Muster“) in der T1-Wichtung, wobei auf fettunterdrückten Sequenzen keine umschriebenen hyperintensen Läsionen nachweisbar waren. Bei diesem „Salz und Pfeffer Muster“ in der MRT finden sich histologisch typischerweise umschriebene Fettinseln neben normalem Knochenmark mit nur relativ geringer Plasmazellinfiltration.

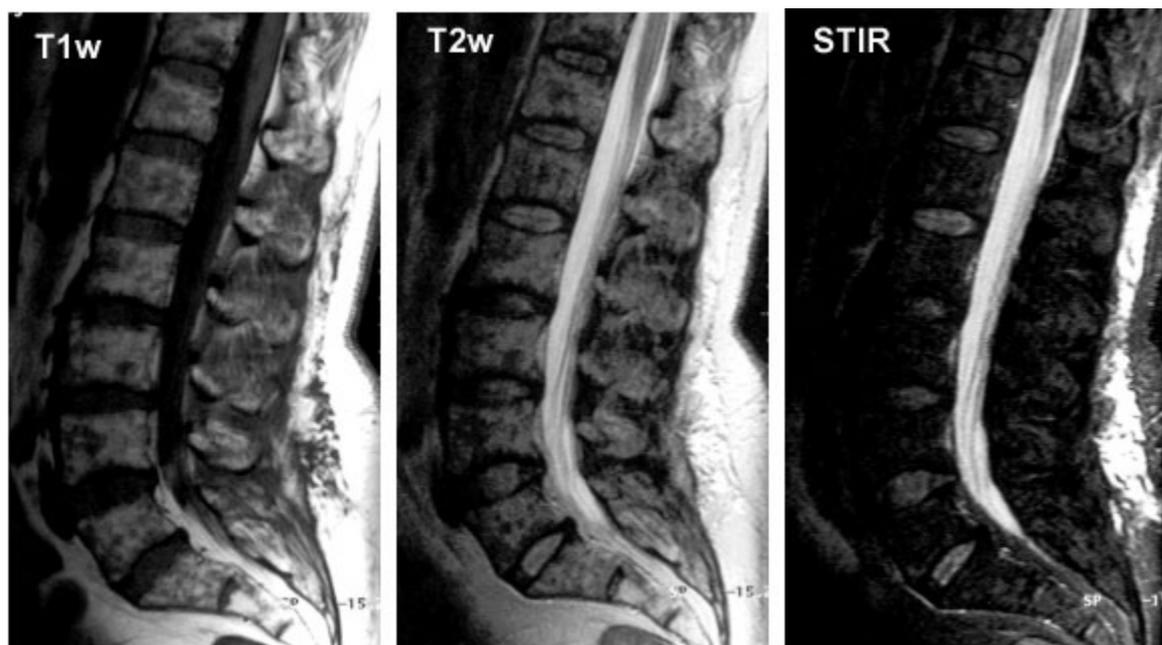


Abbildung 7: MRT der LWS eines 72 jährigen Patientin mit MM, Stadium I nach Durie und Salmon. Das Knochenmark stellt sich deutlich inhomogen in der T1 und T2 Wichtung dar. In der STIR Sequenz ist das Signalmuster jedoch relativ homogen hypointens ohne Nachweis entsprechend fokaler Myelomherde.

3.2. Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS)

Unter dem Begriff „Myelodysplastische Syndrome (MDS)“ ist eine Gruppe von Erkrankungen subsummiert, deren Patienten sich durch eine therapierefraktäre Zytopenie

im peripheren Blut, einem hyperzellulären Knochenmark mit verschiedenen Zelltypen und einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer akuten Leukämie auszeichnen [92,93]. Als Ausdruck der Knochenmarkshyperzellularität wies das Markraumsignal sämtlicher dieser Patienten ein vornehmlich hypointenses Bild in der T1 Wichtung und hyperintenses Signal in T2- und STIR- Sequenz auf. Hierbei stellten sich die Signalveränderungen in der Regel mit einem homogenen Verteilungsmuster dar. Bis auf wenige Ausnahmen (3 Patienten) mit inhomogenen Knochenmarksinfiltrationen war dies das vorherrschende Bild bei den im Rahmen der d-MRT-Studie untersuchten 46 Patienten mit MDS. Die Signalreduktion in der T1 Wichtung konnte unterteilt werden in eine milde, eine moderate und eine massive Form, die mit den jeweiligen prozentualen Zellzahlen in den Knochenmarksbiopsien korrelierte.



Abbildung 8: MRT der LWS eines 38 jährigen Patienten mit MDS, Stadium RAEB. Das Knochenmark stellt sich homogen hypointens in der T1 Wichtung mit entsprechender moderater Signalanhebung in der T2- und STIR Sequenz dar. Diese Signalgebung deutet auf einen erhöhten Wassergehalt aufgrund erhöhter Zellularität und erniedrigtem Fettanteil des Knochenmarks hin.

Ein Zusammenhang zwischen dem zu beobachtenden Erscheinungsbild der Signalalterationen in der MRT und der Erhöhung der Blastenzahl konnte bei den Patienten nicht nachgewiesen werden. Da der Anteil der Blasten jedoch ein Hauptkriterium der klinischen Stadieneinteilung der Französisch-Amerikanisch-Britischen (FAB) Kooperationsgruppe von MDS-Patienten darstellt kann eine Stadieneinteilung entsprechend der klinischen Klassifikation mit der MRT nicht erfolgen. Die klinische Einteilung der Patienten mit MDS unterscheidet Personen mit refraktärer Anämie (RA) von solchen mit RA und zusätzlichem Nachweis von Ringsideroblasten (RARS), sowie Patienten mit RA und exzessiv erhöhter Blastenzahl (RAEB) von Patienten mit RA und exzessiv erhöhter Blastenzahl, die sich in Transformation befinden (RAEB-T) [94].

Ogleich eine Unterscheidung der klinischen Stadien mit der MRT nicht möglich ist konnten in einer Studie mit 85 MDS Patienten anhand von Signalveränderungen des Femurknochenmarks Prognosefaktoren der Erkrankung erarbeitet werden [95]. Hierbei korrelierte eine flächige Signalanhebung des Markraums in der STIR Sequenz mit einer schlechten Gesamtprognose und war in 92% der Fälle bei Patienten mit RA und exzessiv erhöhter Blastenzahl (RAEB) und lediglich bei 17% der Patienten mit refraktärer Anämie (RA) nachweisbar.

Neben der Alteration des Knochenmarksignals im Rahmen der Tumorerkrankung müssen insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen behandelter Patienten immer auch therapieassoziierte Faktoren, die im Rahmen einer Chemotherapie oder Bestrahlung auftreten, als Ursache der Änderungen des Signalverhaltens in die Differentialdiagnose einbezogen werden [22,28,29,96-98]. Aufgrund unterschiedlicher Therapieschemata gilt

dies für die hier besprochenen hämatologischen Malignome in unterschiedlichem Ausmaß. Während beim den MM-Patienten häufig postradiogene Signalveränderungen und postoperative Veränderungen (z.B. chirurgische Stabilisationsmaßnahmen) beobachtet werden konnten, die in den seltensten Fällen differentialdiagnostische Probleme bereiteten, waren bei den MDS- und den OMF-Patienten gelegentlich stattgehabte Bluttransfusionen Ursache von Besonderheiten im Signalverhalten des Markraums [99]. Durch die Ablagerung von Hämoglobinabbauprodukten, insbesondere Ferritin, und deren Einlagerung in den Markraum kommt es infolge der paramagnetischen Wirkung dieser Substanzen zu einer Signalreduktion in der T1 Wichtung, was als Ausdruck einer starken Hyperzellularität fehlgedeutet werden kann [99]. Während es bei einem hyperzellulären Knochenmark zu einer Signalerhöhung in der STIR-Sequenz kommt weist diese Sequenz nach Bluttransfusionen ein hypointenses Signal auf.

3.3. Die Osteomyelofibrose (OMF)

Die Osteomyelofibrose (OMF) gehört neben der Polyzythämia vera (PV) zu der Gruppe der chronisch-myeloproliferativen Erkrankungen [100,101].

Als Ausdruck des Verlustes sämtlicher zellulärer Bestandteile wiesen die OMF-Patienten, die sich im Stadium der Markraumfibrose befanden, ein typisches MRT Bild mit stark hypointensem Signal in sämtlichen durchgeführten MRT-Sequenzen (T1-, T2- und STIR-Sequenz) auf. Dieses charakteristische MRT-Signalmuster war bei 3 der 17 untersuchten Patienten mit OMF abgrenzbar.

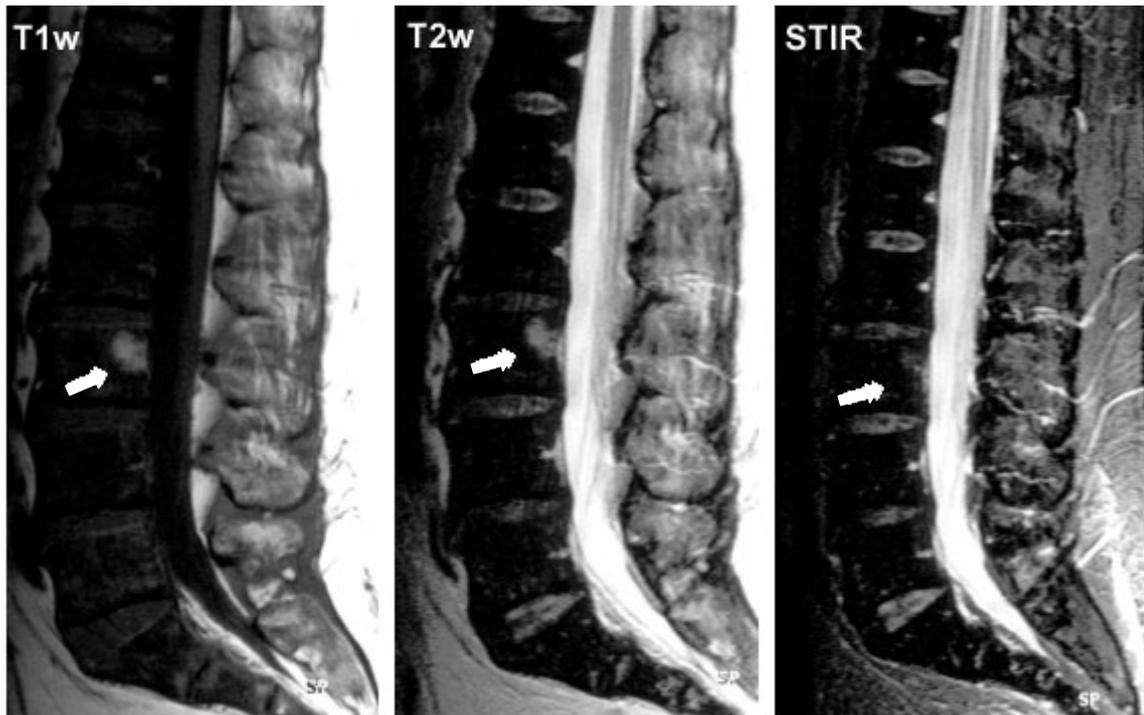


Abbildung 9: MRT der LWS eines 45 jährigen Patienten mit OMF in Stadium der Markraumfibrose mit homogener Hypointensität des Markraumsignals in der T1-, T2 und STIR- Sequenz. Nebenbefundlich verfettetes Hämangiom (Pfeile) im Bereich der Hinterkante von LWK 3.

In den der Markraumfibrose vorausgehenden Stadien traten bei den übrigen Patienten MR-morphologisch sehr variable Signalgebungen des Knochenmarks auf. Abhängig vom Erkrankungsstadium kam es als Ausdruck myeloproliferativer Veränderungen zu einer starken Hyperzellularität mit teils inhomogen fleckigem Muster in der MRT. Bei einem partiellen Verlust der hämatopoetischen Zellen im Markraum war das Bild hingegen eher homogener, wobei durch die variablen Übergangsformen ein heterogenes Bildmuster in der MRT vorlag. In diesen Fällen ist die Bildgebung der Osteomyelofibrose (OMF) in der MRT unspezifisch und nicht von anderen Erscheinungsformen hämatologischer Knochenmarksneoplasien zu unterscheiden [100].

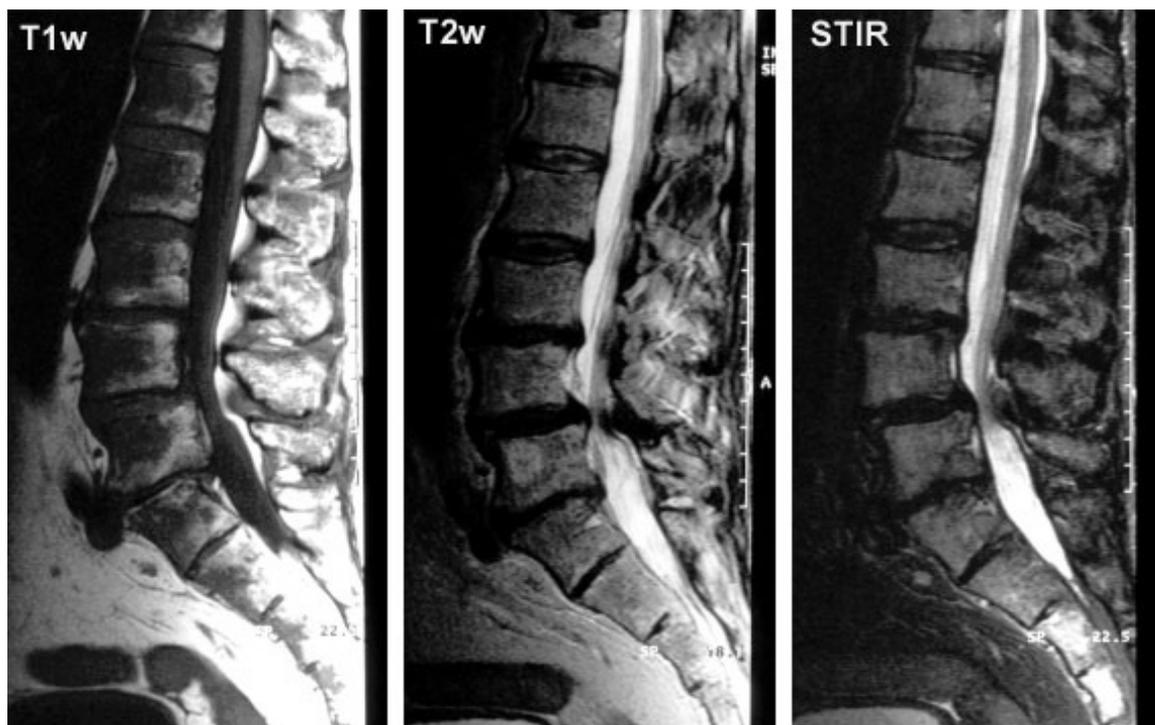


Abbildung 10: MRT der LWS einer 84 jährigen Patientin mit OMF. In der T1 Wichtung lassen sich inhomogen-fleckige Signalabsenkungen betont im Bereich der vorderen Wirbelkörperanteile sämtlicher LWK abgrenzen. T2 gewichtet ist vor allem eine umschriebene Läsion in LWK 5 stark hyperintens, wobei in der STIR Sequenz der gesamte Markraum - ebenfalls mit Betonung der vorderen Wirbelkörperanteile - signal angehoben erscheint.

4. Grundlagen der kontrastverstärkten dynamischen-MRT (d-MRT)

Sämtliche kernspintomographischen Untersuchungen wurden an einem MRT-Ganzkörper-Scanner mit der Feldstärke von 1,5 Tesla der Firma Siemens (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Nach einem eingehenden ärztlichen Aufklärungsgespräch gaben alle Patienten ihr Einverständnis zur kontrastmittelunterstützten MRT Untersuchung. Die Einwilligung der örtlichen Ethikkommission lag bei Studienbeginn vor. Zur Gewährleistung eines kontinuierlichen MRT-Untersuchungsablaufs wurde den Patienten vor Untersuchungsbeginn eine

Braunüle (20 Gauge, Vasofix, Firma Braun, Melsungen, Deutschland) kubital gelegt. Die Patienten wurden in Rückenlage, Kopf vorwärts in einer Wirbelsäulenspule (Circular Polarized Spine array) der Firma Siemens gelagert. Die Kontrastmittelapplikation erfolgte maschinell mittels MRT-tauglicher Druckpumpe (Spectris, Medrad, Pittsburgh, USA).

Die kontrastverstärkte dynamische-MRT Untersuchung wurde nach einem standardisierten Untersuchungsablauf bei allen Patienten im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) durchgeführt. Im Meßfeld wurde jeweils mindestens der Wirbelsäulenabschnitt BWK 12 bis SWK 1 erfaßt.

Das Sequenzprotokoll bestand bei jedem Patienten aus fünf Einzelsequenzen, wobei zunächst drei konventionelle Standardsequenzen ohne Kontrastmittelapplikation angefertigt wurden. Hierbei handelte es sich um eine T1 gewichtete Spin-Echo- (Repetitionszeit (TR): 600 ms, Echozeit (TE): 12 ms, Schichtdicke (SD): 4 mm), eine T2 gewichtete Spin-Echo- (TR: 4500 ms, TE: 120 ms, SD: 4 mm) und eine Short Tau Inversion Recovery (STIR)-Sequenz- (TR: 400 ms, TR: 60 ms, Inversionszeit (TI): 120 ms, SD: 4 mm) jeweils in sagittaler Schichtführung. Nach der d-MRT wurde noch eine T1-Wichtung unter Ausnutzung des Kontrastmittels der dynamischen Messungen (siehe Kapitel 4.2. MR-Kontrastmittel) angeschlossen. Zur Durchführung der schnellen d-MRT Messungen wurde eine zweidimensionale Steady-State Gradientenechotechnik eingesetzt. Die genauen Parameter dieser schnellen Gradientenechosequenz sowie deren technische und physikalische Grundlagen werden in den folgenden Kapiteln erläutert.

4.1. Sequenzprotokoll der d-MRT

Die d-MRT mit quantitativer und qualitativer Analyse der KM-Anreicherung erfordert eine Anpassung der Sequenzparameter um gleichzeitig einen starken T1 Kontrast, eine

hohe zeitliche und räumliche Auflösung und eine geringe Artefaktanfälligkeit zu erzielen. Für die von uns untersuchten Patienten wurde hierzu eine zweidimensionale Turbo Fast Low Angle Shot (turboFLASH 2D) Gradientenechosequenzen verwendet, deren genaue Sequenzparameter tabellarisch aufgelistet sind:

Turbo Fast Low Angle Shot 2D-Sequenz

Repetitionszeit (TR): 11 ms

Echozeit (TE): 4,2 ms

Flipwinkel: 15 Grad

Akquisitionszeit (TA): 8 sec

Schichten (SI): 5

Schichtdicke (SD): 5mm

Bildausschnittsgröße (FoV): 320 mm

Pixelgröße: 2,5 x 2,5 mm

Matrix: 128 x 128

Bei der sogenannten „schnellen“ MRT-Bildgebung gibt es verschiedene Meßprinzipien, wobei drei Hauptgruppen zu unterscheiden sind: Turbo-Spin-Echo-Sequenzen, Gradientenechosequenzen und die ultraschnelle echoplanare Bildgebung.

Gegenüber Turbo-Spin-Echo-Sequenzen haben Gradientenechosequenzen zwei Vorteile, die insbesondere für die dynamische MRT von Bedeutung sind: sie bieten bei kürzerer Meßdauer ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis pro Zeiteinheit und einen stärkeren T1-gewichteten Kontrast [102]. Schichtselektion und Phasenkodierung werden analog zu den Turbo-Spin-Echo Verfahren vorgenommen. Bei der Gradientenechosequenz wird jedoch ein variabler Anregungsimpuls - der in der Regel kleiner als 90 Grad ist - verwendet und zusätzlich auf einen 180 Grad Refokussierungsimpuls verzichtet. Im Vergleich zu den Turbo-Spin-Echo Sequenzen wird somit nur ein Teil der longitudinalen Magnetisierung in der y-Ebene ausgelenkt. Die nach Auslesen des Signals verbleibende

Quermagnetisierung wird durch einen sogenannten „Spoilergradient“ zerstört, was zu einer Verkürzung der Meßzeit führt. Die resultierende Signalintensität der Gewebe hängt aufgrund des unterschiedlichen Sequenzaufbaus im Vergleich zu den Turbo-Spin-Echo Verfahren demnach weniger von der Echo- bzw. Repetitionszeit ab, sondern vielmehr vom gewählten Flipwinkel. Um die Meßzeit auf Werte zwischen einigen Hundertstel-sekunden und wenigen Sekunden zu reduzieren benutzt man heute sogenannte schnelle Gradientenechosequenzen [103]. Diese werden bevorzugt zur dynamischen Messung nach Kontrastmittelgabe eingesetzt und mit verschiedenen Akronymen wie z.B. snapshotFLASH, turboFLASH oder turboFieldEcho bezeichnet.

Die in der Studie verwendete turboFLASH-Sequenz unterscheidet sich in einzelnen Details vom Pulsdiagramm der beschriebenen Basis-Gradientenechosequenz. Grundlagen der ultraschnellen Bildgebung sind eine hohe Bandbreite, die nur ein kurzes Datenaquisitionsfenster benötigt, und eine minimale Echozeit bei kürzest möglicher Repetitionszeit. Um unter diesen Voraussetzungen ein kontrastreiches Bild zu erhalten, wird bei der turboFLASH-Technik ein Inversionspuls verwendet, der aber nicht wie bei der Inversion-Recovery Technik vor jeder Fourierzeile eingestrahlt wird, sondern als Vorbereitungspuls vor der raschen Meßabfolge aller Fourierzeilen. Jede Fourierzeile wird jetzt zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt entlang einer Relaxationskurve, die dem Inversionspuls folgt, gemessen [102,103]. Die effektive Inversionszeit, d.h. die Zeit vom vorbereitenden Inversionspuls bis zum Zeitpunkt, an dem die mittleren Rohdatenzeilen gewonnen werden, bestimmt bei der turboFLASH-Sequenz den Bildkontrast. Dieser ist bei den verwendeten Inversionzeiten - ähnlich einer Inversion-Recovery-Sequenz - stark T1 gewichtet. Da die höheren Raumfrequenzen, die zu anderen Zeitpunkten auf der Relaxationskurve gemessen werden, gewöhnlich ganz unterschiedliche Signalamplituden liefern, sind schnelle Gradientenechobilder etwas unscharf bzw. verschwommen, basierend auf der Unter- bzw. Überrepräsentation der hohen Raumfrequenzen.

Bewegungsartefakte wie z.B. Geisterbilder in Phasenkodierrichtung, wie sie bei konventionellen Spin-Echo- oder Gradientenecho-Sequenzen vorkommen, sind bei der turboFLASH-Technik stark reduziert, da die Akquisitionszeit deutlich kürzer ist als ein Atemzyklus.

Die beschriebene turboFLASH-2D-Sequenz wurde bei unseren Patienten 40 Sekunden vor der Kontrastmittelinjektion gestartet und kontinuierlich insgesamt 40 mal wiederholt. Bei 5 erzeugten Schichten pro Messung und 40 Akquisitionen lagen somit pro Untersuchung insgesamt 200 Bilder zur Auswertung vor, d.h. jeweils 40 MR-Bilder pro Schichtebene (Abbildung 11). Die Meßzeit betrug bei einer Einzelaquisitionszeit von 8 Sekunden und jeweils 2 Sekunden Pause zwischen den Sequenzen insgesamt 6,7 Minuten.



Abbildung 11: Turbo FLASH 2D-Sequenz vor und nach KM-Applikation bei einer 43-jährigen Patientin mit MDS (RA): Darstellung von 35 der 40 Einzelbilder in der mittleren sagittalen Schichtebene.

In dem gezeigten Beispiel einer d-MRT Messung erkennt man in der zeitlichen Abfolge der Einzelbilder, wie zunächst mehrere Nativbilder ohne Änderung des Signalverhaltens gemessen wurden. Ab dem fünften MRT-Bild kommt es zu einer starken Signalanhebung zunächst im Bereich der proximalen Bauchaorta, sowie im weiteren zeitlichen Ablauf der gesamten Aorta abdominalis und weniger stark auch des Knochenmarks bzw. der miterfaßten parenchymatösen Organe.

Die Übersicht aller in einer Schichtebene gemessenen d-MRT-Bilder erlaubt eine erste Beurteilung ob die Untersuchung hinsichtlich der Kontrastmittelapplikation und der Bewegungsartefakte diagnostisch ist. Zur weiteren, computergestützten Auswertung ist eine vergrößerte Abbildung der 40 Einzelbilder pro Schichtebene auf dem Monitor erforderlich (Abbildung 12).

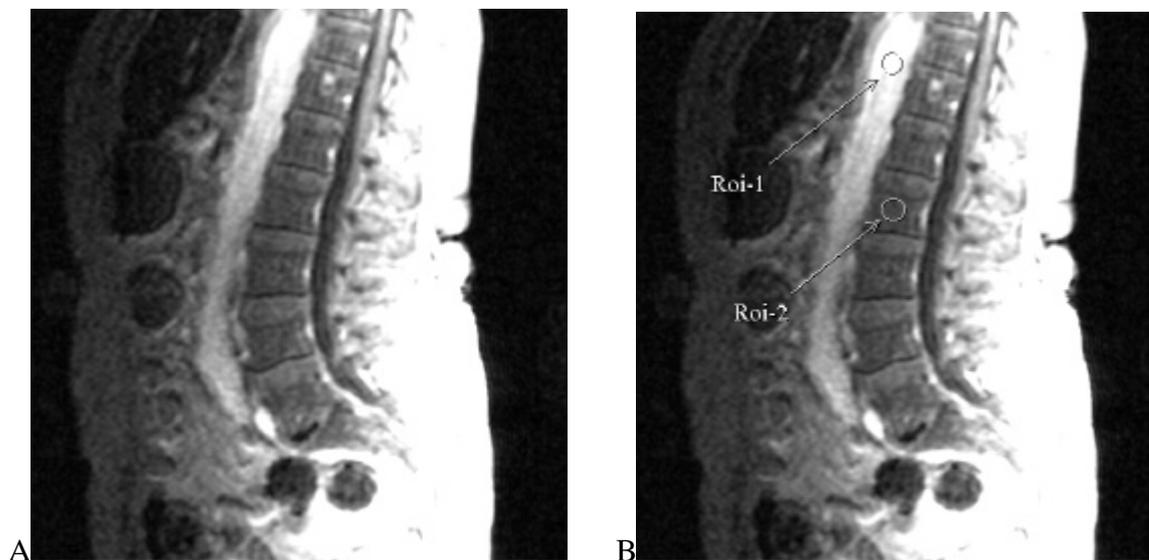


Abbildung 12: Turbo FLASH 2D-Sequenz nach KM-Applikation bei einer 43-jährigen Patientin mit MDS (RA): Darstellung eines Einzelbildes vor (A) und nach (B) Positionierung von je einer „Regions-of-interest“ (ROI) in der Aorta abdominalis und in LWK 2.

Die Analyse der Einzelbilder stellt die Voraussetzung zur exakten Positionierung von Region-of-interest's (ROI) dar. Für die Lokalisation der ROI im Wirbelkörper ist zunächst wichtig ob es sich um eine diffuse Markrauminfiltation mit homogenem Kontrastmittelenhancement handelt oder um ein fleckiges Anreicherungsmuster bei fokalem Befall. Aufgrund des höheren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses wurde die Analyse der Markraumveränderungen anhand der konventionellen Sequenzen durchgeführt. Bei diffusen Knochenmarksignalveränderungen in den konventionellen MRT-Sequenzen wurden die ROI's zentral in den Lendenwirbelkörpern positioniert. Um Fehlmessungen durch Partialvolumeneffekte zu vermeiden wurde eine möglichst zentrale Lage im Lendenwirbelkörper gewählt. Beim Nachweis von fokalen Läsionen wurde die ROI's in den Herdbefund gelegt. Auf die Problematik der ROI-Messungen bei der d-MRT wird im Kapitel 4.5. ausführlich eingegangen. Die ROI wird anschließend hinsichtlich der gewählten Flächengröße sowie der Minimal- und Maximalwerte der Signalintensität und deren Standardabweichung sowie der Lokalisation im LWK berechnet und in die übrigen 39 Bilder der selben Schichtebene kopiert. Die weiteren Auswertungsschritte werden in den Kapiteln 4.3. Das offene zwei Kompartimente Modell: Austauschratenkonstante (k_{21}) und Amplitude (A) und 4.4. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter k_{21} und A erläutert.

4.2. MRT- Kontrastmittel

Die in der MRT eingesetzten Kontrastmittel können unter Berücksichtigung der vaskulären Verteilungsräume in drei Gruppen eingeteilt werden:

Paramagnetische extrazelluläre Kontrastmittel (z.B. Gd-DTPA-Magnevist, Gd-DOTA-Dotarem, Gd-DTPA-BMA-Omniscan, Gd-D0₃A-butrol-Gadovist) verteilen sich nach

intravenöser Injektion zunächst im Intravasalraum und diffundieren danach rasch ins Interstitium. Die Elimination dieser KM erfolgt fast ausschließlich renal. Hepatobiliäre KM (z.B. Gd-EOB-DTPA-Eovist, Gd-BOPTA-Gadobenat, Mn-DPDP-Mangafodipir) werden im Gegensatz dazu zu großen Teilen direkt von den Hepatozyten aufgenommen und in der hepatobiliären Phase über das Gallenwegssystem ausgeschieden. Superparamagnetische retikuloendotheliale KM (AMI-25-Endorem, SHU 555 A-Resovist) werden direkt in die Kupffer-Sternzellen der Leber aufgenommen und dort von Makrophagen phagozytiert und in den physiologischen Eisenpool überführt. Während Gd-DTPA-Magnevist für den klinischen Einsatz zugelassen ist befinden sich einige der retikuloendothelialen- (Resovist, Sineren) und hepatozyten- (Eovist) spezifischen KM noch in der klinisch Prüfphase und sind somit experimentellen Untersuchungen vorbehalten [104].

Ein anderer Ansatz ist die Unterteilung der MRT-Kontrastmittel nach ihrem Einfluß auf die Signalintensität, die durch Veränderung der T1- und / oder T2- Relaxationszeiten bedingt ist. „Negative Signalverstärker“, die auch T2-gewichtete Kontrastmittel genannt werden, führen zu einer Abschwächung der Gewebesignalintensität. Dieser Effekt beruht auf der Erzeugung lokaler Magnetfeldinhomogenitäten (Suszeptibilitätseffekte), die zu einer Verkürzung der T2-Relaxationszeit führen und damit zu einer Signalauslöschung des Gewebes [105]. In geringem Umfang besitzen diese KM auch einen Effekt auf die T1-Relaxationszeit. Die sogenannten „positiven Signalverstärker“ oder T1-gewichteten Kontrastmittel führen zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit, was zu einer Signalanhebung der Gewebe in T1-gewichteten Sequenz führt [105]. In sehr hohen Dosen kann bei diesen KM auch die T2- Relaxivität vermindert werden. Physikalische Ursache der T1-Relaxationszeitverkürzung sind Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen dem magnetischen Moment des Kontrastmittels und dem der Wasserprotonen des Gewebes [106]. In einer in-vitro Analyse konnte in verschiedenen Geweben ein

linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration von paramagnetischem Kontrastmittel und der Verkürzung der Relaxationszeit nachgewiesen werden, der sich in einer nachfolgend durchgeführten in-vivo Studie bestätigte [107]. Ein mathematisch lineares Verhältnis zwischen der lokalen Kontrastmittelkonzentration und der Relaxationszeit wird in den Rechenmodellen zur Ermittlung der pharmakokinetischen Perfusionsparameter bei der d-MRT vorausgesetzt. Für die hier verwendeten Turbo FLASH 2D-Sequenz wurde der lineare Zusammenhang zwischen der KM-Konzentration und der Relaxationszeit experimentell nachgewiesen (siehe Kapitel 4.3.).

Bei allen im Rahmen der Studie durchgeführten d-MRT-Untersuchungen wurde niedrigmolekulares Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) verwendet. Hierbei wurde die Gadolinium-DTPA Dosis nicht an das jeweilige Patientengewicht adaptiert, sondern bei jeder Untersuchung eine konstante Menge von 15 ml Gadolinium-DTPA appliziert. Durch eine Infusionspumpe (Spectris, Medrad, Pittsburgh, USA) wurde über einen peripher venösen Zugang in der Ellenbeuge das KM mit einer konstanten Infusionsrate von 3 ml pro Sekunden injiziert. Da der Infusomat neben dem KM zusätzlich 15 ml Kochsalz (NaCl) enthielt ergab sich eine Gesamtinfusionsmenge von 30 ml Flüssigkeit und somit eine Gesamtinfusionszeit von 10 Sekunden. Die d-MRT Messungen wurden jeweils 40 Sekunden vor dem Injektionsbeginn semiautomatisch von der medizinisch-technischen Röntgenassistentin gestartet. Lokale oder systemische Kontrastmittelzwischenfälle bzw. Nebenwirkungen wurden in keinem Fall beobachtet.

Grundsätzlich können neben dem verwendeten niedrigmolekularen Gadolinium-DTPA auch mit anderen MRT-Kontrastmitteln Informationen bezüglich der Gewebperfektion gewonnen werden. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlicher MRT-Kontrastmittel, die sich hinsichtlich der Gewebsspezifität und der molekularen Größe und damit der Verteilung und Verweildauer in den unterschiedlichen vaskulären

Kompartimenten unterscheiden. Innerhalb der letztgenannten Gruppe lassen sich die niedrigmolekularen von den makromolekularen Kontrastmitteln unterscheiden. Die makromolekularen Kontrastmittel werden auch als „Bloodpool“-Kontrastmittel bezeichnet. Sie ermöglichen durch eine relativ lange Verweildauer im Gefäßsystem multiple Datenaquisitionen im Äquilibrium mit einem entsprechend hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Zusätzlich erlauben diese KM eine direkte Beurteilung abnormaler Gefäßpermeabilitäten [108]. Diese Eigenschaften sind jedoch für eine Messung der Kontrastmittelanflutung in einem bestimmten Gewebe - wie sie bei der d-MRT erfolgt - und somit der Umverteilung aus dem intravasalen in das interstitielle Kompartiment ungeeignet.

Bei niedrigmolekularen KM, wie z.B. Gd-DTPA, kommt es im Gegensatz zu den „Bloodpool“-Kontrastmitteln zu einer zügigen Exkretion und Umverteilung des KM in das Gewebsinterstitium. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 90 Minuten und es besteht kein in-vivo Metabolismus [109]. Die Substanz wird fast vollständig über die Nieren innerhalb von 6 Stunden ausgeschieden. Aufgrund der stark hydrophilen Eigenschaften, der Ladung und dem Molekulargewicht von 938 Dalton erfolgt die Distribution von Gd-DTPA vornehmlich extrazellulär, d.h. Gd-DTPA verteilt sich nach intravenöser Injektion im Intravasalraum und im Gewebsinterstitium. Die Analyse dieser Verteilungsphase mit der MRT setzt jedoch die Möglichkeit einer schnellen Datenaquisition voraus. Erst durch die Entwicklung der beschriebenen schnellen MRT-Techniken sind dynamische Perfusionsstudien, die die Gewebsanreicherung nach Injektion von niedrigmolekularem KM messen, möglich geworden.

In den übernächsten beiden Kapiteln wird erläutert, wie die Signalintensitätsänderung eines Gewebes nach KM-Injektion durch Extrapolation unter Zuhilfenahme eines pharmakokinetischen Kompartimentmodells eine Beurteilung der Mikrozirkulation ermöglicht.

4.3. Experimentelle Bestimmung der Relaxationszeit

Grundvoraussetzung für die Berechnung von Perfusionsparametern mit der dynamischen MRT ist die Annahme, daß die Signalintensität linear mit der Konzentration des Kontrastmittels ansteigt bzw. sich die Relaxationszeit entsprechend reduziert. Um diese Beziehung für die angewendete Gradientenechosequenz experimentell zu validieren, wurde ein aus 5 Kontrastmittelröhrchen aufgebautes Plexiglasphantom zusammengestellt: In einem ca. 3,5 Liter fassenden Außenbehälter befanden sich Halterungen für 5 Proberöhrchen, die je einen Innendurchmesser von 28 mm und einen Inhalt von jeweils 50 ml aufwiesen.

Als Proben wurden Agar-Kochsalzlösungen der fünf gängigsten paramagnetischen Gadolinium-Komplexverbindungen (siehe Tabelle 2) mit linear ansteigender Konzentration (0,1 bis 0,5 mmol/l Gadolinium) verwendet.

Tabelle 2

Markenname/ Freiname	Hersteller/ Firma	Chelatstruktur
Magnevist Gadopentetat (Gd-DTPA-Dimeglumin)	Schering AG	Offenkettig, ionisch
Gadovist 1.0 Gadobutrol (Gd-DO3A-butrol)	Schering AG	Makrozyklisch, neutral
Omniscan Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA)	Nycomed	Offenkettig, neutral
Dotarem Gadoterat (Gd-DOTA-Meglumin)	Guerbet	Makrozyklisch, ionisch
MultiHance Gadobenat (Gd-BOPTA)	Bracco	Offenkettig, ionisch

Bei den Messungen standen die Röhrchen senkrecht zur Längsachse des Magneten und zum statischen Magnetfeld. Um reproduzierbare Bedingungen zu gewährleisten wurde die Temperatur des äußeren Behälters durch ein externes Heizsystem konstant gehalten.

Insgesamt wurden 5 verschiedene Kontrastmittel in 5 verschiedenen Konzentrationen untersucht. Zur MRT-Messung dieser 25 Proben wurde die bereits beschriebene FLASH 2D-Sequenz angewendet. Die Meßparameter wurden identisch zu denen der Patientenstudie gewählt (siehe Kapitel 4.1.).

Bei sämtlichen verwendeten Kontrastmitteln konnte bereits bei der visuellen Beurteilung der MRT-Bilder ein direkter Zusammenhang zwischen einer steigenden KM-Konzentration der Proben und einem zunehmend hyperintensen Signal beobachtet werden (Abbildung 13).

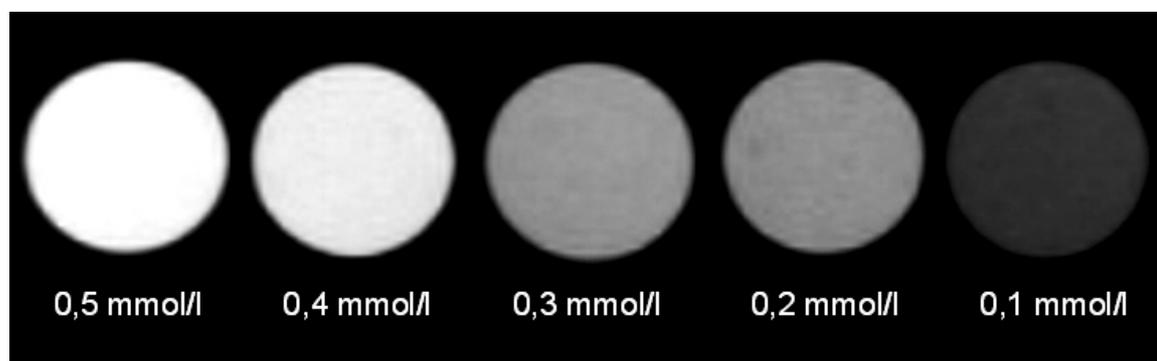


Abbildung 13: Beispiel eines FLASH 2D-Bildes des Kontrastmittelkonzentrationsphantoms bestehend aus 5 Röhrcchen mit von rechts nach links zunehmenden Gadovist (Gd-DO3A)-Konzentrationen.

Zur exakten Analyse des Signalverhaltens wurde die mittlere Signalintensität und deren Standardabweichung in einer ROI bestimmt. Die ROI wurde so positioniert, daß sie jeweils den gesamten Querschnitt des Proberöhrchens einschloß. Nach dieser Vorgehensweise wurde für jede der 25 Proben verfahren. Für das Kontrastmittel Magnevist (Gd-DTPA-Dimeglumin) sind die resultierenden Signalintensitäten nach einer Normierung auf die Probe mit der niedrigsten Kontrastmittelkonzentration in der folgenden Abbildung dargestellt. Die eingezeichnete Linie stellt die Regressionsgerade dar.

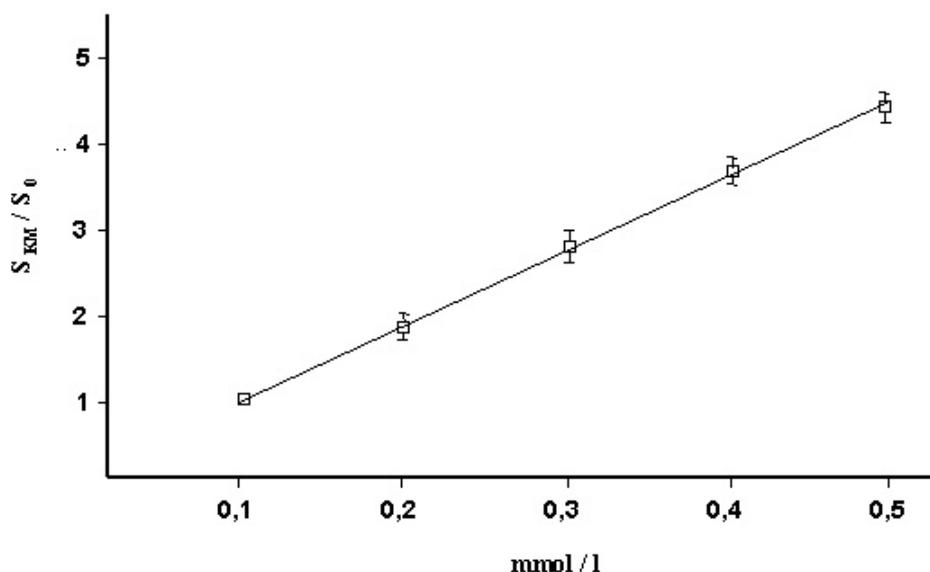


Abbildung 14: Aus ROI-Messungen ermittelte Signalintensitätswerte (y-Achse) bei unterschiedlichen Gadoliniumkonzentrationen (x-Achse, Konzentrationsbereich: 0,1-0,5 mmol/l) für das Kontrastmittel Magnevist (Gd-DTPA-Dimeglumin).

Die Abbildung 14 verdeutlicht am Beispiel von Magnevist (Gd-DTPA-Dimeglumin) - welches bei den Patientenstudien ausschließlich eingesetzt wurde - die lineare Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität für die eingesetzte Sequenz. Auch für die übrigen vier Kontrastmittel konnte ein linearer Zusammenhang zwischen gleichmäßig ansteigenden Kontrastmittelkonzentrationen und den resultierenden Signalintensitäten nachgewiesen werden. Die Meßergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 3

Kontrastmittel	Konzentration (mmol/l Gadolinium)					Signalintensitäten (a.u.)
	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	
Gadovist 1.0 Gadobutrol (Gd-DO3A-butrol)	1	1,88±0,02	2,82±0,01	3,61±0,04	4,54±0,03	
Omniscan Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA)	1	1,91±0,04	2,78±0,03	3,59±0,02	4,49±0,03	
Dotarem Gadoterat (Gd-DOTA-Meglumin)	1	1,89±0,01	2,74±0,02	3,54±0,01	4,44±0,02	
MultiHance Gadobenat (Gd-BOPTA)	1	1,92±0,03	2,76±0,02	3,60±0,03	4,51±0,03	

4.4. Das offene zwei Kompartimente Modell: Austauschratenkonstante (k_{21}) und Amplitude (A)

Die kontrastmittelverstärkte dynamische MRT (d-MRT) ist eine computergestützte Analyse des Signalverhaltens im zu untersuchenden Gewebe - hier des Knochenmarks - vor, während und nach einer pumpengesteuerten Injektion von Gadolinium-DTPA. Da die Kinetik der Signaländerung die Blutzirkulation im Gewebe widerspiegelt, eröffnet dies die Möglichkeit einer funktionellen Diagnostik mit der d-MRT.

Grundsätzlich können drei Hauptparameter zur Charakterisierung der Mikrozirkulation unterschieden werden: der Blutfluß, das Blutvolumen und die Rate des Blutaustausches zwischen den Blutgefäßen und dem Gewebe, d.h. die Kapillarpermeabilität.

Die Bestimmung dieser Parameter durch die dynamische MRT kann ihrerseits wiederum in zwei Teilschritte untergliedert werden:

1. Die Messung der Signaländerung während und nach i.v. Injektion von Kontrastmittel. Hierbei beruht die Detektion einer Kontrastmittelanreicherung auf der hohen Sensitivität der MRT gegenüber paramagnetischen Substanzen mit Reduktion der Geweberelaxationszeit in der T1 Wichtung.
2. Die Konvertierung der gemessenen Signal-Zeit-Verläufe in ein mathematisches Modell zur Errechnung von Mikrozirkulationsparametern.

Im Gegensatz zu anderen Schnittbildverfahren, wie z.B. der Positronenemissionstomographie, ist es mit der MRT nicht möglich direkt die Konzentration des Kontrastmittels zu messen. Hierzu müssen die Signal-Zeit-Verläufe des Kontrastmittels, welche in komplexer Weise indirekt mit der

Kontrastmittelkonzentration verknüpft sind, physikalisch beschrieben und in einem mathematischen Modell berechnet werden. Diese pharmakokinetischen Modelle stellen die Beziehung zwischen der gemessenen Signalintensität, d.h. der lokalen Kontrastmittelkonzentration, und definierten funktionellen Gewebeparametern auf.

Nach dem von Brix et al. [52,54] entwickelten zwei Kompartimente Modell läßt sich der T1-Effekt der Signalintensität nativ (S_0), d.h. vor einer KM-Applikation, durch die Formel:

$$S_0 = \rho (1 - e^{-T_{REC}/T_{1_0}})$$

beschreiben. In dieser Gleichung stellt T_{REC} die Recovery Zeit des Inversionspulses und T_{1_0} die nativ gemessene Relaxationszeit des Gewebes dar. Da die Echozeit mit 4,2 ms bei der im Rahmen der Studie verwendeten turboFLASH 2D-Sequenz sehr kurz ist wurde der üblicherweise auftretende T2-Faktor vernachlässigt.

Hieraus ergibt sich nach Brix et al. [52,54] unter Kontrastmittelgabe folgende Beziehung, die das Postkontrastmittelsignal S_{KM} mit der Kontrastmittelkonzentration C_{KM} verknüpft:

$$S_{KM} = \rho (1 - e^{-T_{REC}/T_{1_0}} \cdot e^{-T_{REC} \alpha C_{KM}})$$

Die relative Signaländerung ist somit direkt proportional zur Kontrastmittelkonzentration im Gewebe. Damit bietet die abgeleitete Gleichung die Möglichkeit, den gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Verlauf in einen Konzentrations-Zeit-Verlauf umzurechnen und mittels pharmakokinetischer Modelle zu analysieren.

Auch die weitere Datenanalyse basiert auf dem von Brix et al. [52,54] entwickelten offenen pharmakokinetischen Zwei-Kompartimente-Modell (Abbildung 15), nach dem die Kinetik der relativen Signalerhöhung unter KM-Applikation berechnet wird.

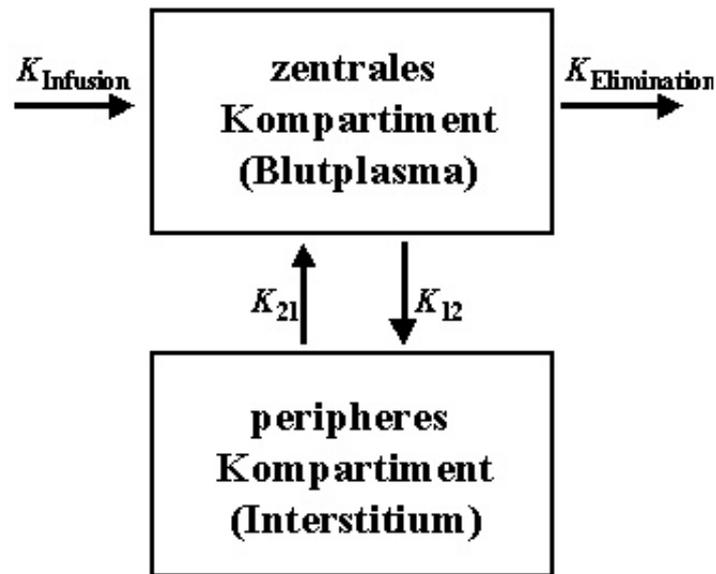


Abbildung 15: Schematische Darstellung des pharmakokinetischen Zwei-Kompartimente-Modells [52].

Im Gegensatz zu Studien, die den Plasmaspiegel von Medikamenten oder Kontrastmitteln über mehrere Stunden messen, wird bei der d-MRT die Änderung der Kontrastmittelkonzentration über wenige Minuten registriert. Während dieses relativ kurzen Zeitraums können die gemessenen Signalintensitäten durch die beschriebene monoexponentielle Kontrastmittelfunktion ausgedrückt werden. Hierbei wird das Kontrastmittel mit einer Kinetik 0. Ordnung (K_{Infusion}) in das zentrale Kompartiment (Blutplasma) infundiert und mit einer Kinetik 1. Ordnung ($K_{\text{Elimination}}$) renal eliminiert. Dies entspricht der mathematischen Beschreibung durch ein offenes Ein-Kompartiment-Modell, welches sowohl die KM-Verteilung als auch die renale Ausscheidung berücksichtigt. Um die Verteilung des Kontrastmittels ins Interstitium zu erfassen muß das Modell jedoch um ein zweites, peripheres Kompartiment ergänzt werden. Das zentrale Kompartiment (intravaskulärer Raum) steht mit dem peripheren Kompartiment (Interstitium) über Austauschprozesse 1. Ordnung (K_{12} bzw. K_{21}) in Verbindung. Die

Geschwindigkeitskonstanten K_{12} bzw. K_{21} stellen somit ein Maß für die mittlere Kapillarpermeabilität in einem Volumenelement (Voxel) dar.

Im Modell von Brix et al. [52,54] wird angenommen, daß sich das infundierte Kontrastmittel konstant im Plasma verteilt und nur über Diffusionsprozesse in das Interstitium hinein und wieder heraus gelangt. Es ergibt sich für die KM-Konzentration im peripheren Kompartiment (C_2) die Gleichung:

$$C_2(t) = \frac{K_{in}}{V_1} \left\{ a (e^{k_{el}t'} - 1) e^{-k_{el}t} - b (e^{k_{21}t'} - 1) e^{-k_{21}t} \right\}$$

mit

$$\alpha = \frac{k_{21}}{k_{el}(k_{21} - k_{el})} \quad \text{und} \quad b = \frac{1}{(k_{21} - k_{el})}$$

Während der Kontrastmittelinfusion gilt die Beziehung $t=t'$, danach ist t' gleich der Infusionsdauer t . Die KM-Konzentration (C_{KM}) in einem Voxel kann mit der KM-Konzentration (C_2) im peripheren Kompartiment durch die folgende Beziehung verknüpft werden, wobei der Faktor f_d den relativen Anteil des Distributionsvolumens am Gesamtvolumen darstellt.

$$C_{KM}(t) = f_d C_2(t)$$

Verbindet man die zuvor erläuterten Formeln zur relativen Signaländerung unter Kontrastmittelgabe mit den vorangegangenen beiden Gleichungen so ergibt sich ein Ausdruck, der die Zeitabhängigkeit des relativen Signalanstiegs während und nach der Kontrastmittelinfusion beschreibt.

$$\frac{S_{KM}(t) - S_0}{S_0} = \frac{A}{\tau} \{ a (e^{k_{ei}t'} - 1) e^{-k_{ei}t} - b (k_{2i}t' - 1) e^{-k_{2i}t} \}$$

Die Parameter a , b und t' sind wie in den Gleichungen zuvor definiert. Die Stärke des relativen Signalanstiegs wird durch die Amplitude (A) beschrieben, die sowohl von Gewebe- als auch Meßparametern abhängig ist. Aus der Modellformel resultiert, daß die in der d-MRT gemessenen Signal-Zeit-Kurven ausschließlich durch zwei pharmakokinetische Parameter bestimmt werden. Diese sind die Amplitude (A) als Wert der höchsten Signaländerung (hypothetischer intravasaler Raum) und die Austauschratenkonstante (k_{2i}) als Maß für den Austausch zwischen intravasalem und interstitiellem Kompartiment (hypothetische Gefäßpermeabilität). Dies bedeutet, daß gewebespezifische Informationen ausschließlich durch zwei Werte charakterisiert werden können, was eine bildpunktorientierte Berechnung der beiden Gewebeparameter z.B. als farbcodierte Datensätze erlaubt.

Die klinische Anwendung dieser komplexen mathematische Gleichungen und Modellvorstellungen werden im Kapitel 4.5. „Berechnung der pharmakokinetischen Parameter k_{2i} und A “ und im Kapitel 4.7. „Erstellung farbcodierter Parameterbilder“ anhand von Beispielen erläutert.

4.5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter k_{2i} und A

Die computergestützte Berechnung der pharmakokinetischen Parameter k_{2i} und A erfolgte unter Verwendung der Programme Osiris (Version 4.08, Medical Imaging Software,

Universität Hospital, Genf), Table Curve 2D (Version 5.0, Automated Curve Fitting & Equation Discovery, AISN Software, USA) und EXCEL (Version 97 SR-1, Microsoft Corporation, USA). Bei jedem Patienten wurden nach Durchsicht der konventionellen MRT-Sequenzen und der d-MRT Bilder „Regions of interest“ (ROI) im Bereich der LWS mit einer Fläche von mindestens 20 mm² festgelegt. Die ROI's wurden an einer repräsentativen Lokalisationen der Signaländerung positioniert (siehe hierzu Kapitel 4.5.). Um Fehlmessungen zu vermeiden wurde eine möglichst zentrale Lage in der zu untersuchenden anatomischen Struktur gewählt (Abbildung 16).

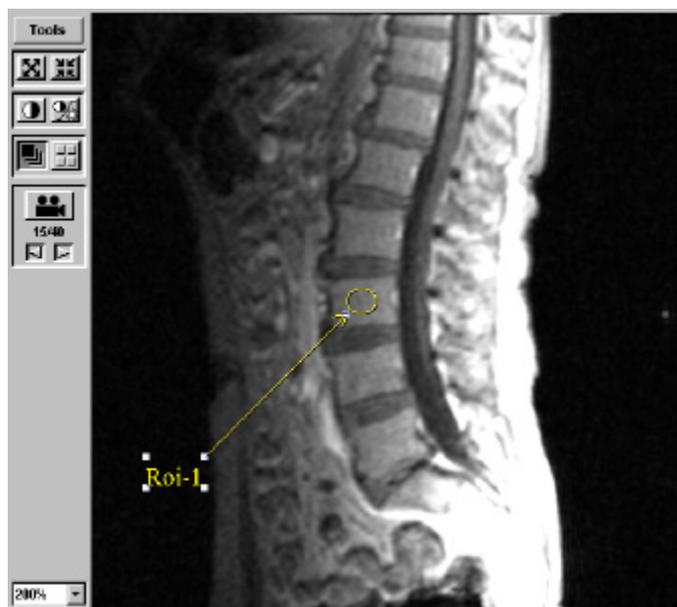


Abbildung 16: Turbo FLASH 2D-Sequenz nach KM-Applikation bei einer 43-jährigen Patientin mit MDS (RA): Darstellung eines Einzelbildes nach Positionierung einer ROI zentral in LWK 3 unter Anwendung des Programms Osiris.

Die meist in der mittleren Schichtebene der Untersuchung in einem Einzelscan exakt eingezeichnete ROI wurde zunächst hinsichtlich der gewählten Flächengröße sowie der Minimal- und Maximalwerte der Signalintensität und deren Standardabweichung computergestützt berechnet (Abbildung 17) und in die übrigen 39 Bilder der selben Schichtebene kopiert.

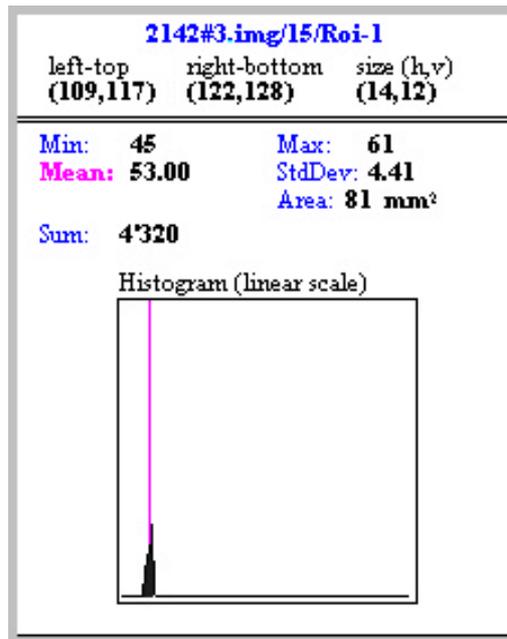


Abbildung 17: Histogramm der ROI (Fläche: 81 mm²) mit einem Minimalwert der Signalintensität von 45, einem Maximalwert von 61 sowie den ebenfalls errechnetem Mittelwert und der Standardabweichung.

Anschließend wurde die Signalintensitäts-Zeit-Kurve computergestützt ermittelt, die sowohl in graphischer Form als auch in Zahlenwerten (Minimal-, Maximal- und Mittelwert) die innerhalb der gewählten ROI nachweisbaren Änderungen des MRT-Signals für 40 Einzelmessungen aufzeigte (Abbildung 18).

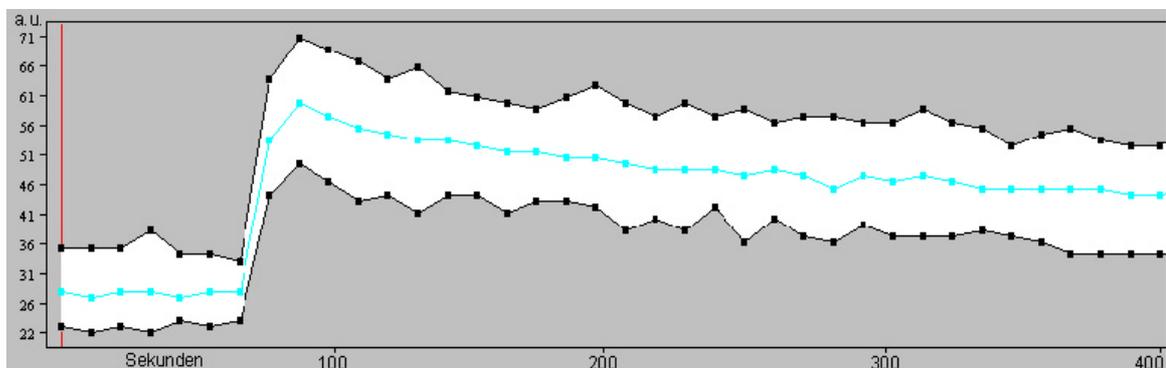


Abbildung 18: Darstellung der Signalintensität (y-Achse, arbitrary units) im Verhältnis zum Meßzeitpunkt (x-Achse, Sekunden) für die Voxel innerhalb der ROI.

Da die ermittelten Zahlenwerte zur weiteren Auswertung als EXCEL-Datei vorliegen müssen wurden die Osiris-Daten entsprechend umformatiert (Abbildung 19).

Image Nr.	Min (SI)	Mean (SI)	Max (SI)	Area (Pixel)	Time (sec)
1	23	29.00	36	81	8
2	22	28.00	36	81	16
3	23	29.00	36	81	24
4	22	29.00	39	81	32
5	24	28.00	35	81	40
6	23	29.00	35	81	48
7	24	29.00	34	81	56
8	45	54.00	64	81	64
9	50	60.00	71	81	72
10	47	58.00	69	81	80
11	44	56.00	67	81	88
12	45	55.00	64	81	96
13	42	54.00	66	81	104
14	45	54.00	62	81	112
15	45	53.00	61	81	120
16	42	52.00	60	81	128
17	44	52.00	59	81	136
18	44	51.00	61	81	144
19	43	51.00	63	81	152
20	39	50.00	60	81	160
21	41	49.00	58	81	168
22	39	49.00	60	81	176
23	43	49.00	58	81	184
24	37	48.00	59	81	192
25	41	49.00	57	81	200
26	38	48.00	58	81	208
27	37	46.00	58	81	216
28	40	48.00	57	81	224
29	38	47.00	57	81	232
30	38	48.00	59	81	240
31	38	47.00	57	81	248
32	39	46.00	56	81	256
33	38	46.00	53	81	264
34	37	46.00	55	81	272
35	35	46.00	56	81	280
36	35	46.00	54	81	288
37	35	45.00	53	81	296
38	35	45.00	53	81	304
39	35	46.00	57	81	312
40	36	44.00	55	81	320

Abbildung 19: EXCEL-Datensatz mit jeweils einem Minimal-, Maximal- und Mittelwert der Signalintensitäten innerhalb der gewählten ROI aus 40 Einzelbildern.

Zur Anpassung der mathematischen Modellgleichung an die Meßwerte wurde der jeweilige EXCEL-Datensatz in das Programm Table Curve 2D eingelesen. Diese Software errechnet zunächst ebenfalls wie Osiris eine Signalintensitäts-Zeit-Kurve, die

eine Verbindung der Mittelwertpunkte der Signalintensitäten zu den 40 Meßzeitpunkten durch eine Linie darstellt (Abbildung 20).

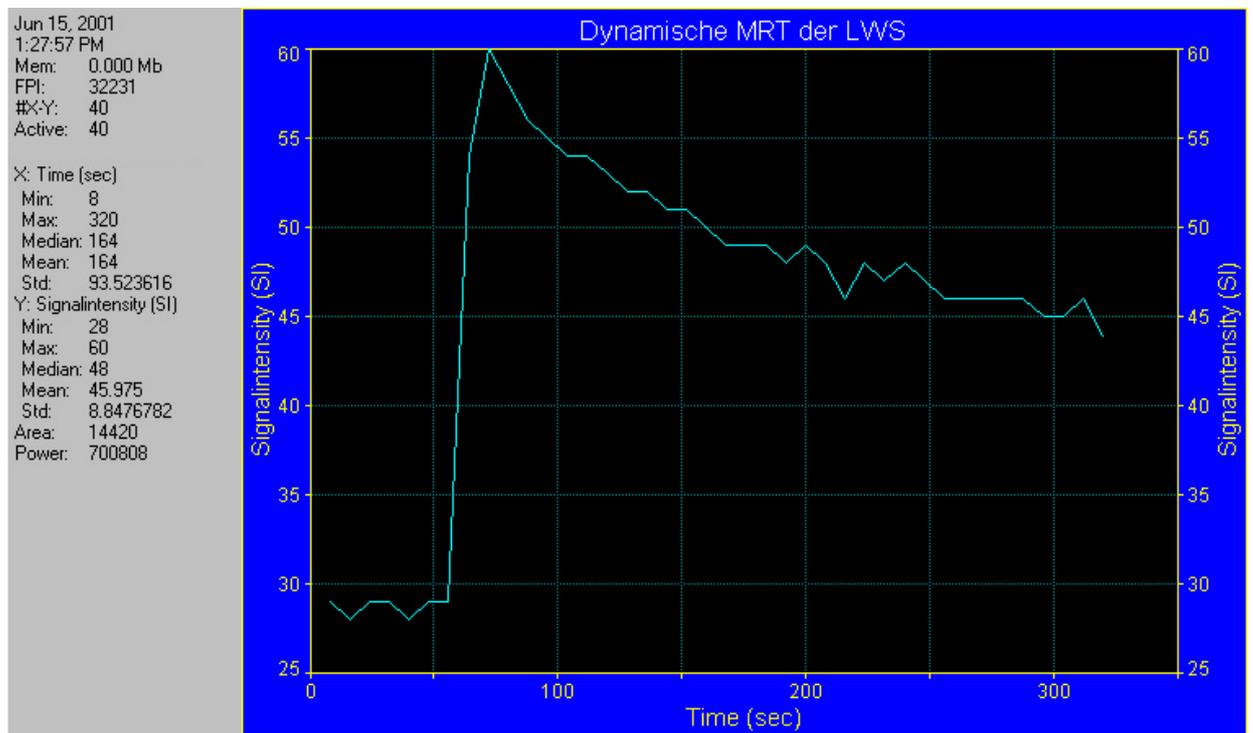


Abbildung 20: Programm Table Curve 2D: Signalintensitäts-Zeit-Kurve der ROI-Daten

Nach Programmierung der pharmakokinetischen Modellgleichung kann diese computergestützt mittels nichtlinearer Kurvenanpassung nach dem Levenberg-Marquard-Algorithmus an die Meßwerte angeglichen werden. Dieser Vorgang, der auch als „fitten“ bezeichnet wird, zeigt als Ergebnis nicht mehr die Signalintensitäts-Zeit-Kurve als einfache Verbindung der Einzelwerte durch eine Linie, sondern eine geglättete Kurve als Ausdruck einer Mittelung der Werte mit hierdurch computergestützt festgelegten Start- und Endwerten innerhalb der Modellgleichung (Abbildung 21).

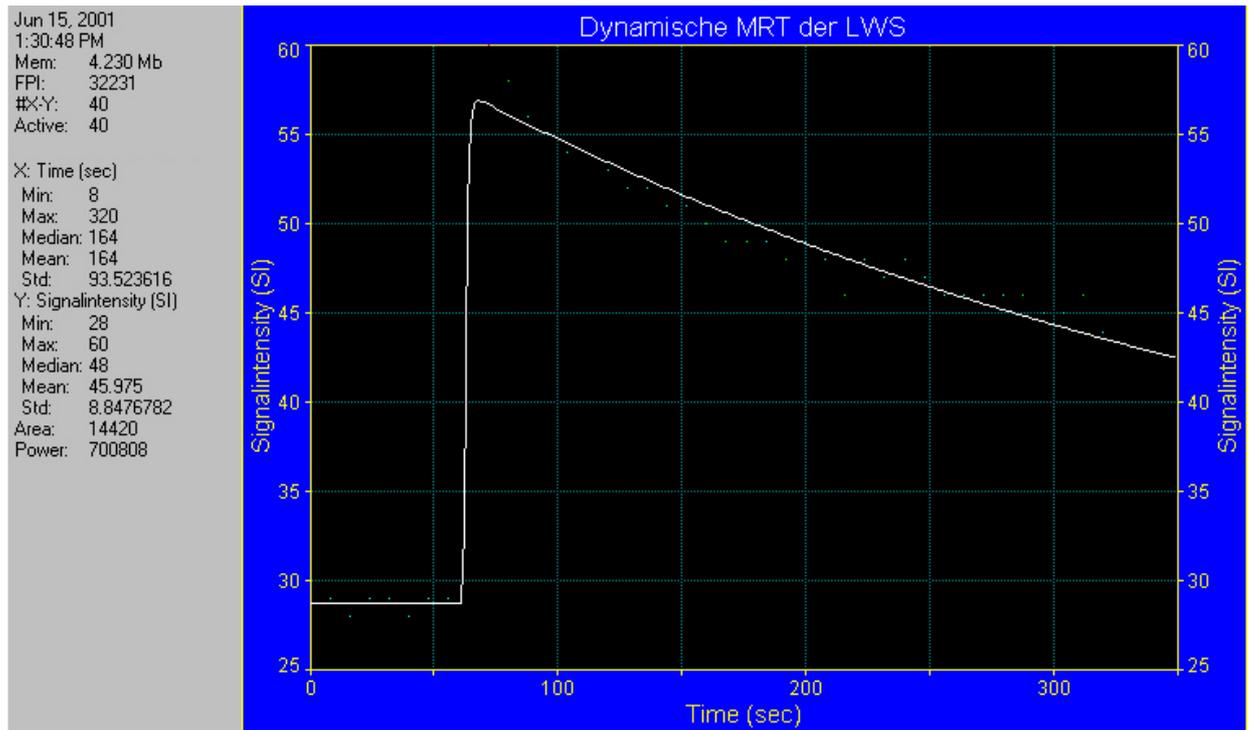


Abbildung 21: Programm Table Curve 2D: Die durchgezogene Linie zeigt das Ergebnis der Anpassung der Signalintensitäts-Zeit-Werte an die Modellgleichung: Man erkennt nach einer initialen Phase ohne Signalintensitätsänderungen einen relativ steilen Signalanstieg mit Erreichen eines Spitzenwertes (Peakwert) und daraufhin folgendem stetigem Signalintensitätsabfall.

Im letzten Auswertungsschritt werden die jeweiligen Werte der pharmakokinetischen Modellgleichung, die durch die Einzelwerte und die Kurvenanpassung festgelegt wurden, angezeigt (Abbildung 22). Hierbei repräsentiert a das Ausgangsniveau S_0 der Signalintensität vor der Kontrastmittelapplikation, b entspricht der Amplitude A als Maß der Stärke des relativen Signalintensitätsanstiegs, c dem Auswaschparameter $K_{Elimination}$, d der Austauschratenkonstante K_{21} als Ausdruck der Kapillarpermeabilität und e dem Ankunftszeitpunkt des Kontrastmittelbolus.

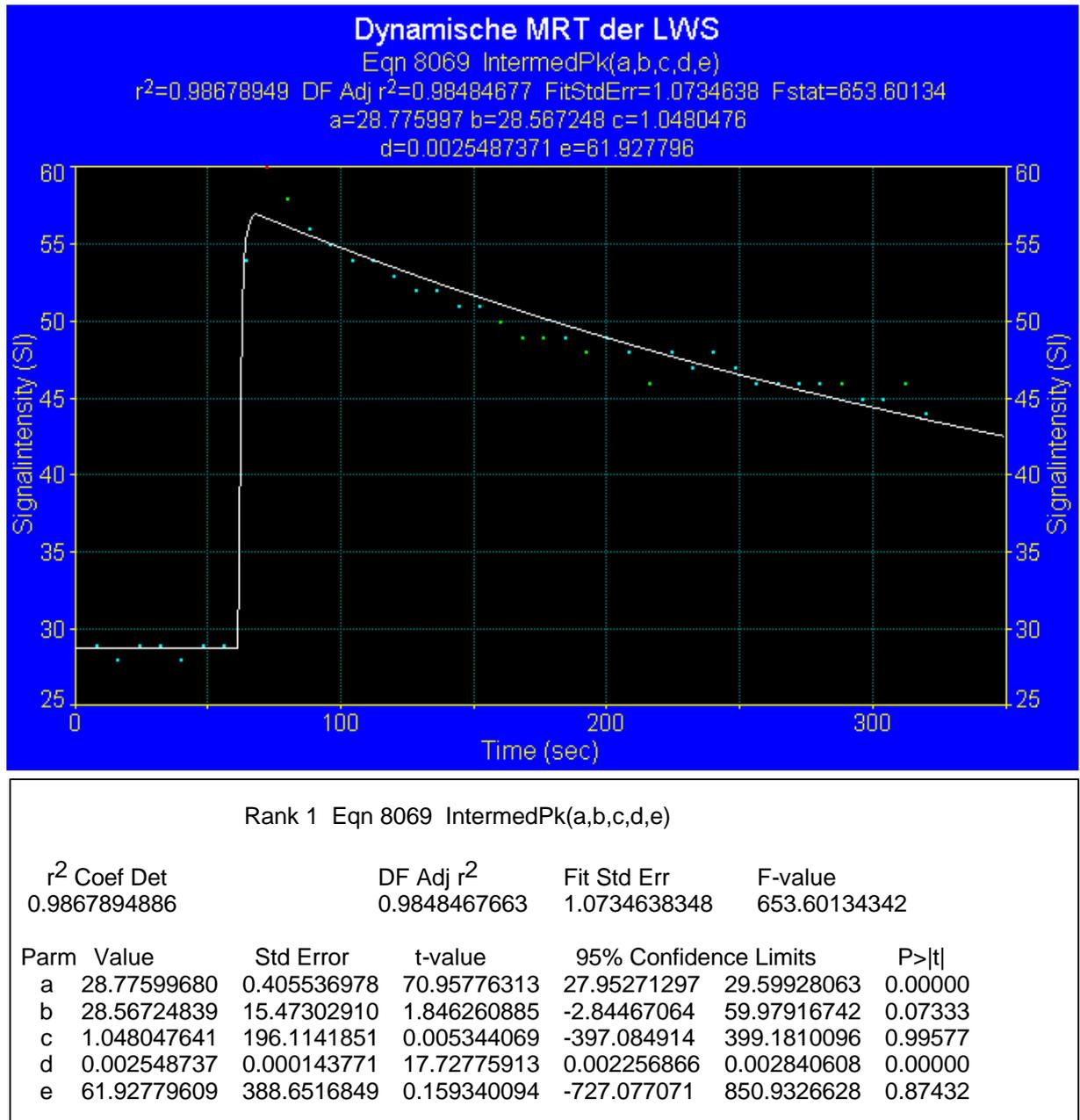


Abbildung 22: Anpassung der Einzelmeßwerte an die pharmakokinetische Modellgleichung mit Ermittlung der Werte a – e (Erläuterung im Text).

Die Datenanalyse liefert so für jede ROI-Messung ein charakteristisches Wertepaar (Amplitude und Austauschratenkonstante) als Maß der hypothetischen angiogenetischen Aktivität des untersuchten Gewebes.

4.6. Region-of-interest-Messungen bei der d-MRT

Bei den dynamischen MRT-Perfusionsstudien erfolgt die Berechnung der Perfusionsparameter auf dem Boden eines Datensatzes von Signalintensitätswerten aus „Region-of-interest (ROI)“-Messungen [30-36,39,40]. Dieser Datensatz beschreibt die Kontrastmittelanflutung im ausgewählten Areal über eine bestimmte Zeitspanne. Die Anwendung dieses Verfahrens zur Evaluation der angiogenetischen Tumoraktivität und deren Verlaufsbeurteilung unter antitumoraler Therapie setzt eine hohe Ergebnisstabilität der Perfusionsparameter voraus, die z.B. weitgehend unabhängig von einer leicht veränderten Größe oder Lokalisation der ROI sein sollte. Die zur dynamischen MRT-Messung verwendeten schnellen Gradientenechosequenzen zeigen jedoch im Vergleich zu Spin-Echo-Sequenzen ein geringeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis, welches eine nicht unerhebliche Schwankungen der Perfusionsparameter vermuten läßt. Daneben stellt die Wahl der ROI-Position in der initialen Untersuchung sowie deren möglichst identische Reproduzierbarkeit in Verlaufsuntersuchungen eine mögliche Fehlerquelle dar. Da die Frage der Ergebnisvarianz von Perfusionsparametern aus ROI-Messungen bei der d-MRT der Lendenwirbelsäule bisher nicht geklärt ist, wurden von verschiedenen Auswertern wiederholte ROI-Messungen durchgeführt und miteinander verglichen [110].

Zu diesem Zweck wurden die d-MRT-Untersuchungen von 5 gesunden Probanden, 5 Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen, 5 Patienten mit Osteomyelofibrose und 5 Patienten mit Multiplem Myelom wie folgt ausgewertet: drei Untersucher positionierten unabhängig voneinander je zwei ROI's - eine runde ROI zentral im Wirbelkörper (Fläche mindestens 20 mm^2) bzw. in eine Läsion bei fokalem Herdbefund und eine eckige ROI entlang der Wirbelkörperkonturen - in jeden LWK jedes Patienten (siehe Abbildung 23).

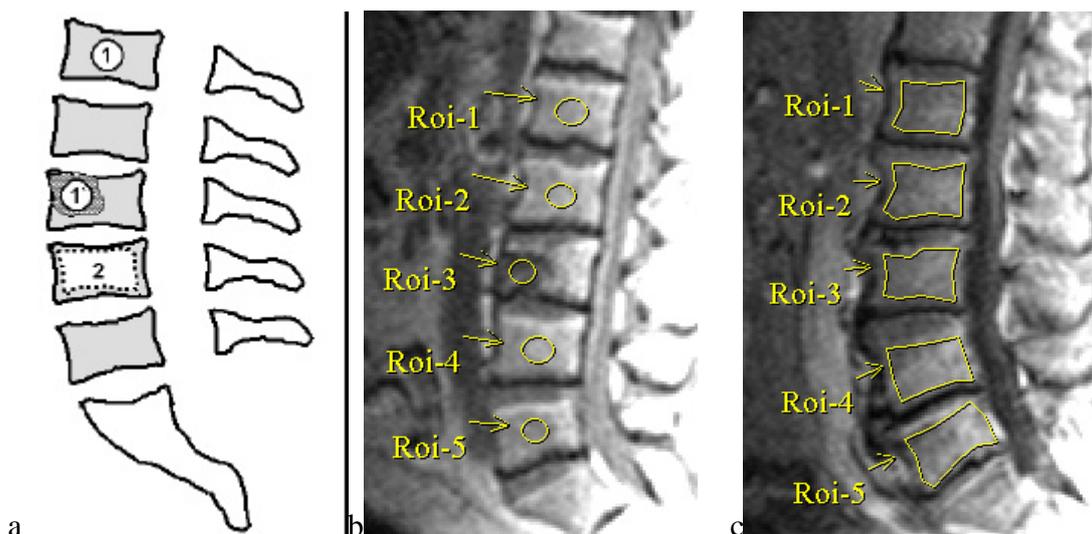


Abbildung 23: Schematische Darstellung (a) der verschiedenen möglichen ROI-Formen und Lokalisationen: runde ROI zentral im ersten Lendenwirbelkörper (1) bzw. in einer fokalen Läsion in LWK 3 (1'), eckige ROI entlang der Wirbelkörperkonturen in LWK 4. D-MRT bei zwei Patienten mit Multiplem Myelom (b,c): Positionen der runden ROI's (b) und der eckigen ROI's (c).

Die Bewertung des Knochenmarksignals hinsichtlich fokaler Läsionen zur Positionierung der ROI erfolgte anhand der konventionellen MRT-Sequenzen. Danach wurden die ROI's automatisch in die übrigen 39 Bilder der selben Schichtebene kopiert und für jede ROI die Amplitude A und die Austauschratenkonstante k_{21} ermittelt.

Die so ermittelten 1200 Meßwerte (20 Patienten x 5 Wirbelkörper x 2 ROI's x 3 Auswerter x 2 Meßparameter) wurden hinsichtlich der Ergebnisvarianz zwischen den verschiedenen ROI's, den Auswertern, den bestimmten Perfusionsparametern A bzw. k_{21} sowie der Art der Erkrankung berechnet. Die statistische Analyse wurde mit den Programmen SPSS 7.52G und SAS 8.01 erstellt.

In der folgenden Abbildung 24 sind für die 600 bestimmten Amplitudenwerte die Ergebnisvarianzen zwischen den drei Auswertern in Bezug auf den Mittelwert der jeweiligen Messung graphisch dargestellt. Man erkennt eine betonte Verteilung der Werte entlang der Winkelhalbierenden. Die Winkelhalbierende stellt den Punkt im Koordinatensystem dar, bei dem der Mittelwert der Messung und der vom jeweiligen

Auswerter gemessene Wert übereinstimmen. Entsprechend liegen zu hohe bzw. zu niedrige Meßwerte ober- bzw. unterhalb dieser Linie.

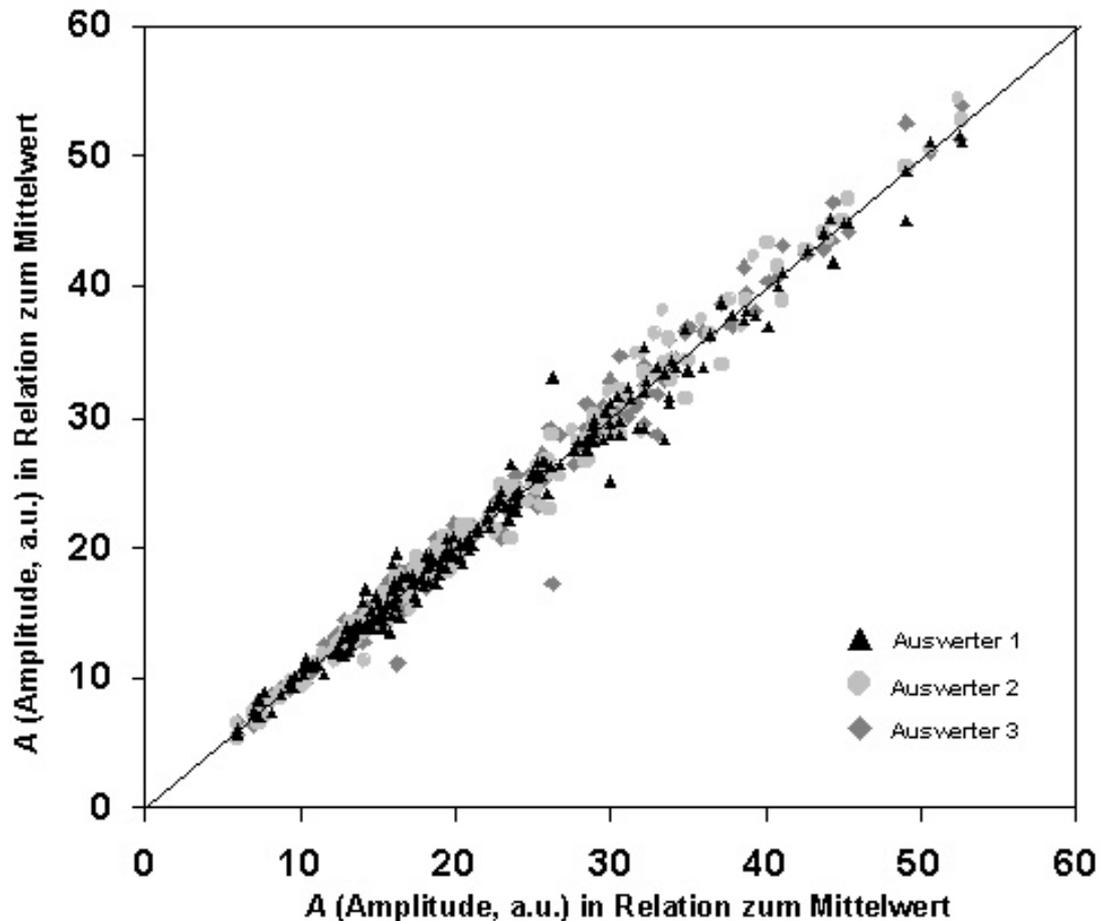


Abbildung 24: Darstellung der Amplitudenwerte jedes Auswerterers (Abszisse) in Relation zum Mittelwert der Messung (Ordinate).

Trotz insgesamt geringer Streuung der Werte um den Mittelwert liegen einzelne Meßwerte jedoch relativ weit von der Winkelhalbierenden entfernt, wobei dies zunehmend in den höheren Amplitudenbereichen nachweisbar ist.

In der nächsten Abbildung sind entsprechend für den zweiten Perfusionsparameter - die Austauschratenkonstante - die 600 Einzelwerte mit den Ergebnisvarianzen zwischen den drei Auswertern in Bezug auf den Mittelwert der jeweiligen Messung graphisch dargestellt. Die enge Verteilung der Werte entlang der Winkelhalbierenden läßt auch hier auf eine relativ geringe Ergebnisvarianz schließen. Noch stärker als bei der Amplitude

streuen aber einzelne Meßwerte relativ stark um den Mittelwert, bei höheren Austauschratenkonstanten zunehmend.

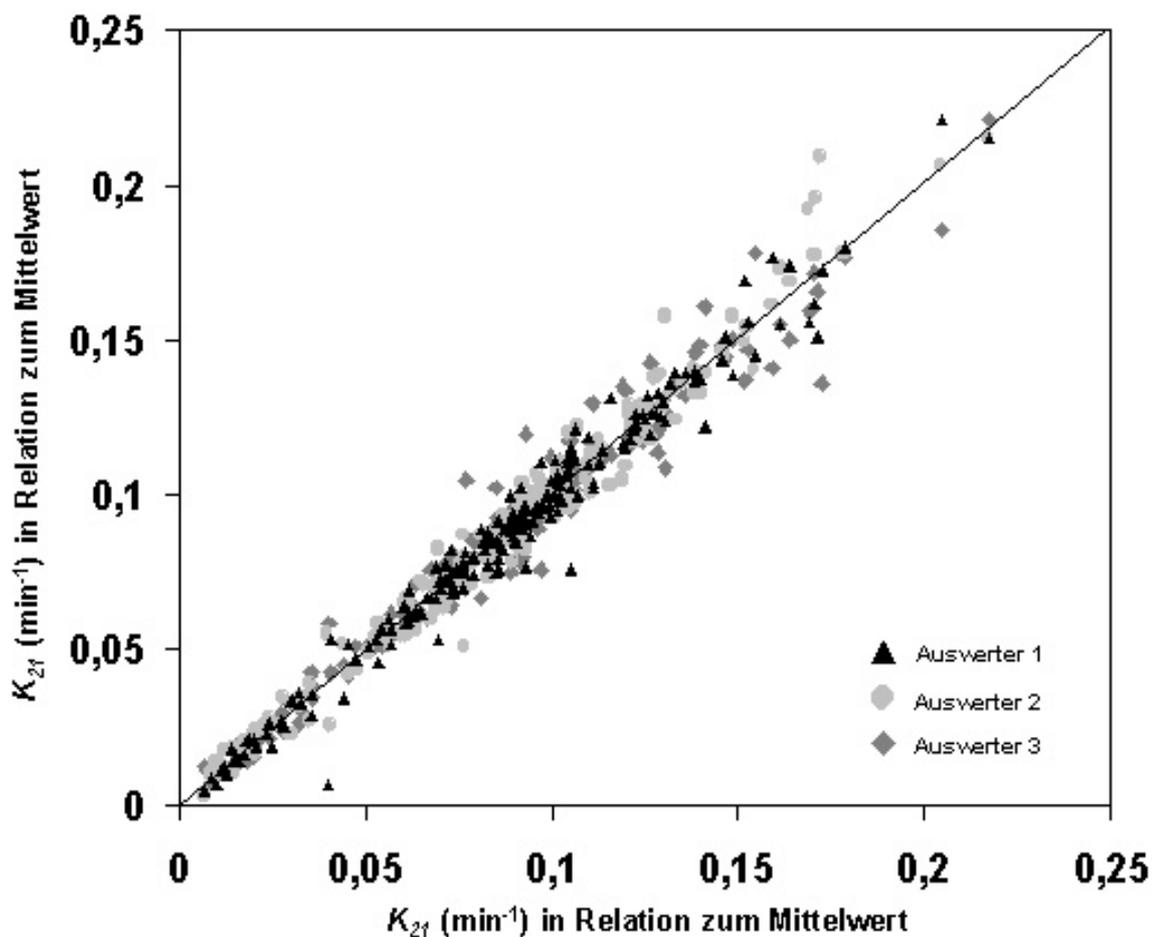


Abbildung 25: Darstellung der ermittelten Austauschratenkonstante jedes Auswerter (Abszisse) in Relation zum Mittelwert der Messung (Ordinate).

Berechnet man die jeweilige prozentuale Abweichung vom Mittelwert und faßt diese in Konfidenzintervalle zusammen, so lassen sich durchschnittlich geringere Varianzen der Amplituden (3,49% vom Mittelwert der Messung) im Vergleich zu der Austauschratenkonstanten (5,77% vom Mittelwert der Messung) nachweisen. Diese Ergebnisse unterschieden sich statistisch nicht signifikant für die unterschiedlichen Formen, Größen und Lokalisationen der ROI's. Bei der Amplitude war bei 88% der Messungen die Ergebnisvarianz unter 5%, bei der Austauschratenkonstante war dies in

74% der Messungen der Fall. In der folgenden Abbildung ist die Ergebnisvarianz für die Konfidenzintervalle 5 bis 10%, 11 bis 15% und größer 15% getrennt für die Amplitude und die Austauschratenkonstante aufgeführt.

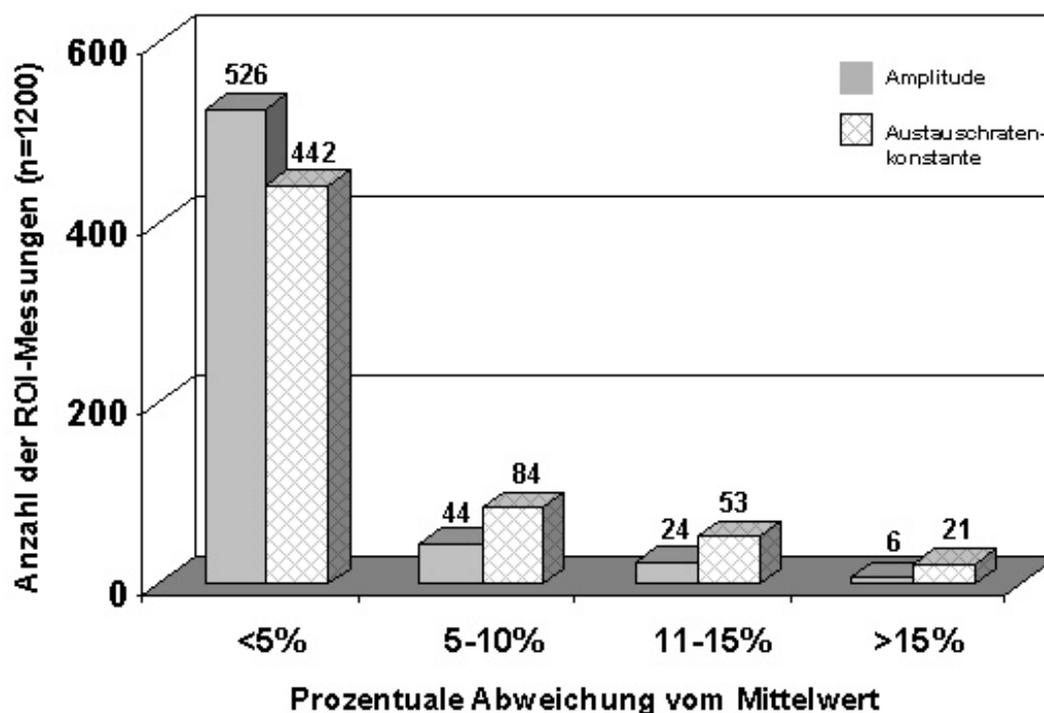


Abbildung 26: Säulendiagramm der ermittelten Ergebnisstreuungen für vier Konfidenzintervalle. Die Amplitude und Austauschratenkonstante sind getrennt aufgetragen.

Vergleicht man die Werte der runden ROI, die zentral im Wirbelkörper oder in einer Läsion plaziert wurde, mit denen der eckigen ROI, so wurden signifikant kleinere Meßwerte mit der eckigen ROI ermittelt. Dies galt sowohl für die Amplitude als auch für die Austauschratenkonstante. Die folgenden zwei Abbildungen illustrieren die Beziehung zwischen Meßwerten aus runden bzw. eckigen ROI's desselben Wirbelkörpers. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden ausschließlich die Mittelwerte verwendet. Amplituden bzw. Austauschratenkonstanten, die mit beiden ROI's gleich hoch gemessen wurden

befinden sich auf der Winkelhalbierenden. Die überwiegende Anzahl der Meßwerte liegt oberhalb der Winkelhalbierenden und zeigt damit die durchschnittlich höheren Werte der runden ROI an.

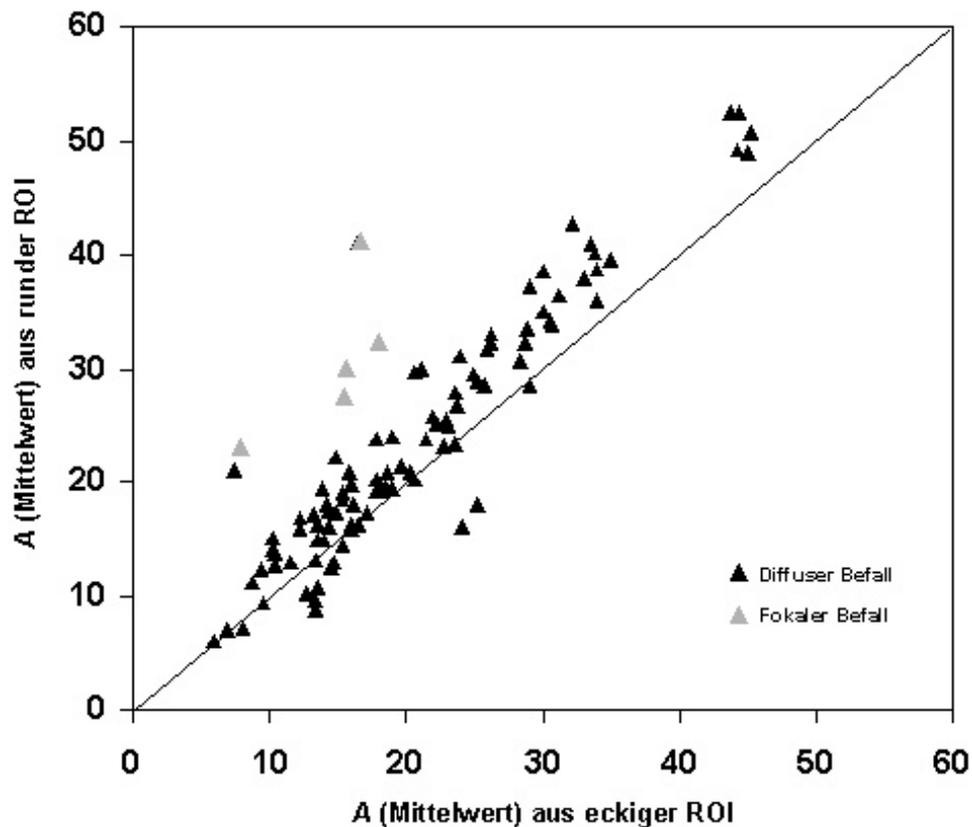


Abbildung 27: Vergleich der Amplitudenmittelwerte, die aus einer runden ROI bzw. einer eckigen ROI ermittelt wurden. Die Wirbelkörper bei denen ein fokaler Befall nachweisbar war (5x beim Multiplem Myelom) sind grau markiert.

Am stärksten differieren die Meßwerte bei Wirbelkörpern mit einer fokalen Läsion. Diese Wirbelkörper sind in den beiden Abbildungen farblich abgesetzt. Es zeigen sich zwei- bis dreifach höhere Werte aus den ROI's innerhalb der Läsion im Gegensatz zu den Mikrozirkulationsparametern aus dem gesamten Wirbelkörper.

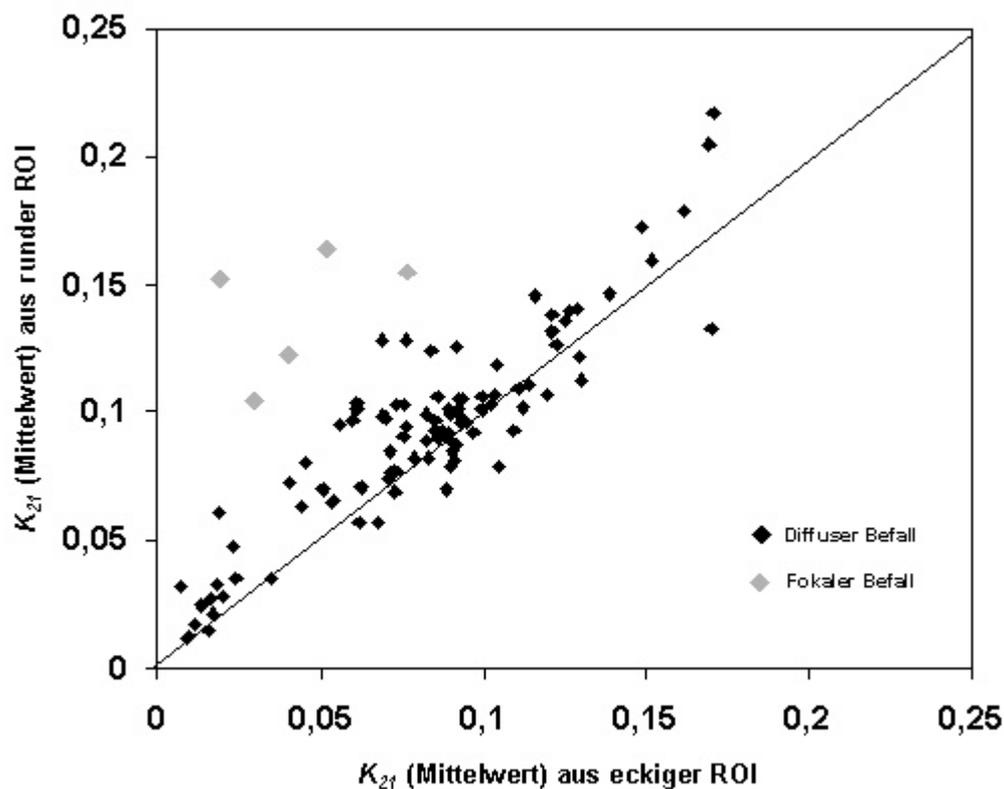


Abbildung 28: Vergleich der Austauschratenkonstante, die aus einer runden ROI bzw. einer eckigen ROI ermittelt wurden.

Versuchte man bei den Patienten durch Messung eines beliebigen Wirbelkörpers einen repräsentativen Wert der A bzw. k_{21} zu ermitteln, so gelang dies in Fällen, die in den konventionellen MRT-Sequenzen ein homogenes Kontrastmittelenhancement aufwiesen. Dieses Anreicherungsverhalten war signifikant häufiger bei den Patienten mit MDS und OMF als bei den MM-Patienten nachweisbar. Hier zeigten verschiedene Wirbelkörper einer Untersuchungsperson Unterschiede der Meßwerte in der Größenordnung der Untersuchervarianz (Mittelwert der Standardabweichung: 7,4%). Im Gegensatz dazu differierten die A bzw. k_{21} von Wirbelkörpern einer Untersuchungsperson bei inhomogenem Enhancement und / oder fokalem Herdbefund deutlicher (Mittelwert der Standardabweichung: 45,4%), so daß hier die Ermittlung eines repräsentativen Wertes der Mikrozirkulation aus der Messungen lediglich eines einzelnen LWK nicht möglich war. Dieses Anreicherungsverhalten war signifikant gehäuft bei den Patienten mit MM nachweisbar.

Zusammenfassend zeigen Perfusionsparameter aus wiederholten ROI-Messungen bei der d-MRT der Lendenwirbelsäule eine durchschnittliche Ergebnisvarianz von etwa 4,63%. Diese Ergebnisstreuung ist unabhängig von der ROI-Lokalisation, -Größe oder -Form. Die Amplitude zeigt im Vergleich zur Austauschratenkonstante eine geringere Ergebnisvarianz, bei beiden Perfusionsparametern nimmt die Meßwertstreuung mit steigenden Werten zu. Mit einer zentral im Wirbelkörper positionierten ROI werden signifikant höhere Werte gemessen als mit einer ROI, die den kompletten Wirbelkörper erfaßt. Bei Verlaufsbeurteilungen der Vaskularisation anhand von MRT-Perfusionsstudien müssen diese Ergebnisvarianzen berücksichtigt werden und dürfen nicht als Therapieeffekte fehlgedeutet werden [110].

4.7. Erstellung farbcodierter Parameterbilder

Es gibt verschiedene Ansatzpunkte um die Änderung der Graustufen jedes Pixels als farbcodiertes Bild darzustellen.

Eine Möglichkeit besteht darin, die Zahlenwerte der Amplitude A und der Austauschratenkonstante k_{21} für jedes Pixel zu errechnen und einem vorher festgelegtem Farbcode zuzuordnen [52,54].

Hierbei wird in der Regel eine aus 16 Farben bestehende zweidimensionale Farbskala verwendet (Abbildung 29). Jede der 16 Farben repräsentiert eine Kombination aus definierten Zahlenbereichsintervallen der Amplitude und Austauschratenkonstante. Die Wahl der Farben für niedrige bzw. hohe Wertepaare entspricht in dem Beispiel den Farbkombinationen blau-schwarz bzw. rot-gelb.

Obwohl es sich um eine dynamische Untersuchung mit zahlreichen Einzelmessungen handelt entsteht bei dieser Methode für jede Untersuchung eines Patienten nur ein

pharmakokinetisches Parameterbild, das dem statischen MRT-Bild als Farbsummenbild überlagert wird.

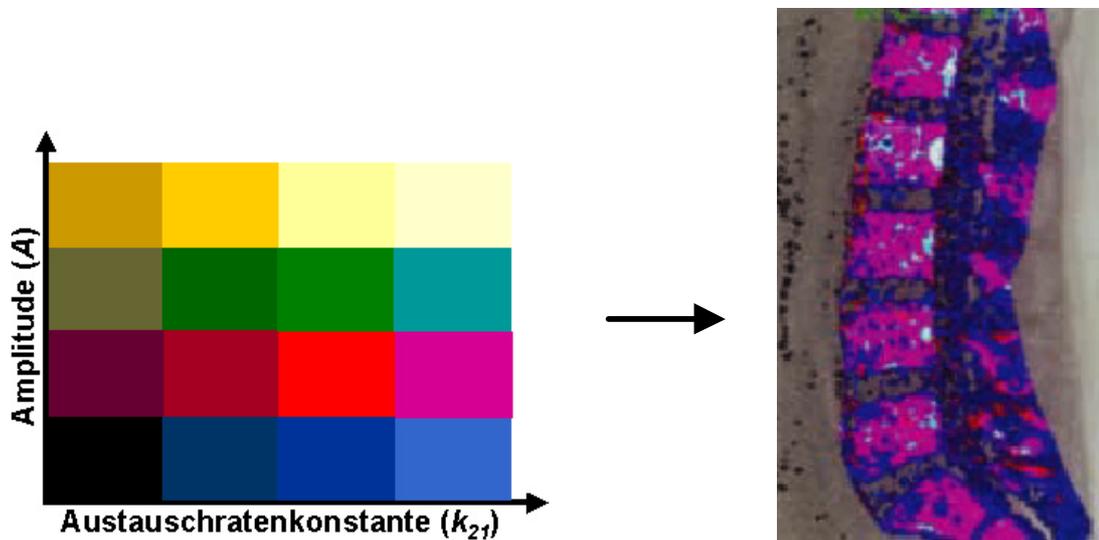


Abbildung 29: Schematische Darstellung der Farbcodierung von Amplitude und Austauschratenkonstante [38,55].

Vorteile dieser Methode sind die Übersichtlichkeit mit entsprechend schnellem Informationsgewinn bei Darstellung lediglich eines farbcodierten Bildes aus 200 Einzelmessungen pro Untersuchung sowie die direkte Umsetzung der pharmakokinetischen Werte A und k_{21} in ein Parameterbild.

Nachteilig ist, daß diese Möglichkeit bzw. die Software zur Erstellung farbcodierter Parameterbilder derzeit nicht allgemein verfügbar ist und bei der komprimierten Darstellung sämtlicher Meßergebnisse in einem funktionellem Parameterbild weitere pharmakokinetische Parameter wie z.B. die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Kontrastmittelkonzentration nicht wiedergegeben werden. Auch ist die Farbcodierung relativ ungenau, da durch die Bildung von Zahlenbereichsintervallen zwei

unterschiedlichen Meßwerten im oberen und unteren Bereich eines Intervalls dieselbe Farbe zugeordnet wird.

Eine weitere Möglichkeit der farbcodierten Darstellung von d-MRT-Untersuchungsergebnissen berücksichtigt nicht die pharmakokinetischen Parameter A und k_{21} , sondern stellt weitere wichtige funktionelle Parameter der Kontrastmittelkinetik in Form unterschiedlicher Farben dar. Hierbei sind keine definierten Zahlenbereichsintervalle einer bestimmten Farbe zugeordnet, sondern der Übergang der Farben ist fließend, so daß die Aussagekraft der Farbpalette genauer ist als in dem vorangegangenen Modell.

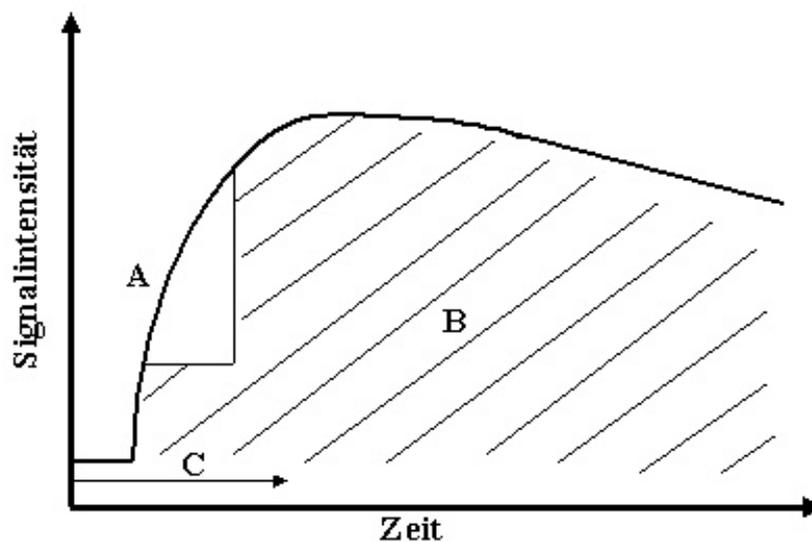


Abbildung 30: Schematische Darstellung der Signalintensitätsänderung über die Zeitachse. Die Buchstaben A, B und C bezeichnen kinetische Parameter und sind im Text erläutert.

Die drei farbkodierten Parameter der Kontrastmittelanflutung und Verteilung sind mit den Buchstaben A, B und C bezeichnet und in eine typische Kontrastmittel-Zeitkurve eingetragen (Abbildung 30). A steht hierbei für Anstiegsteilheit der Signalintensitätsanflutung, B repräsentiert den prozentualen Signalintensitätsanstieg im

Vergleich zum Ausgangswert und gibt somit Auskunft über die maximale Kontrastmittelmenge, die angereichert wurde und C zeigt die Zeit bis zum Erreichen des Maximalwertes der Signalintensität an („Time-to-peak“).

Die farbcodierte Darstellung der drei Parameter erfolgt in getrennten Bildern, wobei das Parameterbild ebenso wie bei der zuvor erläuterten Methode dem statischen MRT-Bild als Farbsummenbild überlagert wird.

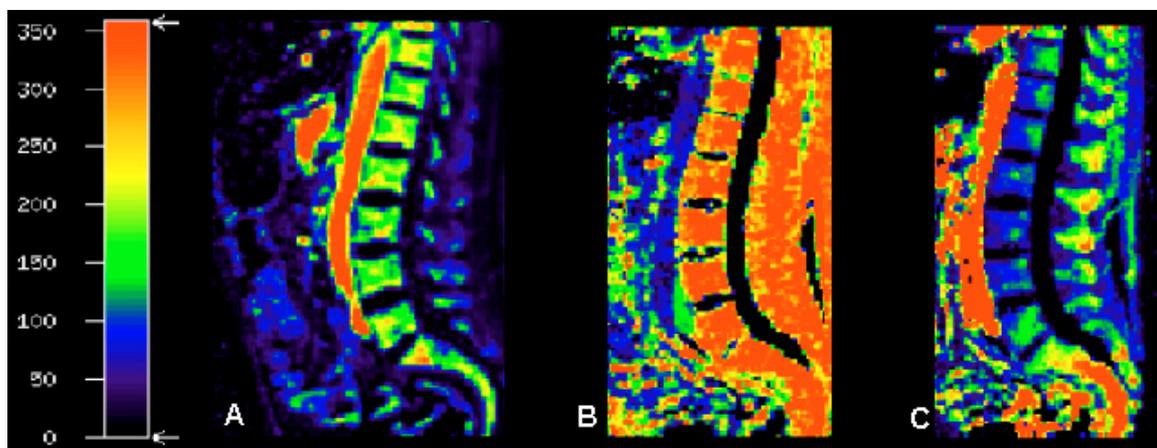


Abbildung 31: Farb-kodierte Darstellung der Anstiegssteilheit (A), der prozentualen Signalintensitätsänderung (B) und der „Time-to-Peak“ (C). Anhand der Farbskala erkennt man eine mittlere Anstiegssteilheit (vornehmlich grüne Farbgebung) der KM-Anreicherung der Lendenwirbelkörper im Gegensatz zur starken KM-Anstiegssteilheit (vornehmlich rote Farbgebung) in der Aorta.

5. Patienten und Therapieprotokolle

Im Zeitraum von August 1999 bis Januar 2002 wurden bei 78 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Malignomen (Multiplem Myelom, Myelodysplastischen Syndromen und Osteomyelofibrose), die zum Teil eine anti-angiogenetische Therapie mit Thalidomid erhielten, und bei 20 gesunden Probanden d-MRT-Untersuchungen im

Bereich der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Bei der Patientengruppe wurden zur Beurteilung eines anti-angiogenetischen Therapieeffektes zum Teil mehrere Verlaufsuntersuchungen angefertigt, so daß insgesamt 208 d-MRT Untersuchungen vorlagen.

Vor der Beschreibung der Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in den folgenden drei Kapitel die klinischen Stadien und die Therapieschemata der Patienten dargestellt.

5.1. Klinische Stadien der Patienten / Patientencharakteristika

In die Studie wurden insgesamt 18 Patienten mit einem Multiplem Myelom, 46 Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen und 14 Patienten mit einer Osteomyelofibrose eingeschlossen. Zusätzlich wurden 20 gesunde Probanden als Vergleichskollektiv mittels d-MRT untersucht.

Normalpersonen (n=20)	
Parameter	n
Weiblich	11
Männlich	9
Alter (Jahren)	
Mittelwert	48
Bereich	29-78

Da die untersuchten Patienten häufig eine sehr komplexen Anamnese hatten beschränken sich die folgenden Tabellen auf ausgewählte krankheitsspezifische Parameter bzw. etablierte Stadieneinteilungen, wie z.B. der von Durie und Salmon [111] für das MM und der Französisch-Amerikanisch-Britischen Kooperationsgruppe für die MDS [94]. Die

verabreichten Dosen Thalidomid, die Dauer und das Ansprechen auf die Therapie sowie aufgetretene Nebenwirkungen sind im Kapitel 5.2. beschrieben.

Bei den Studienpatienten mit einem Multiplem Myelom handelte es sich ausschließlich um fortgeschrittene bzw. austerapierte Krankheitsverläufe. Vor dem Therapieversuch mit Thalidomid und der Evaluation der Knochenmarksangiogenese mittels d-MRT hatten die MM-Patienten mindestens zwei Standardtherapieprotokolle erhalten. Um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erreichen wurden deshalb Patienten mit einem neu diagnostizierten Plasmozytom oder mit einer primär refraktären Erkrankung, d.h. einem Rezidiv nach einem Standardtherapieprotokoll, nicht in die Studie eingeschlossen. Bei dem untersuchten Kollektiv handelte es sich um 18 Patienten mit einem sekundär refraktären Multiplem Myelom (MM) nach Chemotherapie und/oder autologer Blutstammzelltransplantation (ABSCT).

Multiples Myelom (n=18)	
Parameter	n
Sekundär refraktäre Erkrankung	
nach Chemotherapie	7
nach Chemotherapie und ABSCT	11
Durie-Salmon-Stadium	
IA	2
IIA	7
IIIA	6
IIIB	3
Weiblich	3
Männlich	15
Alter (Jahren)	
Mittelwert	63
Bereich	42-81

Während ein Patient mit MM im Untersuchungszeitraum durch einen Progred der Grunderkrankung an Nierenversagen verstarb, zeigte keiner der OMF-Patienten einen letalen Verlauf im Beobachtungszeitraum. Bei den MDS-Patienten verstarben fünf der insgesamt 46 Studienpatienten. Ursächlich war in allen Fällen ein Fortschreiten der Erkrankung mit Ausbildung einer sekundären, akuten myeloischen Leukämie (vier Patienten) oder einer chronisch myelomonozytären Leukämie (ein Patient). Im Gegensatz zu den MM-Patienten war die Mehrzahl der Patienten mit MDS bei Einschluß in die Studie hinsichtlich der Grunderkrankung nicht vortherapiert. Weitere klinische Parameter, insbesondere die FAB-Stadien der Patienten, sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Myelodysplastische Syndrome (n=46)	
Parameter	n
Vortherapien	
Keine	39
Chemotherapie	7
Stadium	
RA	14
RARS	7
RAEB	15
RAEB-T	10
Weiblich	24
Männlich	22
Alter (Jahren)	
Mittelwert	67
Bereich	56-75

Im Gegensatz zum Multiplen Myelom und den Myelodysplastischen Syndromen existiert für die Osteomyelofibrose keine international gültige Stadieneinteilung. Um die Studienpatienten mit OMF dennoch klinisch zu klassifizieren gibt die folgende Tabelle

neben allgemeinen Charakteristika wie Alter und Geschlecht der Personen einen Überblick über das Auftreten von klinisch bedeutsamen Parametern im Rahmen der Grunderkrankung, wie zum Beispiel einer Splenomegalie oder Veränderungen des Blutbilds.

Osteomyelofibrose (n=14)	
Parameter	n
Symptomatische Splenomegalie	9
Transfusionsabhängige Anämie	12
Transfusionsabhängige Thrombozytopenie	5
Granulozytopenie	4
Weiblich	1
Männlich	13
Alter (Jahren)	
Mittelwert	69
Bereich	51-73

5.2. Thalidomid zur anti-angiogenetischen Therapie

Thalidomid wurde in den 50iger Jahren als Sedativum entwickelt. Im Jahre 1962 wurde von Lenz et al. zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen der Thalidomideinnahme zur Behandlung von Schlafstörungen bei schwangeren Frauen und dem Auftreten von Arm- und Beinmißbildungen der Kinder dieser Frauen beschrieben [112]. Dieser teratogene Effekt von Thalidomid konnte in der Folgezeit durch zahlreiche tierexperimentelle Studien bewiesen werden, wobei der genaue Pathomechanismus der Entstehung der Mißbildungen derzeit noch nicht vollständig geklärt ist. Als

wahrscheinlichste Ursache wird die Inhibition der Blutgefäßsprössung in den fetalen Extremitäten durch Thalidomid angesehen [113]. An der Kornea von Mäusen konnte durch Thalidomid eine Reduktion der Angiogenese durch Hemmung von BFGF (basic fibroblast growth factor) und VEGF (vascular endothelial growth factor) nachgewiesen werden [6]. Daneben zeigt Thalidomid eine Reihe weiterer Eigenschaften wie die Suppression der α -TNF (alpha tumor necrosis factor)-Expression, eine erhöhte Apoptoserate von Tumorzellen, die Zunahme der Interleukin-10 Produktion, eine direkte Stimulation der zytotoxischen T-Zellen und einen Anstieg der Gesamtlymphozytenzahl ebenso wie eine Zunahme der CD4+ und CD8+ T-Zellen [114-116], so daß bis heute nicht geklärt ist, welche dieser Eigenschaften hauptsächlich für die antitumorale Eigenschaft von Thalidomid verantwortlich ist.

Die derzeit anerkannteste Theorie zur Wirkweise von Thalidomid bei hämatologischen Malignomen ist die Inhibition der Angiogenese [4]. 1965 berichteten Olsen et al. zum ersten Mal von einem Patienten, der zur Hemmung der Tumorangiogenese mit Thalidomid behandelt wurde und hierdurch einen langsameren Tumorprogreß zeigte [117]. Mittlerweile wurde Thalidomid bei verschiedenen Malignomen wie Kolonkarzinom, Kaposi-Sarkom, Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom und hämatologischen Malignomen eingesetzt und die antitumorale Wirkung evaluiert [118-120]. Bei hämatologischen Malignomen - wie dem Multiplen Myelom - korreliert das Ausmaß der Knochenmarksvaskularisation positiv mit einer hohen Plasmazellinfiltration und einer schlechten Gesamtprognose der Erkrankung. Erste Ergebnisse der adjuvanten Therapie dieser Patienten mit dem anti-angiogenetischen Wirkstoff Thalidomid zeigen bemerkenswerte Erfolge mit vollständiger oder partieller Krankheitsremission und Reduktion des Paraproteinlevels [120].

Neben Thalidomid sind eine Vielzahl weiterer anti-angiogenetischer Präparate mit unterschiedlichen Wirkmechanismen bekannt. Die meisten davon befinden sich zur Zeit

noch in der klinischen Erprobungsphase. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten anti-angiogenetischen Medikamente und - soweit bekannt - deren Wirkmechanismus.

Zur besseren Übersichtlichkeit ist in der Tabelle stellvertretend für jede Präparatklasse mit gleichem Wirkmechanismus lediglich ein Medikamentenname aufgeführt.

Tabelle 4

Anti-Angiogenetische Stoffe	
Medikament	Wirkmechanismus
Neovastat	Blockade der Matrixverdauung
Thalidomid	Inhibition von Endothelzellen
Interferon-Alpha	Hemmung von Angiogeneseaktivatoren
EMD121974	Endothelrezeptorblockade
CAI	Hemmung von Kalziuminflux
IM862	Unbekannt

Bis auf einen MM-Patienten erhielten sämtliche Studienpatienten mit Multiplem Myelom eine Thalidomidtherapie per os. Die angewendete Dosis schwankte bei den Patienten zwischen 100 mg bis zu 400 mg pro Tag. Als Nebenwirkungen der Thalidomidtherapie wurden neben einer allgemeinen Müdigkeit (6 Patienten) und Obstipation (4 Patienten) ebenso häufig eine Polyneuropathie (4 Patienten) beobachtet. Bei keinem der Patienten waren diese Symptome jedoch so schwerwiegend, daß sie zu einem Abbruch der Therapie geführt hätten. In Einzelfällen (3 Patienten) wurde die Dosis reduziert, was in diesen Fällen eine partielle Rückbildung der Nebenwirkungen zur Folge hatte. Bei zwei der MM-Patienten wurden keine Nebenwirkungssymptome beobachtet, die eindeutig auf

die Einnahme von Thalidomid zurückzuführen waren. Bezüglich des beobachteten Spektrums an unerwünschten Nebenwirkungen werden ähnliche Beschwerden in der Literatur beschrieben [118,120].

Die d-MRT-Verlaufsuntersuchung zur Beurteilung des anti-angiogenetischen Effektes von Thalidomid wurde nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4,3 Monaten durchgeführt.

Bei den MDS-Patienten erhielten 7 der 46 mittels d-MRT untersuchten Personen kein Thalidomid. Die übrigen 39 Patienten wurden mit einer Dosis zwischen 200mg und 400mg Thalidomid pro Tag behandelt. Unter dieser Maßnahme brachen 9 der Patienten die Therapie wegen starkem Vertigo und Obstipation ab. Bei einem Patienten wurde die Thalidomidtherapie bei progredienter Grunderkrankung mit Entwicklung einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) abgebrochen. Drei MDS-Patienten zeigten keine Nebenwirkungen. Bei den übrigen MDS-Patienten wurden ähnliche Nebenwirkungssymptome wie bei den MM-Patienten beobachtet. Die d-MRT-Verlaufsuntersuchung wurde bei den MDS-Patienten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer mit Thalidomid von 4,2 Monaten durchgeführt.

Die Studienpatienten mit OMF wurden mit Ausnahme eines Patienten mit einer Thalidomiddosis von 300 mg bis 400 mg pro Tag behandelt. Von den 14 OMF Patienten brach einer die Thalidomidtherapie wegen neu aufgetretener polyneuropathischer Symptome nach einem Monat ab. Die mittlere Behandlungsdauer mit Thalidomid bis zur d-MRT-Verlaufsuntersuchung betrug 4,4 Monate.

Zur klinischen Beurteilung des Effektes der Thalidomidtherapie wurden die Patienten zum Zeitpunkt der d-MRT anhand von Laborparametern und klinischen Untersuchungsbefunden - im Falle der MM-Patienten auch durch ergänzende

diagnostische Verfahren (Röntgenaufnahmen des Skeletts) - in die Gruppe der Patienten mit kompletter Krankheitsremission (Complete Remission, CR), partieller Remission (Partiell Remission, PR), minimalem Therapieansprechen (Minimal Response, MR), oder progressiver Erkrankung (Progressive Disease, PD) eingeteilt.

Die wichtigsten Laborwerte für die Beurteilung des Therapieansprechens sind im Folgenden für die unterschiedlichen Erkrankungen getrennt aufgeführt. Myelodysplastische Syndrome: CR = Normalisierung der Zytopenie (d.h. Hb > 12 g/dl, Thrombozyten > 100.000/ μ l, Neutrophile > 1500/ μ l), PR = Komplettes Sistieren des Transfusionsbedarfs für Erythrozyten oder Thrombozyten (bzw. Hb-Anstieg > 1,5 g/dl, oder Thrombozytenanstieg > 50.000/ μ l, oder Neutrophilenanstieg > 1500/ μ l), MR = Hb > 8 g/dl, Thrombozyten > 20.000/ μ l, Neutrophile > 500/ μ l, PD = Zunahme des Transfusionsbedarfs für Erythrozyten oder Thrombozyten (bzw. Hb-Abfall um > 1,5 g/dl, oder Thrombozytenabfall > 50.000/ μ l).

Osteomyelofibrose: CR = komplette Rückbildung der Splenomegalie (ansonsten Kriterien wie bei MDS), PR = Rückgang der Splenomegalie (ansonsten Kriterien wie bei MDS), MR = wie bei MDS, PD = neu aufgetretene bzw. progrediente Splenomegalie (ansonsten Kriterien wie bei MDS).

Multiples Myelom: CR = Kein meßbares monoklonales Immunglobulin in Serum oder Urin in der Eiweißelektrophorese und in der Immunfixation für mindestens 6 Wochen., PR = Reduktion > 50% des monoklonalen Immunglobulins im Serum und Reduktion der Leichtkettenexkretion im 24h-Urin um mehr als 90% oder auf weniger als 200 mg/24 h, MR = 25-49%ige Reduktion des monoklonalen Immunglobulins im Serum und 50-89%ige Reduktion in der 24 h Urin-Leichtkettenexkretion oder < 200 mg/24 h, PD = Zunahme > 25% des monoklonalen Immunglobulins im Serum bei einer absoluten Zunahme von wenigstens 5 g/l.

5.3. Immunhistochemischer Nachweis der Blutgefäßdichte

Den Goldstandard zur Beurteilung der angiogenetischen Aktivität eines Tumors stellt derzeit die immunhistochemische Analyse der Mikrogefäßdichte (Micro-Vessel-Density, MVD) von bioptisch gewonnenem Tumorgewebe dar. Dieses Verfahren ist klinisch erprobt und wird auch zur Verlaufskontrolle anti-angiogenetischer Therapieeffekte durch wiederholte Biopsien angewendet [7,8,121-123]. Die MVD-Bestimmung weist eine hohe Spezifität auf, ein nicht repräsentatives Ergebnis bei inhomogener Tumorzusammensetzung stellt aber einen gravierenden Nachteil dar. Daneben erfordert die sequentielle immunhistochemische Untersuchung von Veränderungen der Tumorzusammensetzung unter anti-angiogenetischer Therapie einen wiederholten invasiven Eingriff mit entsprechendem Komplikationsrisiko [8,120-122]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit hämatologischen Malignomen, da z.B. durch eine Thrombozytopenie im Rahmen der OMF das Risiko einer Nachblutung erhöht ist.

Soweit dies in Abhängigkeit vom momentanen Erkrankungsstadium klinisch indiziert und vertretbar war, wurden von den Studienpatienten Stanzbiopsien des Beckenkamms angefertigt. Die Biopsiepräparate wurden hinsichtlich einer Änderung der Mikrogefäßdichte unter Thalidomidtherapie analysiert und mit den d-MRT-Ergebnissen korreliert. Um eine Vergleichbarkeit der beiden Verfahren sicherzustellen wurden die Knochenmarksbiopsien und die d-MRT-Untersuchungen möglichst zum gleichen Zeitpunkt bzw. zeitnahe (innerhalb von 48 Stunden) durchgeführt. Insgesamt konnten bei 4 MDS-, 3 OMF- und 3 MM-Patienten Knochenmarkshistologien mit Bestimmung der Mikrogefäßdichte (Micro-Vessel-Density, MVD) angefertigt werden. Von diesen Patienten konnten wiederum zum Zeitpunkt der d-MRT-Verlaufsuntersuchung bei 2 MDS-, 2 OMF- und 2 MM-Patienten erneute Knochenmarksbiopsien durchgeführt werden. Die Biopsiepräparate wurden zunächst in einer je zehnprozentigen Formalin-

(Sigma Chemie, Deisenhofen, Deutschland) und Ethylendiamintetraessigsäurelösung (EDTA, Merk, Darmstadt, Deutschland) dekalzifiziert. Danach wurden die Präparate in Paraffin fixiert. Die immunhistochemische Aufarbeitung erfolgte nach der „Labeled Streptavidinbiotin (LSAB)“ Methode. Hierfür wurden deparaffinierte, serielle histologische Schnittpräparate (Schichtdicke 3-5 µm) mit dreiprozentigem H₂O₂ für 15 Minuten inkubiert um die endogene Peroxidasereaktion zu blockieren. Nach dieser Vorbereitung wurden die Präparate mit zehnpromzentiger Salinelösung (tris-buffered saline, TBS, DAKO, Hamburg, Deutschland) behandelt und für 24 Stunden mit monoklonalem Antikörper (Anti-Faktor-VIII, DAKO, Hamburg, Deutschland) in einer Verdünnung von 1:200 bei 4 Grad inkubiert. Anschließend erfolgte die Inkubation mit dem biotinylierten Brücken-Antikörper und dem Peroxidase-konjugiertem Streptavidin für je 30 Minuten. Nach einer 10 minütigen Inkubation mit der frisch angesetzten Substrat-Chromogenlösung war der Färbevorgang beendet. Die Präparate wurden daraufhin mit der Mayer`s Hämatoxylin Lösung behandelt und mit Glycerogelatine versiegelt.

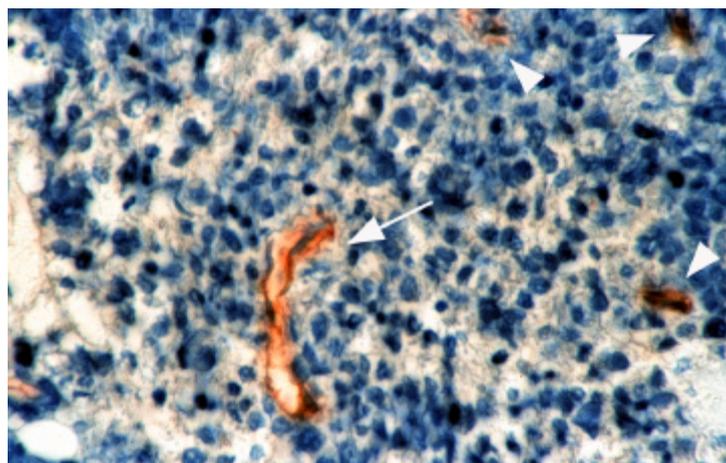
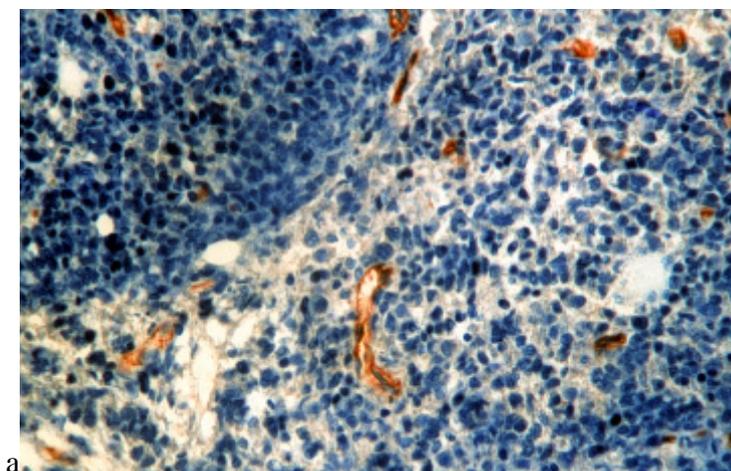


Abbildung 32: Anti-VIII-Faktor immunhistochemische Färbung der Knochenmarksbiopsie (200fache Vergrößerung) eines MDS-Patienten. Darstellung mehrerer Mikrogenäße (Pfeilspitzen) mit z.T. abgrenzbarem Lumen (Pfeil).

Als Mikrogefäße wurden endotheliale Zellen identifiziert, die einzeln oder in Nestern gruppiert bzw. tubulär angeordnet waren (siehe Abbildung 32). Sie mußten klar voneinander zu trennen sein und ein Lumen nicht größer als 10 µm im Durchmesser aufweisen. Für jedes Präparat wurde so die mittlere Mikrogefäßdichte des Knochenmarks pro mm² errechnet.

Die Bestimmung der Mikrogefäßdichte erfolgte gemäß den Richtlinien von Weidner et al. [7]. Zur mikroskopischen Analyse der Schnitte wurde ein zweiköpfiges Photomikroskop (Leitz DMRB, Leitz, Wetzlar, Deutschland) verwendet. Die Präparate wurden zunächst mit einer hundert- bzw. zweihundertfachen Vergrößerung analysiert und drei Zonen mit maximaler Mikrogefäßdichte - sogenannte „hot spots“- ausgewählt. Bei einer vierhundertfachen Vergrößerung wurde in jedem dieser „hot spots“ die Mikrogefäße in einem definiertem Referenzareal durch ein speziellen Gesichtsfeldeinsatz von 10 x 15 mm (= 0,375 mm²) ausgezählt. Dieser Vorgang wurde fünfmal in unterschiedlichen Abschnitten des „hot spots“ wiederholt.

In den folgenden beiden Abbildungspaaren ist die Entwicklung der MVD bei zwei Patienten mit unterschiedlichem klinischen Ansprechen auf die Thalidomidtherapie dargestellt.



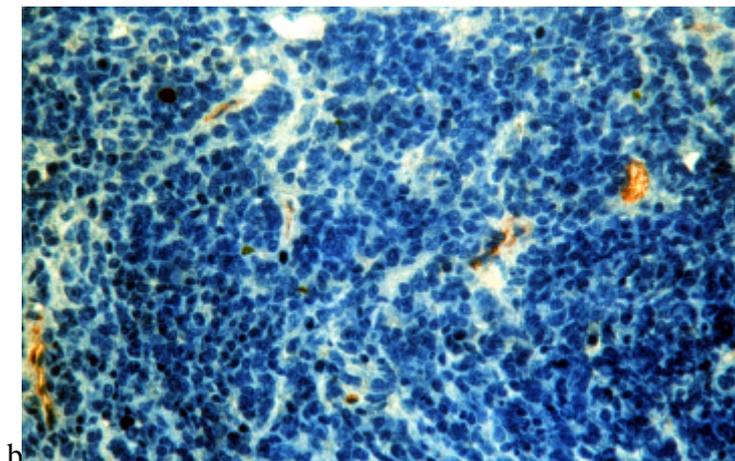


Abbildung 33: Anti-VIII-Faktor immunhistochemische Färbung der Knochenmarksbiopsie (100fache Vergrößerung) bei einem MDS-Patienten mit partieller Remission der Grunderkrankung unter Thalidomidtherapie. Darstellung einer hohen Mikrogefäßdichte vor Thalidomidtherapie (a) mit deutlicher Reduktion der Blutgefäßdichte unter Therapie (b).

Im ersten Beispiel wies der Patient klinisch eine partielle Krankheitsremission unter Thalidomidgabe auf. Prätherapeutisch betrug die MVD bei diesem Patienten 41 Mikrogefäße pro mm^2 . In dem Biopsiepräparat der Verlaufsuntersuchung unter Therapie konnte eine Reduktion der MVD auf einen Wert von 25 Mikrogefäße pro mm^2 nachgewiesen werden. Die zeitgleich durchgeführte d-MRT zeigte ebenfalls eine Abnahme der Perfusionsparameter.

Im zweiten Beispiel zeigte der Patient klinisch einen Krankheitsprogred unter Thalidomidgabe. Bei diesem Patienten betrug die MVD prätherapeutisch 28 Mikrogefäße pro mm^2 . Unter Therapie stieg die MVD auf einen Wert von 31 Mikrogefäßen pro mm^2 im Biopsiepräparat der Verlaufsuntersuchung an. Die d-MRT zeigte einen leichten Anstieg der Perfusionsparameter.

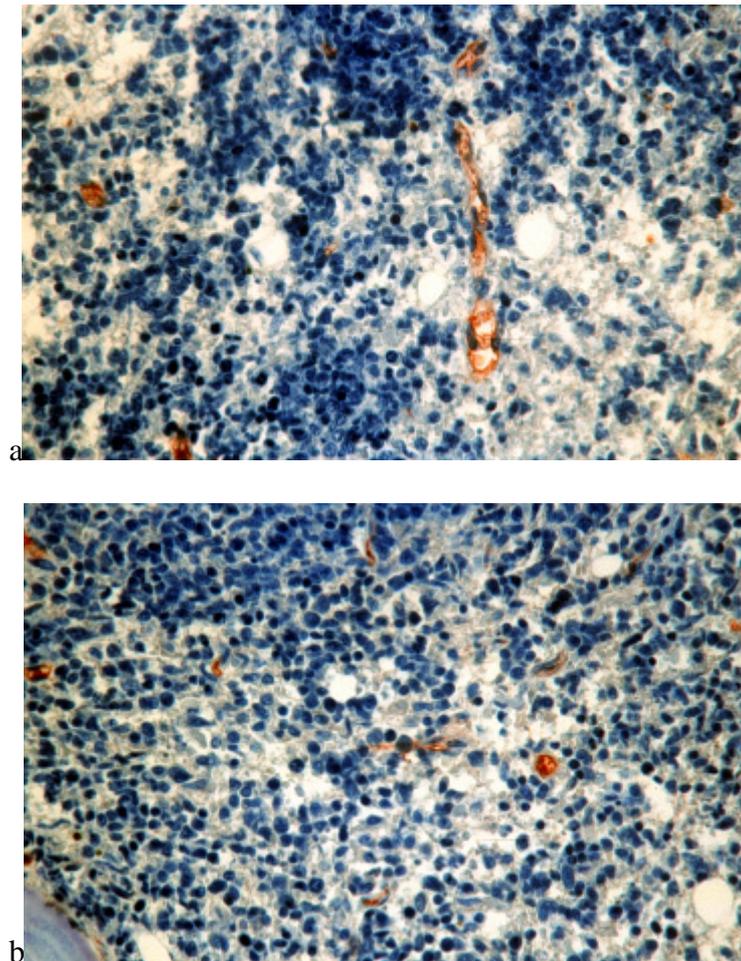


Abbildung 34: Anti-VIII-Faktor immunhistochemische Färbung der Knochenmarksbiopsie (100fache Vergrößerung) bei einem MDS-Patienten mit Progreß der Grunderkrankung unter Thalidomidtherapie. Darstellung mehrerer Blutgefäße vor Thalidomidtherapie (a). Unter Therapie keine Reduktion der Blutgefäßdichte (b).

Der Mittelwert der Mikrogefäßdichte vor Thalidomidtherapie betrug bei den 10 biopsierten Patienten 35 Mikrogefäße pro mm^2 (Standardabweichung 22 bis 56 Mikrogefäße pro mm^2). Unter Thalidomidtherapie war die mittlere MVD bei den 6 im Verlauf untersuchten Patienten 21 Mikrogefäße pro mm^2 (Standardabweichung 12 bis 34 Mikrogefäße pro mm^2). Bei Patienten, die klinisch auf die Thalidomidtherapie ansprachen (komplette oder partielle Remission), konnte in den Verlaufsuntersuchungen eine tendenziell niedrigere mittlere MVD (18 Mikrogefäße pro mm^2) nachgewiesen werden als bei Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf (26 Mikrogefäße pro

mm²). Die folgende Abbildung zeigt die individuellen Verläufe der Mikrogefäßdichte vor und unter Thalidomidtherapie der untersuchten Patienten. Den unterschiedlichen Erkrankungen sowie dem Ansprechen auf die Therapie sind in der Abbildung unterschiedliche Symbole und Linien zugeordnet.

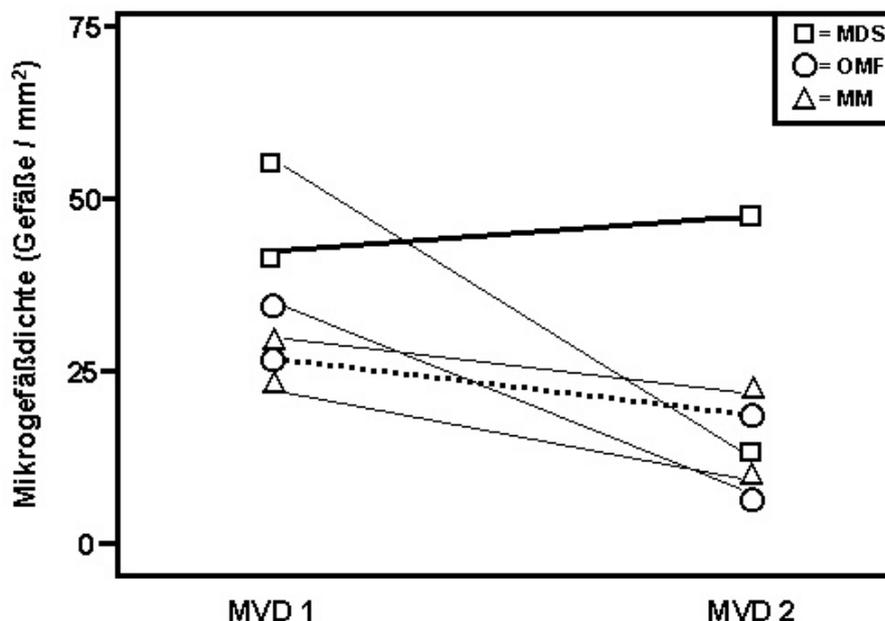


Abbildung 35: Veränderung der Mikrogefäßdichte (MVD) von 2 MDS-, 2 MM- und 2 OMF-Patienten im Verlauf unter Thalidomidtherapie. Den unterschiedlichen Erkrankungen sind verschiedene Symbole zugeordnet. Die Werte vor (MVD 1) und nach Therapie (MVD 2) jedes Patienten sind durch eine Linie verbunden, die nach dem Therapieansprechen aufgeschlüsselt ist (dünne durchgezogene Linie = CR, PR; gestrichelte Linie = MR; dicke durchgezogene Linie = PD).

6. Ergebnisse der dynamischen MRT-Untersuchungen

Sämtliche Ergebnisse der d-MRT basieren auf standardisierten Region-of-interest (ROI)-Messungen. Bei den Normalpersonen wurde mit einer runden, zentral positionierten ROI in sämtlichen 5 LWK gemessen und der Mittelwert gebildet. Bei der Patientengruppe wurde bei diffusen Knochenmarksignalveränderungen in den konventionellen MRT-Sequenzen ebenso wie bei den Probanden vorgegangen. Es wurde hierbei eine möglichst

zentrale Lage der runden ROI im Lendenwirbelkörper gewählt. Beim Nachweis einer fokalen Läsion in den konventionellen MRT-Sequenzen wurde die ROI in den Herdbefund gelegt, die Messung dreimal wiederholt und der Mittelwert gebildet. Bei mehreren Läsionen wurden alle Läsionen berücksichtigt, d.h. mit einer ROI erfaßt, und ebenfalls ein Mittelwert gebildet. Bei den Probanden und auch den Patienten wurde somit pro Person und Untersuchung ein charakteristisches Wertepaar der Mikroperfusion ermittelt. Um eine möglichst exakte Reproduzierbarkeit der ROI-Lokalisation in den Verlaufsuntersuchungen zu erreichen wurde die ROI-Position und -Größe in der Initialuntersuchung festgestellt. Diese Daten standen bei den Folgeuntersuchungen zur Verfügung.

Zur statistischen Ergebnisanalyse wurde der Pearson's χ^2 Test, der Wilcoxon Rangsummentest, der Kruskal Wallis und der Fisher's Exakt Test angewendet. Die resultierenden pharmakokinetischen Parameter wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Probanden und Patienten bzw. zwischen den unterschiedlichen hämatologischen Malignomen unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentestes bewertet. Zwei Variablen wurden bei einem p -Wert von $<0,025$ als hochsignifikant, bei $p < 0,05$ als signifikant und bei $p > 0,05$ als nicht signifikant eingestuft. Mit dem χ^2 Test wurde überprüft, ob sich in Abhängigkeit vom Initialstatus signifikante Änderungen der pharmakokinetischen Parameter unter Therapie ergaben. Die gesamte statistische Analyse wurde mit den Programmen SPSS 7.52G, SAS 8.01 und Statview 5.01 erstellt.

6.1. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei gesunden Probanden

Vor Beginn der Patientenstudien wurden bei 20 gesunden Probanden d-MRT-Untersuchungen der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Die Meßwerte der Amplitude A und Austauschratenkonstante k_{21} dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle

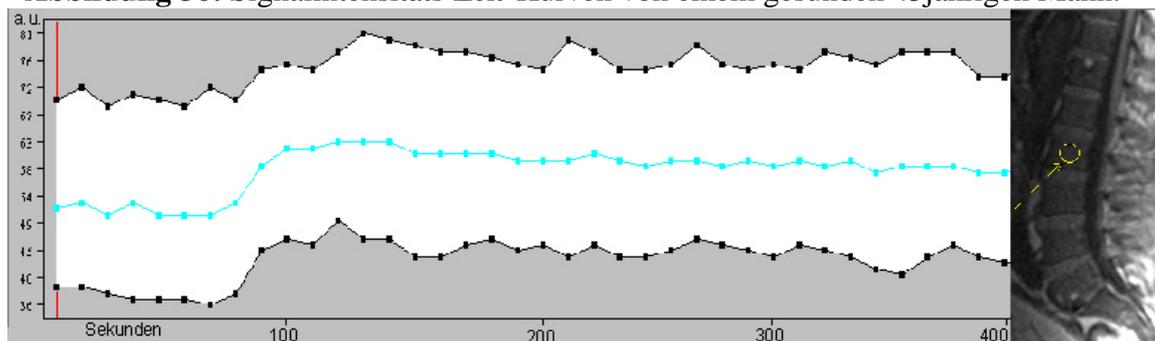
getrennt für jeden Probanden aufgelistet. In der weiteren Ergebnisdarstellung dienen diese Werte als physiologischer Vergleichsmaßstab zu den Patientengruppen.

Tabelle 5

Obs	Gruppe	Patient	Amplitude	Austauschratenk.
1	Normal	B.J.	15.55	0.1110
2	Normal	B.S.	13.83	0.2232
3	Normal	G.R.	13.61	0.0947
4	Normal	G.I.	20.32	0.1452
5	Normal	K.M.	8.81	0.1773
6	Normal	L.B.	8.13	0.1068
7	Normal	M.T.	23.46	0.0877
8	Normal	A.S.	8.81	0.1773
9	Normal	S.P.	9.47	0.1131
10	Normal	S.S.	23.46	0.0877
11	Normal	S.H.	22.06	0.1252
12	Normal	S.M.	15.49	0.1189
13	Normal	P.E.	13.33	0.1810
14	Normal	R.H.	20.68	0.1576
15	Normal	S.G.	9.79	0.1083
16	Normal	F.R.	11.36	0.0701
17	Normal	H.P.	17.64	0.1201
18	Normal	R.T.	10.24	0.0820
19	Normal	G.H.	7.99	0.0623
20	Normal	H.O.	14.72	0.1409

Die Kontrastmittel-Zeit-Kurven zeigten bei den gesunden Probanden typischerweise einen moderaten Anstieg der Signalintensität als Maß der Kontrastmittelanreicherung sowie eine geringe bis fehlende Signalreduktion in der weiteren Meßabfolge (Abbildung).

Abbildung 36: Signalintensitäts-Zeit-Kurven von einem gesunden 45jährigen Mann.



Die Signalintensitäts-Zeit-Verläufe der Probanden waren deutlich different von denen der Patienten, die einen wesentlich steileren und stärkeren Signalanstieg sowie einen im Verlauf größeren Signalabfall aufwiesen. Ein statistischer Vergleich der einzelnen Patientengruppen mit den Probanden ist in den folgenden Kapiteln aufgeführt.

Die computergestützte Bestimmung der Amplitude A und Austauschratenkonstante k_{21} ergab die in den beiden folgenden Tabellen aufgeführten Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen sowie Minimal- und Maximalwerten.

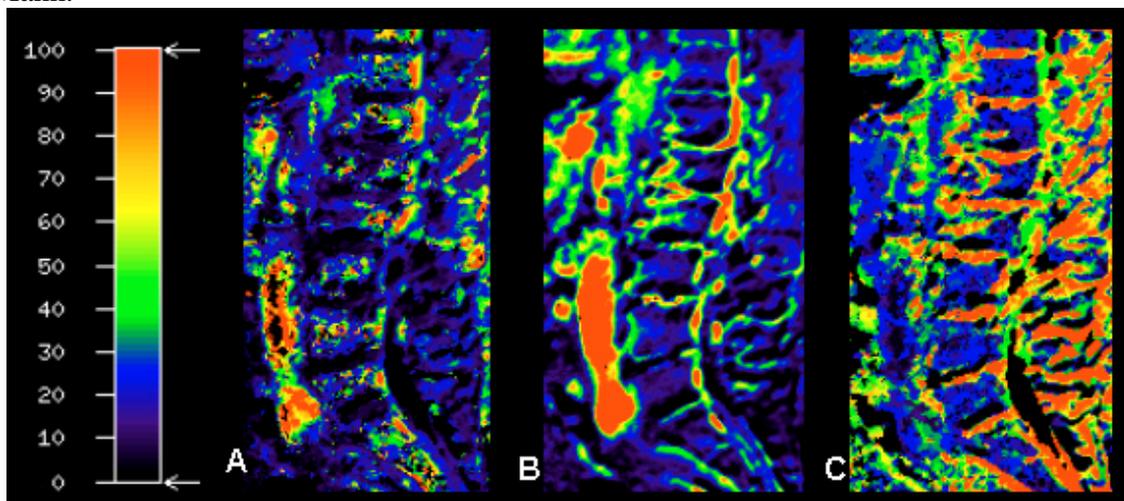
Tabelle 6

	Amplitude A				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Normal	20	14.437	5.2683	7.9894	23.458

	Austauschkonstante k_{21}				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Normal	20	0.1245	0.042	0.0623	0.2232

Die farbkodierte Darstellung der Untersuchungen wurde sowohl bei der Anstiegssteilheit (A), als auch bei der prozentualen Signalintensitätsänderung (B) und der „Time-to-Peak“ (C) durch eine vornehmlich blaue Farbe als Ausdruck vergleichsweise niedriger Werte dieser kinetischen Parameter dominiert (Abbildung).

Abbildung 37: Farbcodierung der Perfusionswerte bei einem gesunden 63 jährigen Mann.



6.2. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei MM

Die folgende Tabelle zeigt die Meßwerte der Amplitude A und der Austauschratenkonstante k_{21} getrennt für jeden untersuchten MM-Patienten. Der Zeitpunkt der Untersuchung war jeweils unmittelbar vor Beginn der anti-angiogenetischen Therapie mit Thalidomid. Die Ergebnisse der d-MRT-Verlaufsuntersuchungen unter Thalidomidtherapie bei Patienten mit MM sind im Kapitel 7.5. aufgeführt.

Tabelle 7

Obs	Gruppe	Patient	Amplitude	Austauschratenk.
1	MM	S.H.	19.82	0.0893
2	MM	S.F.	20.49	0.1456
3	MM	W.N.	23.95	0.0776
4	MM	S.K.-H.	21.40	0.1596
5	MM	B.B.	26.28	0.1805
6	MM	K.M.	23.47	0.1616
7	MM	T.S.	28.57	0.1529
8	MM	E.F.	25.07	0.1206
9	MM	V.S.	17.32	0.1178
10	MM	W.P.	24.95	0.0796
11	MM	A.M.	21.97	0.1096
12	MM	R.B.	27.21	0.1505
13	MM	K.K.	19.47	0.1716
14	MM	T.U.	28.12	0.1422
15	MM	H.F.	25.57	0.1301
16	MM	R.T.	18.22	0.1198
17	MM	K.L.	19.85	0.1234
18	MM	K.K.-H.	27.91	0.0995

Im Vergleich zu den Normalpersonen wiesen die Signalintensitäts-Zeitkurven bei MM-Patienten eine deutlich größere Anstiegssteilheit und einen höheren Maximalwert des Signalanstiegs auf. Ausgehend vom maximalen Signalintensitätsanstieg zeigte sich in der weiteren Meßabfolge eine stärkere Signalreduktion als bei den Probanden (Abbildung).

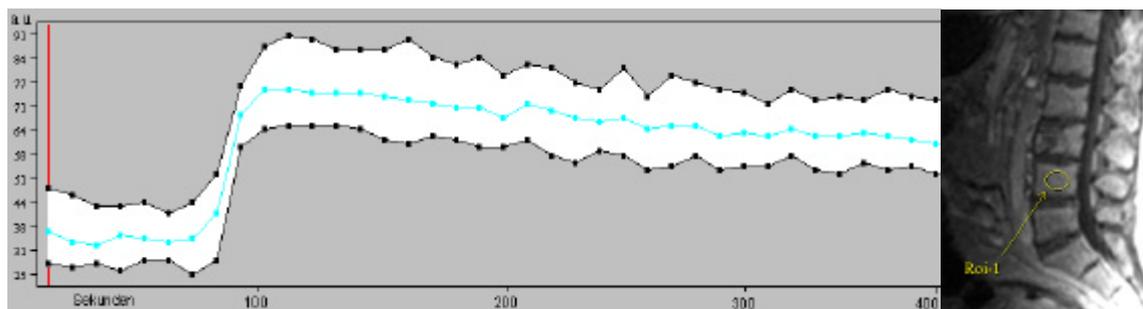
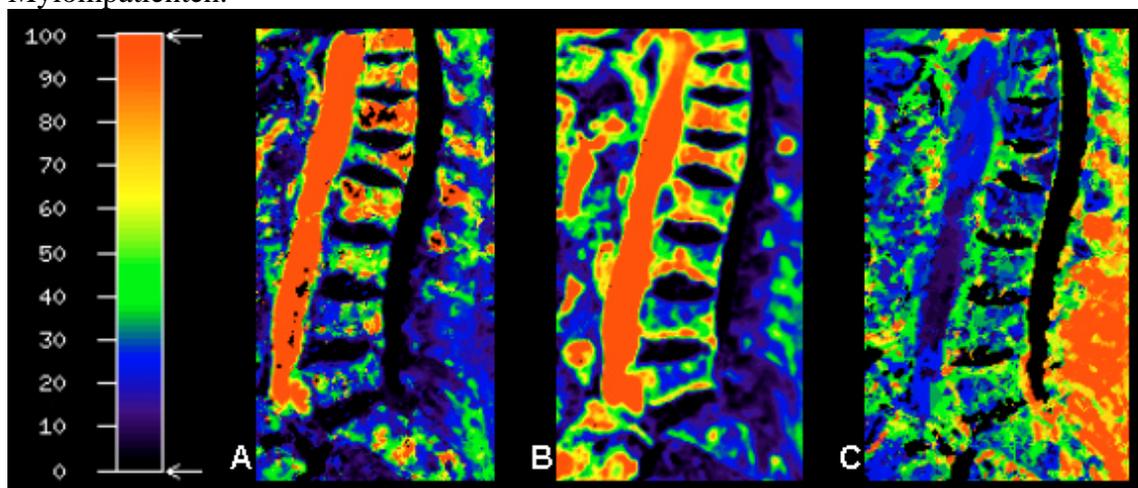


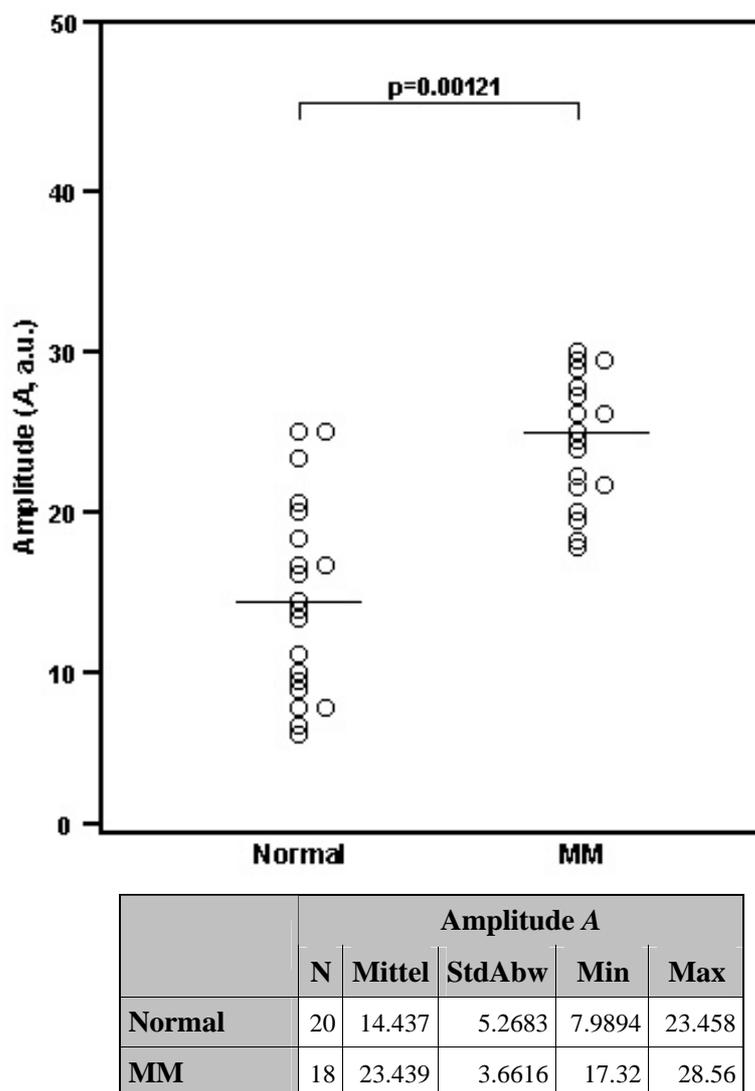
Abbildung 38: Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines 54-jährigen Myelompatienten.

In der farbkodierten Darstellung wiesen die MM-Patienten ein vermehrt fleckiges Muster mit z.T. grüner bis roter Farbverteilung im Bereich der LWS auf. Diese Farbgebung zeigt anschaulich die höhere Anstiegssteilheit der Signalintensitäts-Zeit-Kurve (A), sowie die größere prozentuale Signalintensitätsänderung (B) und schnellere „Time-to-Peak“ (C) der MM-Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen (Abbildung 39).

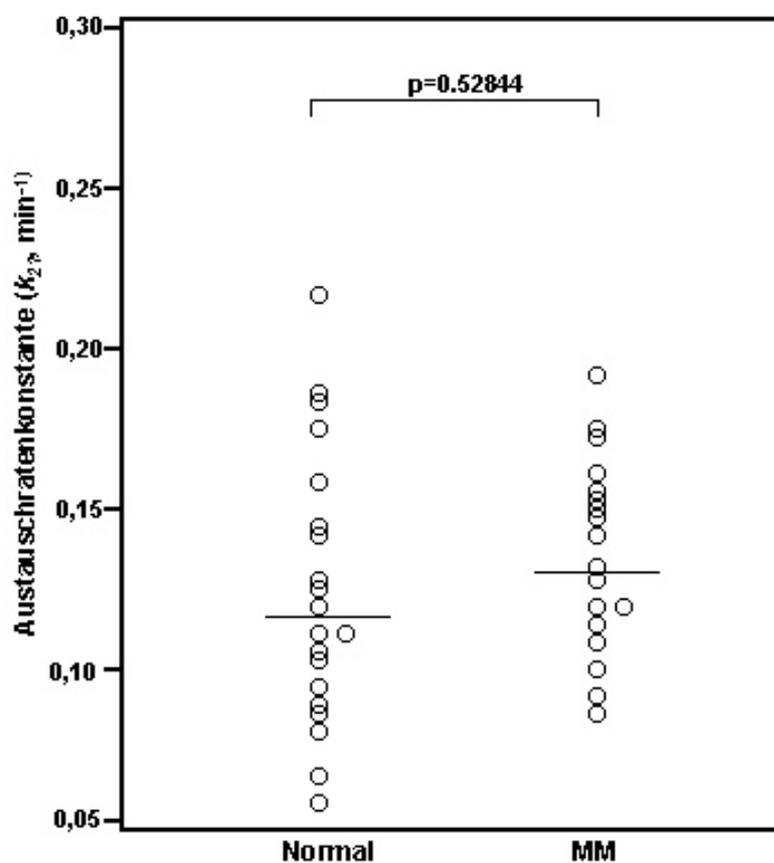
Abbildung 39: Farbcodierung der Perfusionswerte bei einem 61-jährigen Myelompatienten.



Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimal- sowie Maximalwerte der Amplitude und Austauschratenkonstante sind für sämtliche MM-Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen der Probanden in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

Abbildung 40: Vergleich der Amplitude zwischen den Probanden und MM-Patienten.

In der Initialuntersuchung vor Thalidomidgabe wurden bei den MM-Patienten im Vergleich zu den Probanden durchschnittlich nahezu doppelt so hohe Amplitudenwerte gemessen. Dieser auch statistisch hochsignifikante Unterschied ($p < 0,005$) war bei den Meßwerten der Austauschratenkonstante nicht in diesem Maße nachweisbar. Bei der Austauschratenkonstante, die die hypothetische Blutgefäßpermeabilität repräsentiert, wurden bei den MM-Patienten durchschnittlich ebenfalls höhere Werte gemessen. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die folgende Abbildung zeigt die k_{21} -Meßwerte der MM-Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen.

Abbildung 41: Vergleich der k_{21} zwischen den Probanden und MM-Patienten.

	Austauschkonstante k_{21}				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Normal	20	0.1245	0.042	0.0623	0.2232
MM	18	0.1305	0.0346	0.0776	0.1805

6.2.1. Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper mittels d-MRT beim MM

Progressive Destruktionen der befallenen Knochenareale stellen bei Myelompatienten einen relevanten Morbiditätsfaktor dar [124,125]. Entscheidend ist hierbei das Auftreten pathologischer Frakturen, wobei diese im Bereich der Wirbelsäule aufgrund drohender neurologischer Komplikationen besonders gravierend sind [126,127]. Die Inzidenz pathologischer Wirbelkörperfrakturen beträgt bei Myelompatienten etwa 60%. In etwa 15% dieser Fälle kommt es durch einen fortgeschrittenen Wirbelkörperkollaps zu einer relevanten Spinalkanalstenose [128]. Zur Therapie stattgehabter Wirbelkörperfrakturen

stehen eine Radiatio, eine chirurgische Fixation und die Wirbelkörperplastik als etablierte Verfahren zur Verfügung [129].

Hinsichtlich der Prävention von Frakturen ist die frühzeitige Identifizierung von frakturgefährdeten Wirbelkörpern von entscheidender Bedeutung. Obgleich ein höheres Frakturrisiko von Wirbelkörpern mit vorbestehendem Myelombefall logisch erscheint und in Einzelfällen auch zutrifft konnte in der einzigen größeren Untersuchungsserie zu diesem Thema keine statistische Beziehung zwischen dem Nachweis präexistenter Knochenmarksläsionen in der MRT und dem gehäuften Auftreten von Frakturen nachgewiesen werden [128]. Vergleichbare Studien zum Stellenwert anderer bildgebender Verfahren, wie z.B. der Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA), existieren nicht.

Ziel der durchgeführten Untersuchungen war die Beantwortung der Frage, ob sich - im Vergleich zu der reinen bildmorphologischen Analyse des Myelombefalls - mit Hilfe von Perfusionsparametern der d-MRT bei Myelompatienten Wirbelkörper detektieren lassen, die im weiteren Krankheitsverlauf ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen.

Hierzu wurden bei 10 Studienpatienten mit bioptisch gesichertem Multiplen Myelom (MM) im Alter zwischen 42 und 81 Jahren (Mittelwert: 62 Jahre) eine d-MRT sowie nach einem durchschnittlichen Intervall von 6 Monaten eine MRT-Verlaufsuntersuchung durchgeführt. Ein adäquates Trauma für die Entstehung einer Wirbelkörperfraktur hatte im Studienverlauf keiner der untersuchten Patienten.

Die kernspintomographischen d-MRT Untersuchungen wurden nach dem beschriebenen Protokoll durchgeführt. Zusätzlich zur d-MRT-Sequenz wurden die folgenden vier konventionelle MRT-Sequenzen angefertigt: Sagittale T1-Wichtung vor und nach Kontrastmittelapplikation (TR 600 ms/ TE 12 ms/ Thk 4 mm), sagittale T2-Wichtung (4500/120/4) und sagittale STIR-Sequenz (4000/60/4). Die T1 Wichtung nach

Kontrastmittelapplikation wurde bei der initialen Untersuchung unmittelbar im Anschluß an die dynamische Kontrastmittelgabe angefertigt. Bei den Verlaufsuntersuchungen wurden ausschließlich die konventionellen MRT-Sequenzen akquiriert.

Die Ergebnisanalyse (Berechnung der Perfusionsparameter, Beurteilung der Signalpathologien und neu aufgetretener Frakturen in den MRT-Verlaufsuntersuchungen) erfolgte durch zwei Untersucher getrennt voneinander.

Um einen für den gesamten Wirbelkörper repräsentativen Perfusionswert zu erhalten wurden die ROI's so gewählt, daß sie den Wirbelkörperinnenkonturen entsprachen. Die Berechnung eines Perfusionsparameters erfolgte nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise. Zusätzlich zu dem Perfusionsparameter wurde anhand der ROI-Daten die Höhe des relativen Signalintensitätsanstieg in Prozent nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{SI_{nach} - SI_{vor}}{SI_{vor}} \times 100$$

Hierbei repräsentiert SI_{vor} den mittleren Signalintensitätswert vor Kontrastmittelapplikation und SI_{nach} den Wert der maximalen Signalintensitätszunahme unter Kontrastmittelapplikation.

Anhand der konventionellen MRT-Sequenzen der initialen Untersuchung wurden die Signalpathologien des Markraums für jeden Lendenwirbelkörper in vier Kategorien eingeteilt, die nach den Richtlinien von Lecouvet et al. [127] modifiziert wurden: A: normales Knochenmarksignal, B: Nachweis von = 2 fokalen Läsionen, C: Nachweis von mehr als 2 fokalen Läsionen oder Infiltration von mehr als 50% des Wirbelkörpers, D: diffuser Knochenmarksbefall des gesamten Wirbelkörpers. Eine fokale Läsion wurde als ein T1w hypointenser, T2w hyperintenser und kontrastmittelanreichernder Bezirk mit

einem Durchmesser von mindestens 5 mm definiert. Als diffuse Myelominfiltration wurde eine homogene Signalabsenkung des Wirbelkörperknochenmarks in der T1 Wichtung und eine entsprechende Signalerhöhung auf T2 gewichteten Sequenzen bewertet. Das Kontrastmittelenhancement der Knochenmarksläsionen in den konventionellen MRT-Sequenzen wurde semiquantitativ mit einem Scoresystem beurteilt (0 = geringe Anreicherung, I = moderates Enhancement, II = starkes Enhancement).

Zur Evaluation einer neu aufgetretenen Fraktur wurde jeder Lendenwirbelkörper in den konventionellen MRT-Sequenzen der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung computergestützt vermessen. Ab einer Höhenminderung =15% zum Ausgangswert wurde der Wirbelkörper als neu bzw. bei vorbestehender Höhenminderung als progredient frakturiert beurteilt. Bei unveränderten Meßwerten oder einer Abweichung <15% vom Initialstatus wurde der Wirbelkörper als im Verlauf nicht frakturiert bewertet.

Zur statistischen Ergebnisanalyse wurde der Wilcoxon Rangsummentest und der Kruskal-Wallis Test angewendet. Die Amplitude A, die prozentuale Signalintensitätszunahme, die Kategorie der Signalveränderung und der Grad des Kontrastmittelenhancements wurden getrennt hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Wirbelkörpern, die im Beobachtungszeitraum eine Fraktur aufwiesen und denen ohne Fraktur unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentestes bewertet. Der Unterschied der Variablen wurden bei einem p-Wert von <0,025 als hochsignifikant, bei p<0,05 als signifikant und bei p>0,05 als nicht signifikant eingestuft. Der positive und negative prädiktive Wert wurde für die Amplitude A, die Kategorie der Signalveränderung und den Grad des Kontrastmittelenhancements ermittelt.

MR-morphologische Zeichen einer frischen Fraktur lagen in der initialen Untersuchung bei keinem der Patienten vor. In den MRT-Verlaufsuntersuchungen wurden bei 6 der 10

Myelompatienten neu aufgetretene (2 Patienten) bzw. progrediente (4 Patienten) Frakturen nachgewiesen. Da bei einem Patienten zwei Lendenwirbelkörper betroffen waren wiesen insgesamt 7 der 50 untersuchten LWK eine zunehmende Höhenminderung auf. Bei 2 der 7 frakturierten Wirbelkörper lag ein fortgeschrittener Kollaps mit akut therapiebedürftiger knöcherner Spinalkanalstenose vor.

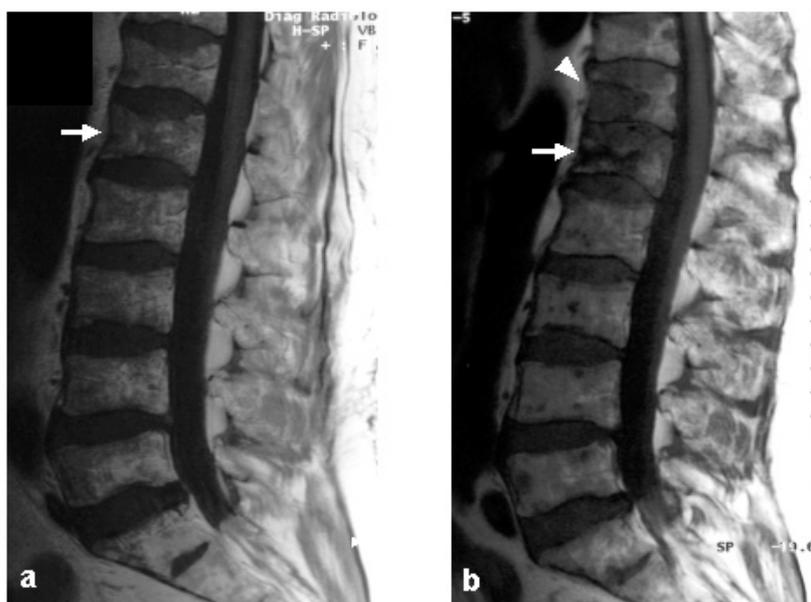


Abbildung 42: Darstellung der konventionellen MRT eines 63 jährigen Myelompatienten (Stadium III). Die initiale T1-Wichtung (a) zeigt einen gemischt diffus-fokalen Myelombefall in sämtlichen LWK. Der Befund ist in LWK 1 betont (Pfeil). In den entsprechenden Sequenzen der MRT-Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten (b) läßt sich eine zunehmende Höhenminderung von LWK 1 (Pfeil) sowie ein progredienter Myelombefall von BWK 12 (Pfeilspitze) nachweisen.

Die anhand der initialen d-MRT Untersuchungen berechneten Amplituden (A) ergaben für die später frakturierten LWK statistisch signifikant ($p < 0,0001$) höhere Werte als für die im Verlauf nicht frakturierten LWK. In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte mit Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte der Amplitude für die Gruppe der frakturierten bzw. der nicht frakturierten LWK gegeneinander aufgetragen.

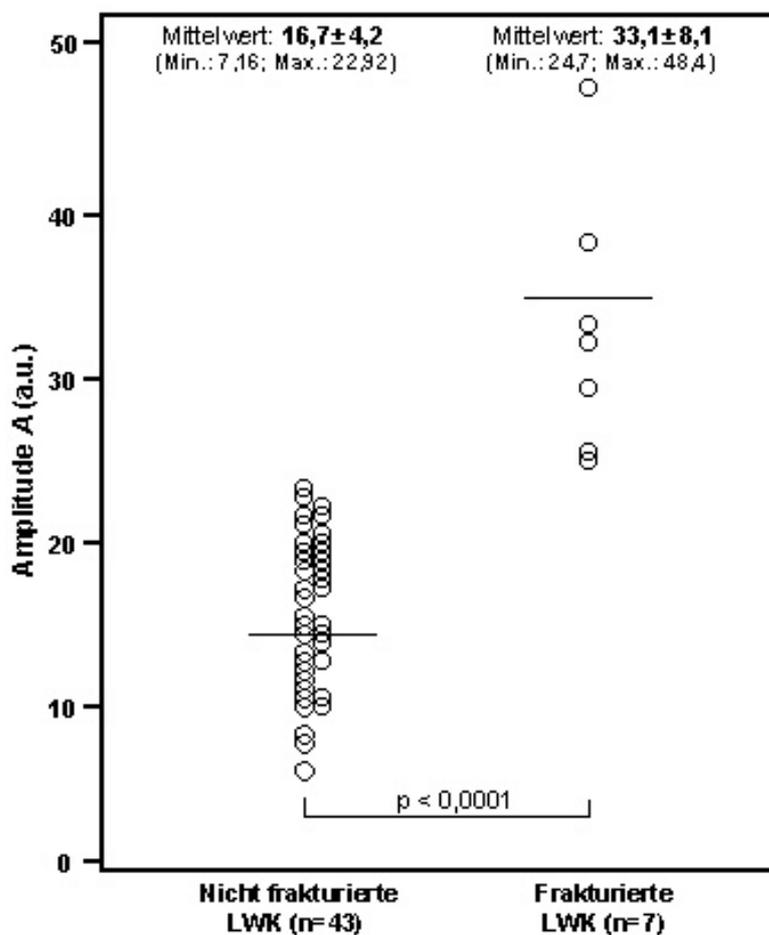


Abbildung 43: Vergleich der Amplitude zwischen Lendenwirbelkörpern, die in der Verlaufsuntersuchung nicht frakturierten (n=43) mit denen die frakturierten (n=7) bei 10 Patienten mit Multiplem Myelom. Die Mittelwerte und Streuungen sind sowohl graphisch als auch als Zahlen dargestellt. Man erkennt signifikant höhere Werte in der Gruppe der LWK, die zu einem späteren Zeitpunkt eine Fraktur aufwiesen.

Die Trennung der Amplitude war für Wirbelkörper mit bzw. ohne Fraktur komplett, d.h. sie lagen in nicht überlappenden Amplitudenintervallen. Unterhalb eines Amplitudenwertes von 25 arbitrary units (a.u.) zeigten sämtliche Wirbelkörper keine Fraktur, wohingegen oberhalb dieses Wertes es in allen Fällen zu einer Höhenminderung kam. Über die Amplitude konnte in unserer Untersuchungsserie ein zu erwartendes Frakturereignis (positiver prädiktiver Wert) bzw. ein nicht zu erwartendes Frakturereignis (negativer prädiktiver Wert) fehlerfrei vorhergesagt werden [130].

Die Signalintensitäts-Zeit-Kurven der Wirbelkörper, die in der Kontrolluntersuchung eine Fraktur zeigten waren durch eine starke Anstiegssteilheit sowie große prozentuale Signalerhöhung gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu wiesen die im Verlauf nicht frakturierten LWK typischerweise einen moderateren Anstieg der Signalintensität als Maß der Kontrastmittelanreicherung auf (Abbildung 44).

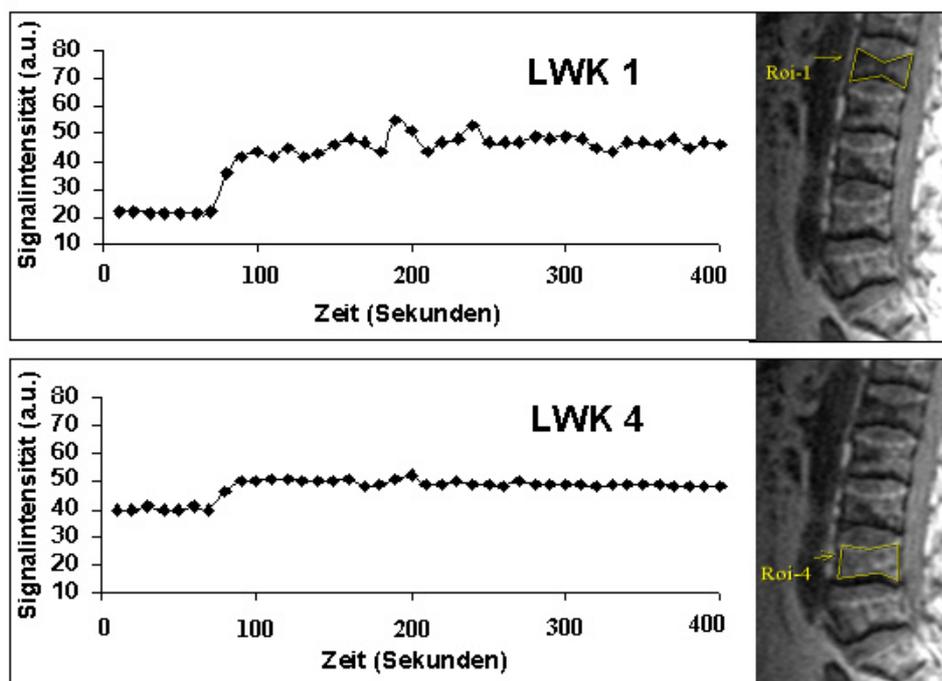


Abbildung 44: Darstellung der Signalintensitäts-Zeit-Kurve der d-MRT eines 63-jährigen Myelompatienten (Stadium III). Die initial durchgeführten d-MRT-Messungen zeigen ein deutlich stärkeres KM-Enhancement mit steilerem Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurve in dem später frakturierten ersten LWK (obere Kurve) im Vergleich zu den übrigen LWK, hier exemplarisch von LWK 4.

Dies bestätigte sich durch den Vergleich der relativen Signalintensitätszunahme vor und nach Kontrastmittelapplikation: die später frakturierten LWK zeigten eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) höhere prozentuale Zunahme der Signalintensität (Min.: 107%, Max.: 234%, Mittelwert: 174%) als die im Verlauf nicht frakturierten LWK (Min.: 32%, Max.: 113%, Mittelwert: 71%).

Lendenwirbelkörper, die MR-tomographisch einen fokalen oder diffusen Myelombefall aufwiesen, aber im Verlauf nicht frakturierten, zeigten eine geringe Anstiegssteilheit sowie prozentuale Signalerhöhungen mit entsprechend niedrigerer Amplitude (Abbildung 45). Im Gegensatz dazu wiesen die später frakturierten LWK mit bildmorphologisch ähnlich imponierenden Myelomherden in den konventionellen MRT-Sequenzen in der d-MRT einen stärkeren Anstieg der Signalintensität mit höheren Amplituden auf.

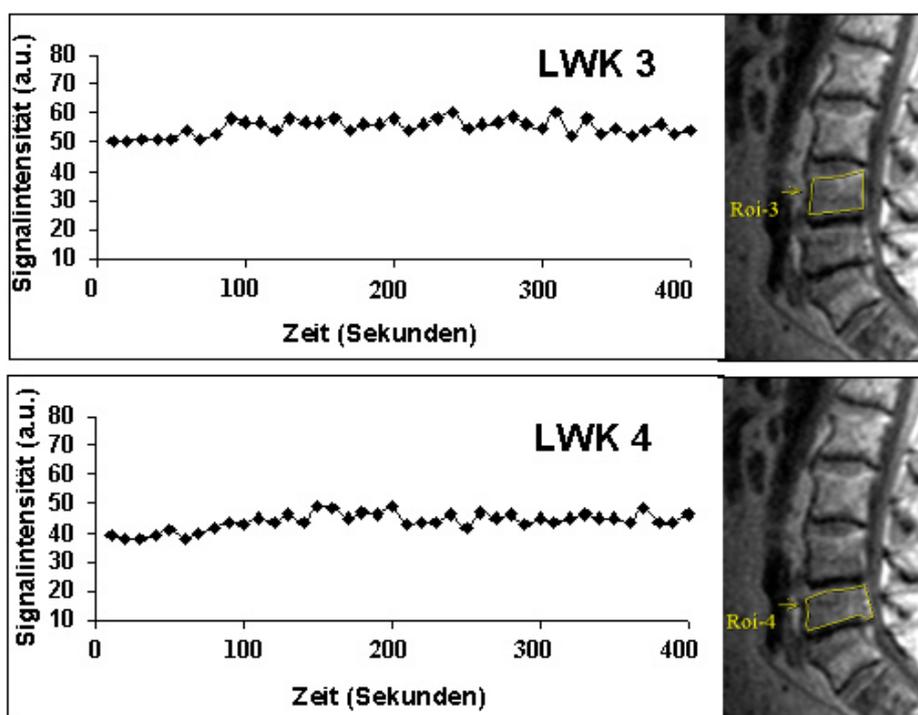


Abbildung 45: Darstellung der Signalintensitäts-Zeit-Kurve der d-MRT eines 56-jährigen Myelompatienten (Stadium IIB). Die initial durchgeführten dynamischen Messungen zeigen in den myelominfiltrierten LWK 3 und 4 ein geringes KM-Enhancement mit mäßigem Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurve. In der MRT-Verlaufsuntersuchung nach 7 Monaten war keine neu aufgetretene Fraktur nachweisen. Die vorbekannten Myelomherde in LWK 3 und 4 wiesen eine zunehmende Verfettung auf.

In den konventionellen MRT-Sequenzen lag initial bei 2 der 7 frakturierten LWK ein fokaler Myelombefall mit = 2 Läsionen (Typ B) vor. Drei LWK wiesen einen diffusen Myelombefall (Typ D) auf und je ein LWK zeigte einen fokalen Myelombefall mit mehr als 2 Läsionen (Typ C) bzw. ein unauffälliges Knochenmarksignal (Typ A). Von den 43

im Beobachtungszeitraum nicht höhengeminderten LWK waren initial bei 12 LWK keine pathologischen Signalveränderungen (Typ A), bei 8 LWK fokale Läsionen (Typ B), bei 16 LWK diffuse Infiltrationen (Typ D), und bei 7 LWK multiple fokale Myelominfiltrationen (Typ C) des Knochenmarks nachweisbar. Die Häufigkeit von Signalveränderungen unterschied sich nicht signifikant ($p > 0,05$) zwischen frakturierten bzw. nicht frakturierten LWK.

In der T1-Wichtung nach Gd-DTPA-Gabe wurde das Kontrastmittelenhancement innerhalb der Läsionen bei 4 der 6 später frakturierten LWK als stark (Grad II) und bei 2 davon als moderat innerhalb der Läsionen bewertet (Grad I). Bei den 31 nicht höhengeminderten LWK mit Myelombefall wurde der Grad der Anreicherung bei 12 Wirbelkörpern als moderat und bei den übrigen 19 LWK als stark innerhalb der Läsionen eingestuft. Zwischen der Gruppe der frakturierten bzw. nicht frakturierten LWK unterschied sich der Grad des Kontrastmittelenhancements der Myelomherde nicht signifikant ($p > 0,05$).

6.3. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei den MDS

In der folgenden Tabelle sind die Meßwerte der Amplitude und der Austauschratenkonstante getrennt für jeden untersuchten MDS-Patienten aufgeführt. Der Zeitpunkt dieser Untersuchungen war jeweils unmittelbar vor Beginn der anti-angiogenetischen Therapie mit Thalidomid. Die Ergebnisse der d-MRT-Verlaufsuntersuchungen sind im Kapitel 6.5. beschrieben.

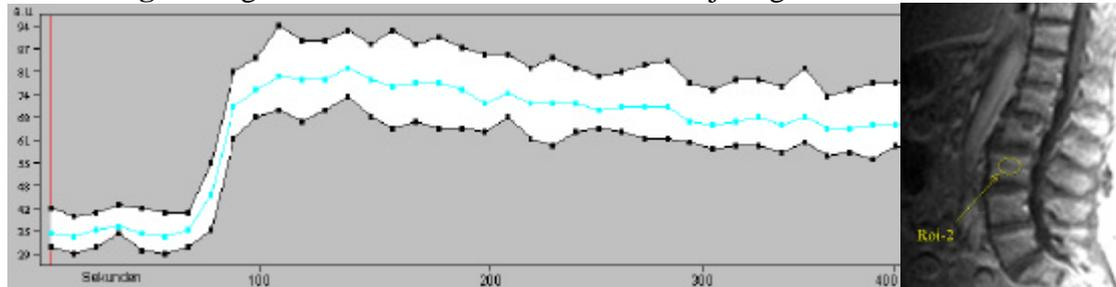
Tabelle 8

Obs	Gruppe	Patient	Amplitude	Austauschratenk.
1	MDS	G.C.	41.88	0.0933
2	MDS	ST.K.-H.	16.35	0.1459
3	MDS	T.E.	38.01	0.1193
4	MDS	L.A.	15.17	0.1135
5	MDS	H.B.	32.26	0.1374
6	MDS	Kn.H.	19.29	0.1196

Obs	Gruppe	Patient	Amplitude	Austauschratenk.
7	MDS	S.E.	34.22	0.1733
8	MDS	K.M.	21.17	0.1907
9	MDS	L.H.	37.48	0.1671
10	MDS	S.W.	20.01	0.1023
11	MDS	K.H.	23.07	0.1622
12	MDS	W.I.	18.93	0.1151
13	MDS	S.A.	24.58	0.1542
14	MDS	F.M.	37.67	0.1222
15	MDS	V.H.	21.89	0.0821
16	MDS	K.He.	25.91	0.1636
17	MDS	S.H.	27.56	0.1607
18	MDS	D'A.M.	18.22	0.1295
19	MDS	L.A.	28.28	0.1827
20	MDS	Z.W.	15.63	0.0946
21	MDS	H.E.	17.87	0.0998
22	MDS	O.H.-J.	22.33	0.1448
23	MDS	G.R.	28.29	0.1893
24	MDS	K.W.	20.63	0.1103
25	MDS	K.P.	29.87	0.1797
26	MDS	K.G.	16.10	0.0858
27	MDS	W.C.	10.38	0.0777
28	MDS	L.Z.	32.41	0.1772
29	MDS	S.R.	22.41	0.1223
30	MDS	K.P.	21.34	0.1546
31	MDS	W.R.	19.12	0.1184
32	MDS	S.T.	22.19	0.1512
33	MDS	M.F.	36.17	0.1339
34	MDS	A.T.	24.89	0.0989
35	MDS	K.U.	22.91	0.1538
36	MDS	L.H.	27.52	0.1713
37	MDS	D.A.	19.21	0.1311
38	MDS	I.S.	29.87	0.1831
39	MDS	T.W.	16.63	0.0941
40	MDS	H.K.	18.82	0.1008
41	MDS	O.D.	21.33	0.1428
42	MDS	G.I.	28.29	0.1799
43	MDS	J.U.	23.63	0.1203
44	MDS	E.N.	27.87	0.1727
45	MDS	T.G.	16.83	0.0958
46	MDS	W.G.	31.93	0.1989

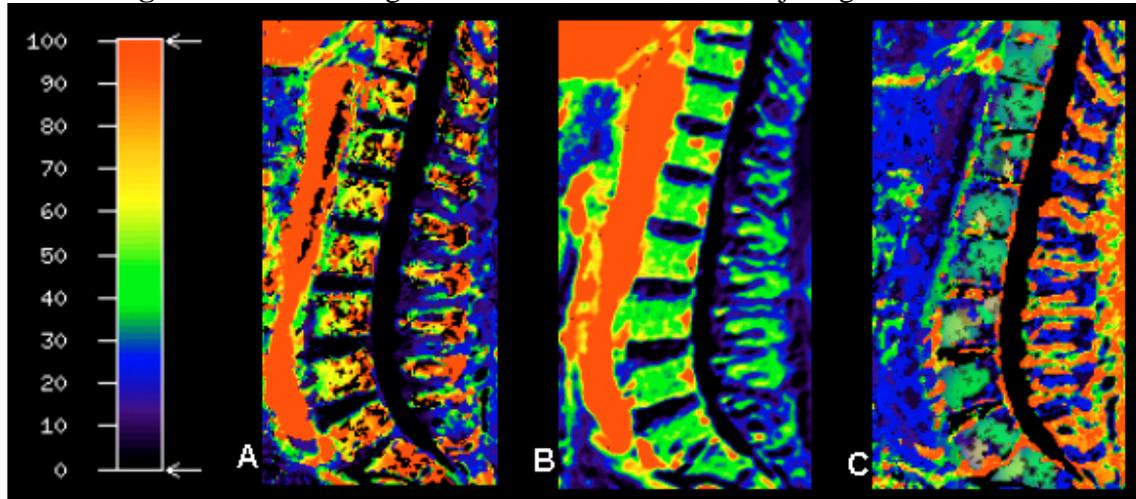
Ebenso wie bei den MM-Patienten wiesen die Signalintensitäts-Zeitkurven bei MDS-Patienten verglichen mit Normalpersonen eine deutlich größere Anstiegssteilheit und einen höheren Maximalwert des Signalanstiegs auf (Abbildung).

Abbildung 46: Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines 48jährigen MDS-Patienten.



In der farbcodierten Darstellung wiesen die MDS-Patienten im Vergleich zu den MM-Patienten ein homogeneres Muster mit vornehmlich grüner bis gelblicher Farbkodierung der LWS auf (Abbildung).

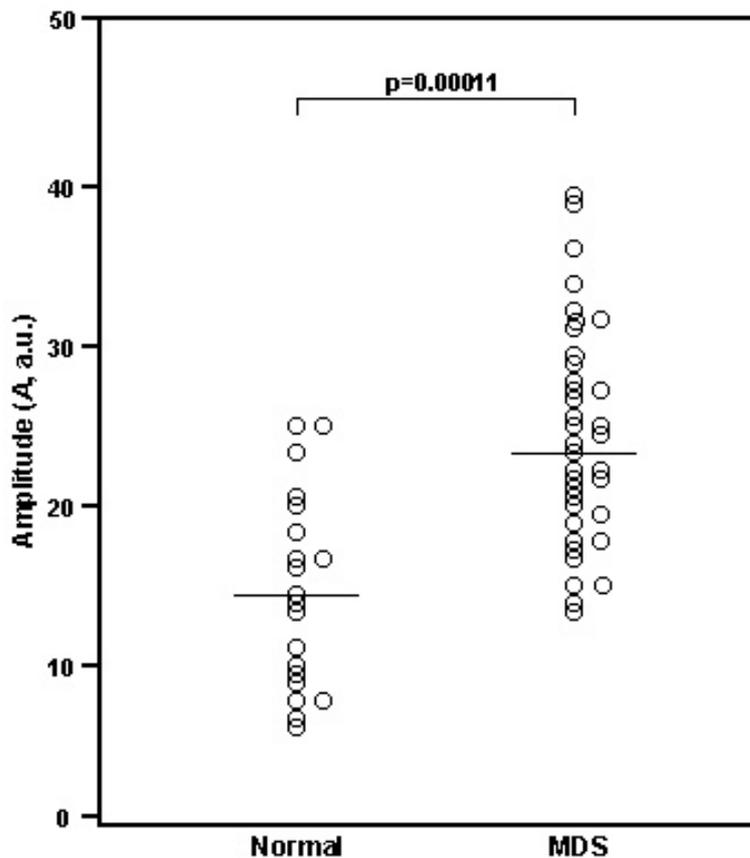
Abbildung 47: Farbcodierung der Perfusionswerte eines 72jährigen MDS-Patienten.



Zwischen den MDS- und MM-Patienten lagen bei der visuellen Kurvenbewertung keine Unterschiede vor. Dies wurde durch die Berechnung der Amplitude und Austauschratenkonstante bestätigt, die keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den beiden Patientengruppen aufwiesen. Der Mittelwert der Amplitude betrug bei den MDS-Patienten 24,8 bei den MM-Patienten 23,4. Ähnliches galt für den

Vergleich der Austauschratenkonstante beider maligner hämatologischer Erkrankungen (MDS: 0,136; MM: 0,131). Die folgende Abbildung zeigt den Vergleich der Amplitude zwischen MDS-Patienten und den Probanden. Mittelwerte und Streuung sind sowohl graphisch als auch numerisch dargestellt.

Abbildung 48: Vergleich der Amplitude zwischen den Probanden und MDS-Patienten.

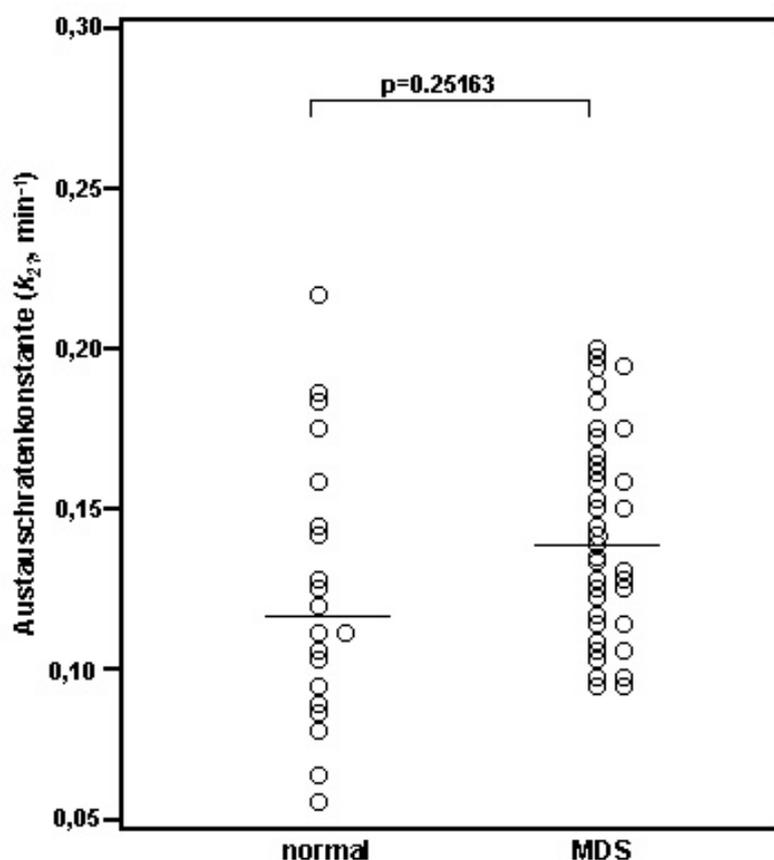


	Amplitude A				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Normal	20	14.437	5.2683	7.9894	23.458
MDS	46	24.821	8.1783	10.377	41.876

Die bildliche Darstellung der Meßwerte verdeutlicht, daß trotz signifikantem Unterschied ($p < 0,005$) hohe Amplitudenwerte bei den Normalpersonen in ähnlichen Zahlenbereichen liegen wie niedrige bis mittlere Werte in der MDS-Patientengruppe. Somit scheint eine

klare Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Personen für das MM und MDS durch die d-MRT Messungen nicht möglich. Amplitudenwerte über 23 wurden in der Probandengruppe nicht gemessen und deuten bei Überschreiten dieses Schwellenwertes auf eine pathologische Knochenmarkserkrankung hin. Die Meßwerte der Austauschratenkonstante sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Bei den MDS-Patienten wurden im Vergleich zu den Normalpersonen durchschnittlich höhere Werte gemessen. Der Unterschied war jedoch wie bei den MM-Patienten statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Abbildung 49: Vergleich der k_{21} zwischen den Probanden und MDS-Patienten.



	Austauschkonstante k_{21}				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Normal	20	0.1245	0.042	0.0623	0.2232
MDS	46	0.1363	0.0365	0.0777	0.1989

6.4. Pharmakokinetische Parameter der d-MRT bei der OMF

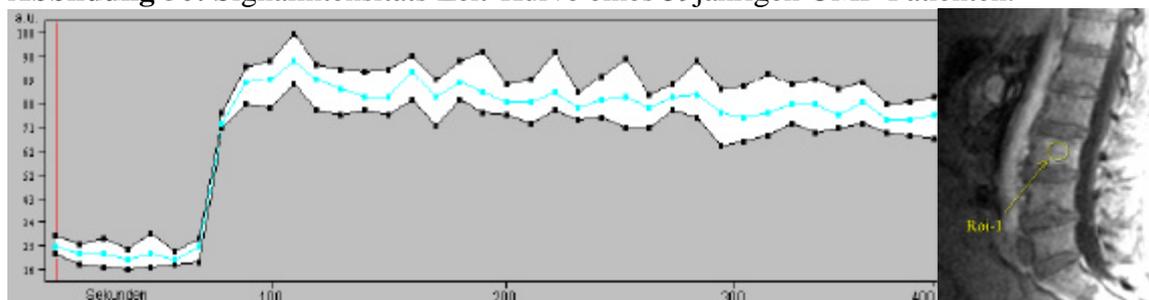
In der folgenden Tabelle sind die Meßwerte der Amplitude und der Austauschratenkonstante getrennt für jeden untersuchten OMF-Patienten aufgeführt. Der Zeitpunkt dieser Untersuchungen war, wie bei den MM- und MDS-Patienten, jeweils vor Beginn der anti-angiogenetischen Therapie mit Thalidomid. Die Ergebnisse der d-MRT-Verlaufsuntersuchungen sind im Kapitel 6.5. beschrieben.

Tabelle 9

Obs	Gruppe	Patient	Amplitude	Austauschratenk.
1	OMF	D.M.	46.30	0.1282
2	OMF	H.K.	33.56	0.1311
3	OMF	K.H.	32.14	0.0725
4	OMF	S.W.	36.09	0.2077
5	OMF	G.G.	34.89	0.2555
6	OMF	A.P.	36.17	0.0915
7	OMF	K.E.	33.84	0.1993
8	OMF	M.W.	34.58	0.0729
9	OMF	U.L.	33.34	0.2115
10	OMF	M.F.	35.11	0.1017
11	OMF	W.N.	34.54	0.1913
12	OMF	D.S.	38.59	0.0792
13	OMF	O.P.	34.17	0.0929
14	OMF	H.H.-J.	35.75	0.1984

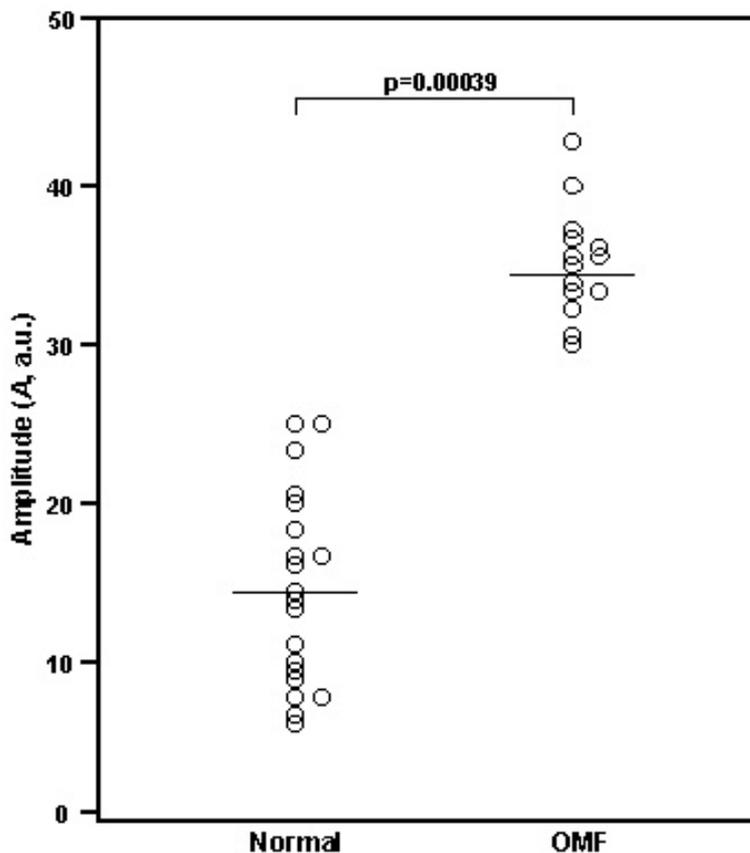
Bei den OMF-Patienten wiesen die Signalintensitäts-Zeitkurven eine nochmals deutlich größere Anstiegssteilheit und einen höheren Maximalwert der Signalintensität verglichen mit den anderen Patienten- sowie Probandengruppen auf (Abbildung).

Abbildung 50: Signalintensitäts-Zeit-Kurve eines 59-jährigen OMF-Patienten.



Die Mittelwerte und Streuung der Amplitudenwerte sind vergleichend zwischen OMF-Patienten und den Probanden in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 51: Vergleich der Amplitude zwischen den Probanden und OMF-Patienten.

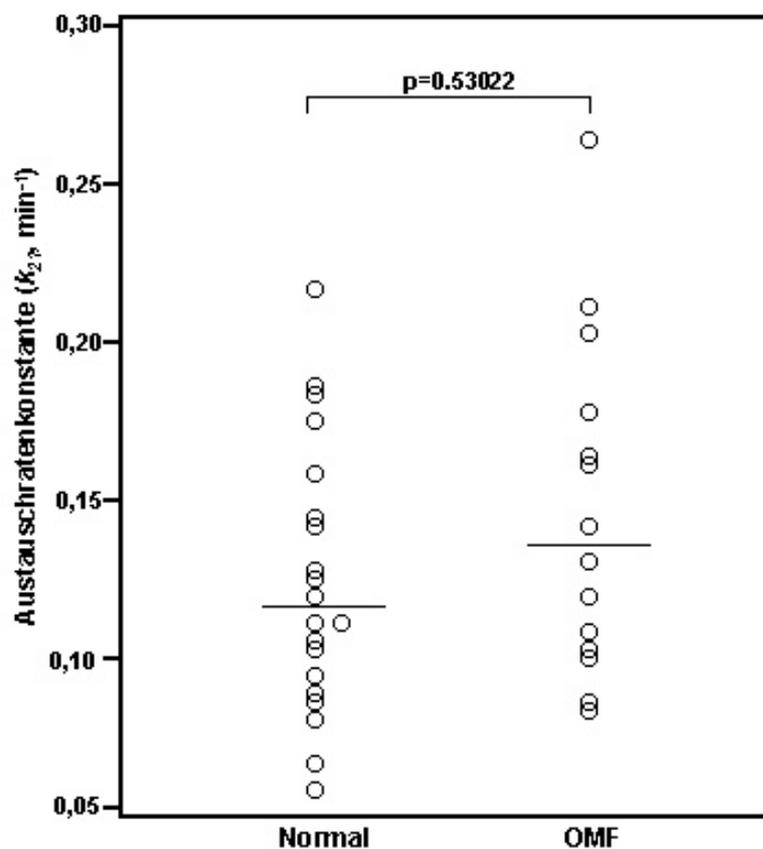


	Amplitude A				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Normal	20	14.437	5.2683	7.9894	23.458
OMF	14	35.946	4.3909	32.139	46.303

Bei den OMF-Patienten wurden im Vergleich zu den Probanden durchschnittlich fast dreimal so hohe Amplitudenwerte gemessen. Dieser Unterschied war ebenso im Vergleich zu den MM- und MDS-Patienten statistisch hochsignifikant ($p < 0,005$). Im Gegensatz zu den MM- und MDS-Patienten lagen sämtliche Meßwerte über 30 und waren damit immer deutlich höher als bei gesunden Personen. Auch hinsichtlich der Austauschratenkonstante wurden bei den OMF-Patienten die durchschnittlich höchsten

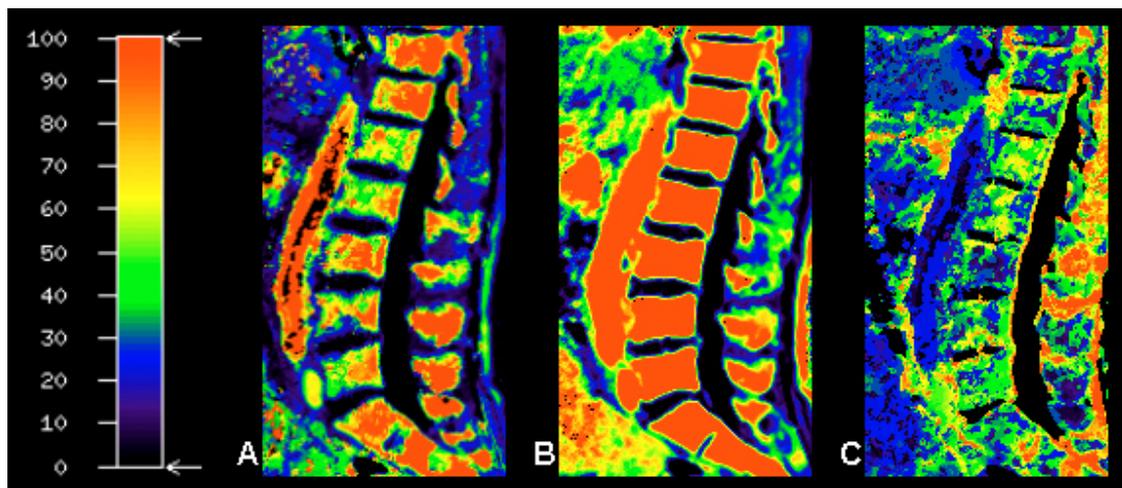
Meßwerte nachgewiesen (OMF: 0,144; MDS: 0,136; MM: 0,131). Der Unterschied war jedoch im Vergleich zu den Probanden sowie den MM- und MDS-Patienten statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die folgende Abbildung zeigt die k_{21} -Meßwerte der OMF-Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen.

Abbildung 52: Vergleich der k_{21} zwischen den Probanden und OMF-Patienten.



	Austauschkonstante k_{21}				
	N	Mittel	StdAbw	Min	Max
Erkrankung					
Normal	20	0.1245	0.042	0.0623	0.2232
OMF	14	0.1448	0.0685	0.0725	0.2555

In der farbkodierten Darstellung wiesen die OMF- ebenso wie die MDS-Patienten ein homogenes Verteilungsmuster auf. Im Gegensatz zu den anderen beiden Patientengruppen dominierte aufgrund der größeren Anstiegsteilheit und der höheren Maximalwerte der Signalintensität eine rote Farbcodierung der Lendenwirbelkörper (Abbildung).

Abbildung 53: Farbcodierung der Perfusionswerte eines 62jährigen OMF-Patienten.

6.5. Veränderungen der d-MRT Parameter unter Thalidomidtherapie und Korrelation mit den klinischen Verlaufsparemtern

Bei 7 Patienten mit OMF, 8 Patienten mit MM und 17 Patienten mit MDS konnte nach durchschnittlich 4,8 Monaten unter Thalidomidtherapie eine erneute d-MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Die Gründe für die zum Ausgangsstudienkollektiv vergleichsweise niedrige Anzahl an Verlaufsuntersuchungen waren neben dem Abbruch der Thalidomidtherapie oder dem Versterben von Patienten eine Reihe weiterer Faktoren, wie z.B. eine passager fehlende MRT-Fähigkeit einzelner Patienten bzw. eine geringe Patientencompliance, insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen. Um die Ergebnisvarianz der ROI-Messungen so gering wie möglich zu halten wurden Größe und Lokalisation der ROI im Wirbelkörper der Verlaufsuntersuchung möglichst exakt reproduziert. In den folgenden drei Kapiteln sind die Ergebnisse der d-MRT-Untersuchungen im Vergleich zu den klinischen Verläufen getrennt für die unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen aufgeführt.

6.5.1. Verlaufsuntersuchungen der d-MRT bei den MDS

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht des klinischen Ansprechens unter Thalidomidtherapie und der entsprechenden d-MRT-Ergebnisse aller im Verlauf untersuchten MDS-Patienten.

Tabelle 10

Obs	Gruppe	Patient	Klinischer Verlauf*	Amplitude (1)	Austausch-ratenk. (1)	Amplitude (2)	Austausch-ratenk. (2)
1	MDS	K.W.	CR	20.63	0.1103	16.04	0.0763
2	MDS	H.E.	MR	17.87	0.0998	17.94	0.0817
3	MDS	K.P.	CR	29.87	0.1797	21.24	0.1574
4	MDS	L.Z.	PR	32.41	0.1772	26.49	0.0859
5	MDS	T.W.	CR	16.63	0.0941	13.11	0.0506
6	MDS	J.U.	PR	23.63	0.1203	11.23	0.1066
7	MDS	L.A.	PD	15.17	0.1135	24.78	0.1402
8	MDS	ST.K.-H.	PR	16.35	0.1459	12.81	0.0978
9	MDS	T.E.	CR	38.01	0.1193	15.50	0.0471
10	MDS	K.H.	PR	19.29	0.1196	19.64	0.1222
11	MDS	K.M.	CR	21.17	0.1907	17.24	0.1665
12	MDS	S.A.	PD	24.58	0.1542	15.47	0.1086
13	MDS	V.H.	CR	21.89	0.0821	14.72	0.0655
14	MDS	K.He.	CR	25.91	0.1636	17.59	0.0877
15	MDS	D´A.M.	MR	18.22	0.1295	16.05	0.0869
16	MDS	F.M.	PD	37.67	0.1222	41.59	0.1877
17	MDS	G.R.	MR	28.29	0.1893	31.94	0.1853

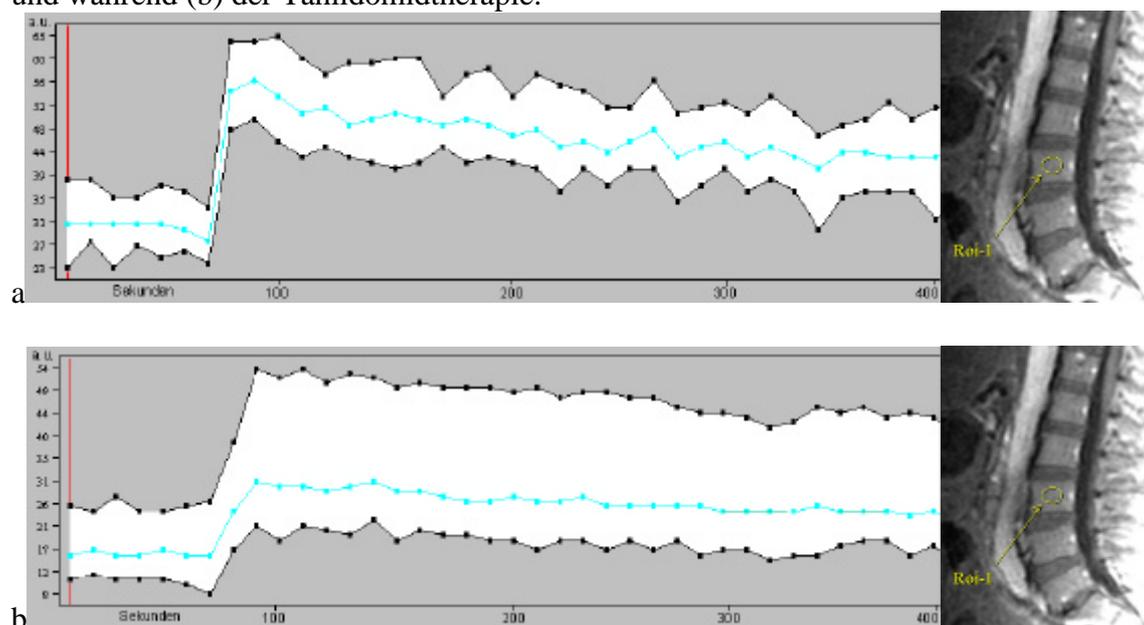
*Klinischer Verlauf: CR: Complete Remission, PR: Partiell Remission, MR: Minimale Response, PD: Progressiv Disease.

Zum Zeitpunkt der d-MRT-Verlaufsuntersuchung zeigten 7 Patienten eine komplette Remission und 4 Patienten eine partielle Remission der Erkrankung. Jeweils 3 Patienten zeigten ein minimales Therapieansprechen bzw. einen Krankheitsprogreß.

Bei sämtlichen Patienten mit einer partiellen oder kompletten Krankheitsremission ergab der Vergleich der Mikrozirkulationsparameter A und k_{21} vor und nach Thalidomidtherapie eine statistisch signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der Wertepaare.

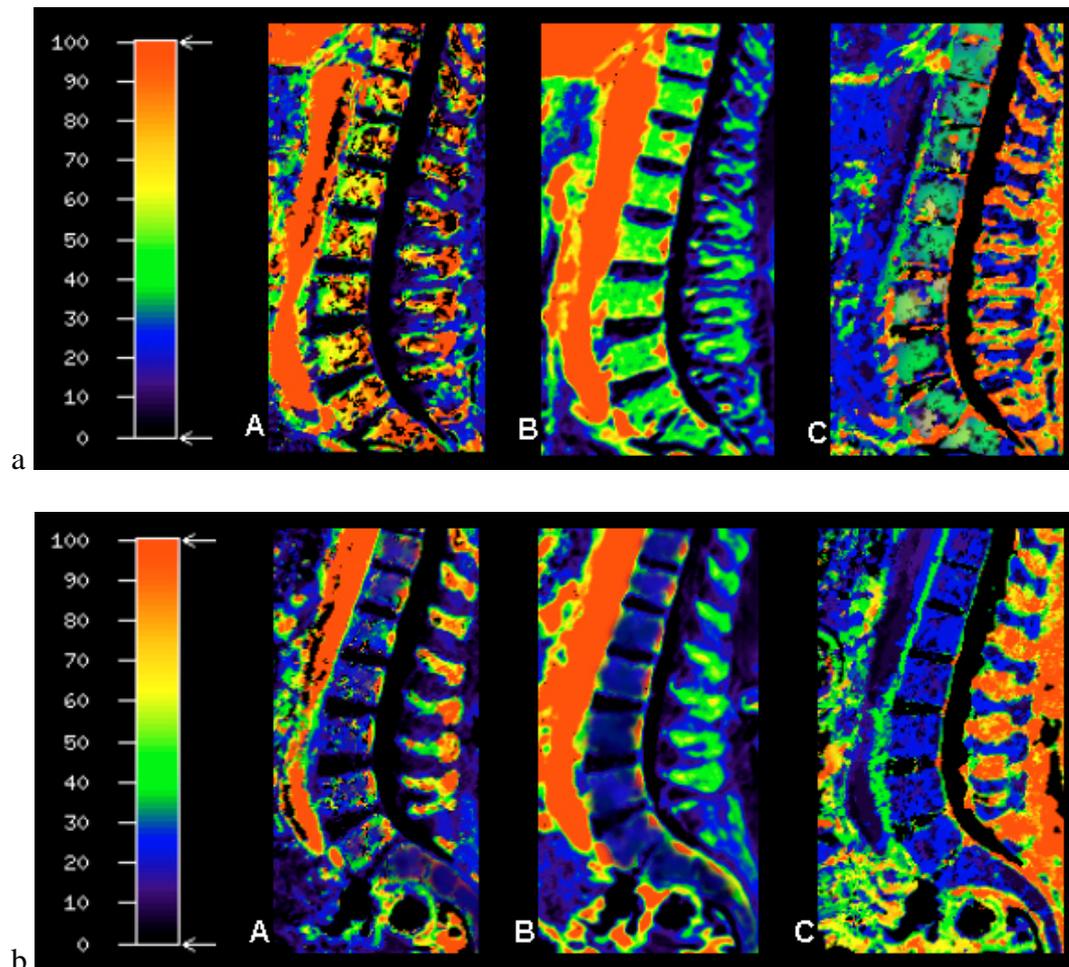
Die folgende Abbildung zeigt ein typisches Beispiel der Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines MDS-Patienten (Nr. 9) mit gutem klinischen Ansprechen auf die Thalidomidtherapie. Im Vergleich zum Ausgangsstatus (a) zeigte die Verlaufsuntersuchung (b) einen deutlich geringeren Signalintensitätsanstieg nach Gd-DTPA-Gabe, sowie einen geringeren Abfall des Signals in der weiteren Meßabfolge.

Abbildung 54: Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines 59jährigen MDS-Patienten vor (a) und während (b) der Thalidomidtherapie.



Die farbcodierte Darstellung der d-MRT-Untersuchungen des gleichen Patienten vor (a) und nach (b) Therapie zeigt ebenso eine Änderung der Farbgebung der LWS. Während vor Therapiebeginn eine überwiegend grünliche Farbcodierung vorlag war in der Verlaufsuntersuchung durch das geringere Kontrastmittelenhancement eine blaue Farbcodierung vorherrschend (Abbildung 55).

Abbildung 55: Farbcodierung der Kontrastmittelkinetik eines 59jährigen MDS-Patienten vor (a) und im Verlauf (b) unter Thalidomidtherapie.



Bei sämtlichen MDS-Patienten mit Remission unter Therapie kam es - wie im gezeigten Beispiel - zu einer homogenen, sämtliche LWK betreffenden Änderung der Perfusionsparameter und der Farbcodierung. Eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Amplituden oder Austauschratenkonstanten bei den Patienten mit kompletter Remission im Vergleich zu denen mit partieller Remission konnte nicht nachgewiesen werden. Dies galt auch für die beiden anderen untersuchten hämatologischen Erkrankungen. In den folgenden beiden Abbildungen sind die Änderungen der Amplituden (a) und Austauschratenkonstanten (b) im Therapieverlauf dargestellt. Zur besseren Übersicht ist den verschiedenen Patienten je ein Symbol zugeordnet (\square). Die Werte vor und nach Therapie jedes Patienten sind durch Linien

verbunden, die nach dem klinischen Therapieansprechen aufgeschlüsselt sind (dünne durchgezogene Linie = CR, PR; gestrichelte Linie = MR; dicke durchgezogene Linie = PD).

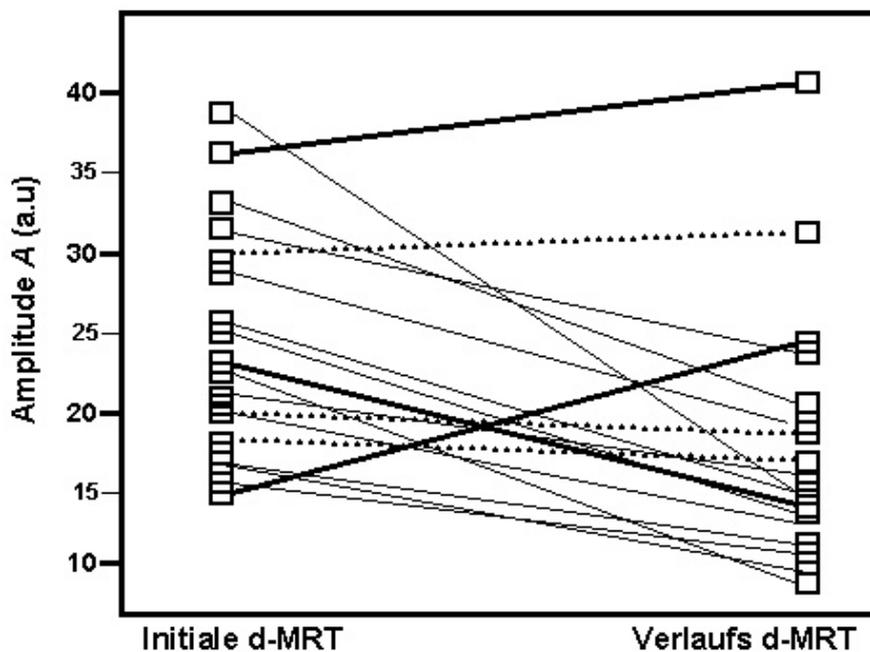


Abbildung 56: Veränderung der Amplitude der MDS-Patienten vor und im Verlauf der Thalidomidtherapie.

In der Abbildung erkennt man bei 2 der 3 Patienten mit klinischem Progreß der Grunderkrankung eine Zunahme der Amplitudenwerte während der dritte Patient eine Abnahme dieses Perfusionsparameters aufwies. Während bei allen anderen Patienten beide Perfusionsparameter gleichsinng ab- oder zunahmen war bei diesem Patienten eine gegensinniges Verhalten der Werte mit Zunahme der Austauschratenkonstante bei Reduktion der Amplitude nachweisbar. Ein Patient mit minimalem Therapieansprechen zeigte bei unveränderter Amplitude eine deutliche Reduktion der Austauschratenkonstante (siehe Abbildung 57). Ansonsten waren bei den Patienten mit minimalem Therapieansprechen nahezu unveränderte Perfusionsparameter in den Verlaufsuntersuchungen nachweisbar.

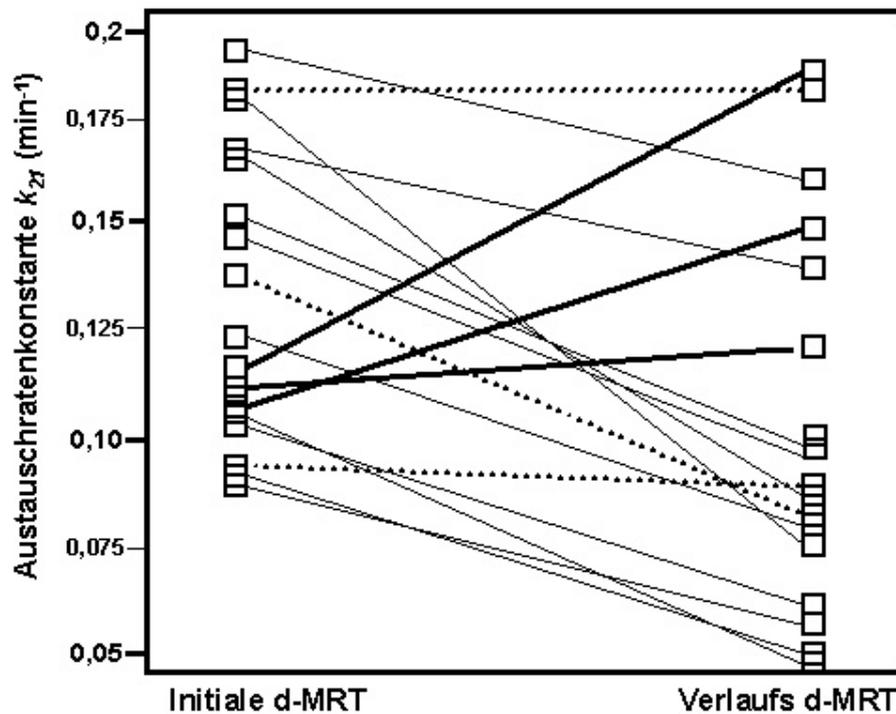


Abbildung 57: Veränderung der Austauschratenkonstante der MDS-Patienten vor und im Verlauf der Thalidomidtherapie.

6.5.2. Verlaufsuntersuchungen der d-MRT beim MM

Zum Zeitpunkt der d-MRT-Verlaufsuntersuchung zeigten 4 MM-Patienten eine Krankheitsremission. Jeweils 2 Patienten wiesen ein minimales Therapieansprechen bzw. einen Krankheitsprogred auf. Ebenso wie bei den MDS ergab der Vergleich der Mikrozirkulationsparameter A und k_{21} vor und nach Thalidomidtherapie auch beim Multiplen Myelom eine statistisch signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der Wertepaare bei Patienten mit einer partiellen oder kompletten Krankheitsremission. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der klinischen Verläufe und der d-MRT-Ergebnisse aller im Verlauf untersuchten MM-Patienten unter Thalidomidtherapie.

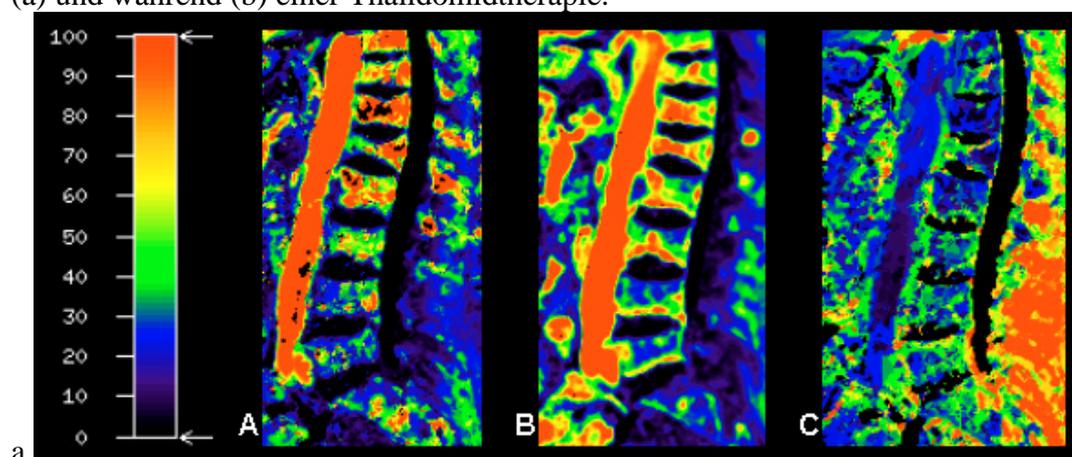
Tabelle 11

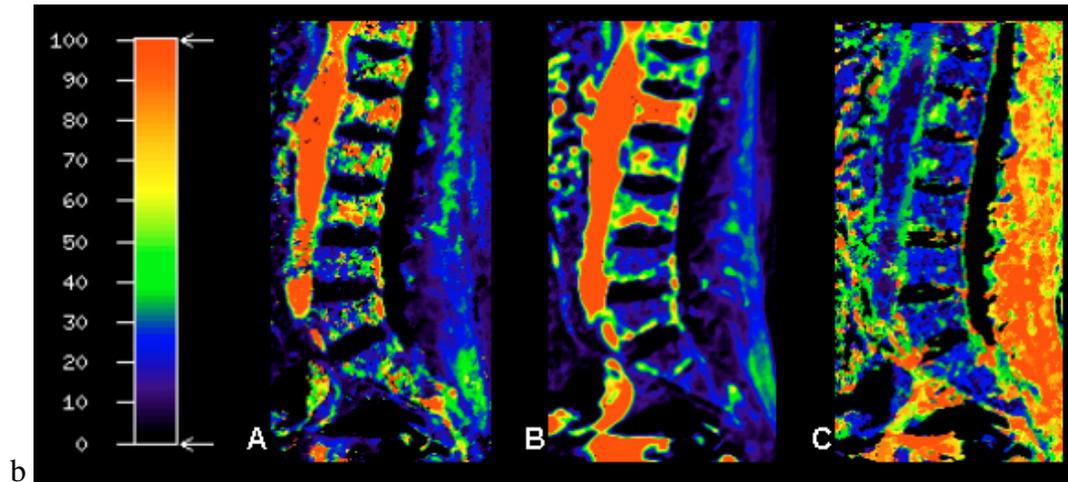
Obs	Gruppe	Patient	Klinischer Verlauf*	Amplitude (1)	Austausch-ratenk. (1)	Amplitude (2)	Austausch-ratenk. (2)
1	MM	A.M.	PD	21.97	0.1096	43.04	0.1152
2	MM	R.T.	MR	18.22	0.1198	19.94	0.1572
3	MM	S.H.	CR	19.82	0.0893	8.24	0.0674
4	MM	S.F.	PR	20.49	0.1456	21.02	0.0850
5	MM	W.N.	CR	23.95	0.0776	13.26	0.0406
6	MM	T.S.	PR	28.57	0.1529	20.23	0.1166
7	MM	K.K.-H.	PD	27.91	0.0995	34.78	0.1202
8	MM	B.B.	MR	26.28	0.1805	25.81	0.1378

*Klinischer Verlauf: CR: Complete Remission, PR: Partiiell Remission, MR: Minimale Response, PD: Progressiv Disease.

Im Gegensatz zu den MDS-Patienten war bei 5 MM-Patienten unter Therapie ein partiell differentes Ansprechen einzelner LWK in den farbcodierten Bildern abgrenzbar. In den beiden d-MRT-Untersuchungen eines MM-Patienten vor (a) und nach (b) Thalidomidtherapie erkennt man in sämtlichen LWK außer in LWK 1 eine Änderung der Farbgebung von einem fleckig gelbrötlichem Muster zu einer blaugrünlichen Farbcodierung im Sinne des Therapieansprechens. In LWK 1 lag eine unveränderte Farbgebung mit roter Codierung der Anstiegssteilheit und der prozentualen Signalintensitätsänderung vor.

Abbildung 58: Farbcodierung der Perfusionswerte eines 55jährigen MM-Patienten vor (a) und während (b) einer Thalidomidtherapie.





In der folgenden Abbildung sind die Änderungen der Amplitudenwerte bei sämtlichen MM-Patienten im Therapieverlauf dargestellt. Zur besseren Übersicht ist den verschiedenen Patienten je ein Symbol zugeordnet (\triangle) und die Werte vor und nach Therapie jedes Patienten sind durch eine Linie miteinander verbunden. Diese Linie ist nach dem Therapieansprechen aufgeschlüsselt: dünne durchgezogene Linie = CR, PR; gestrichelte Linie = MR; dicke durchgezogene Linie = PD.

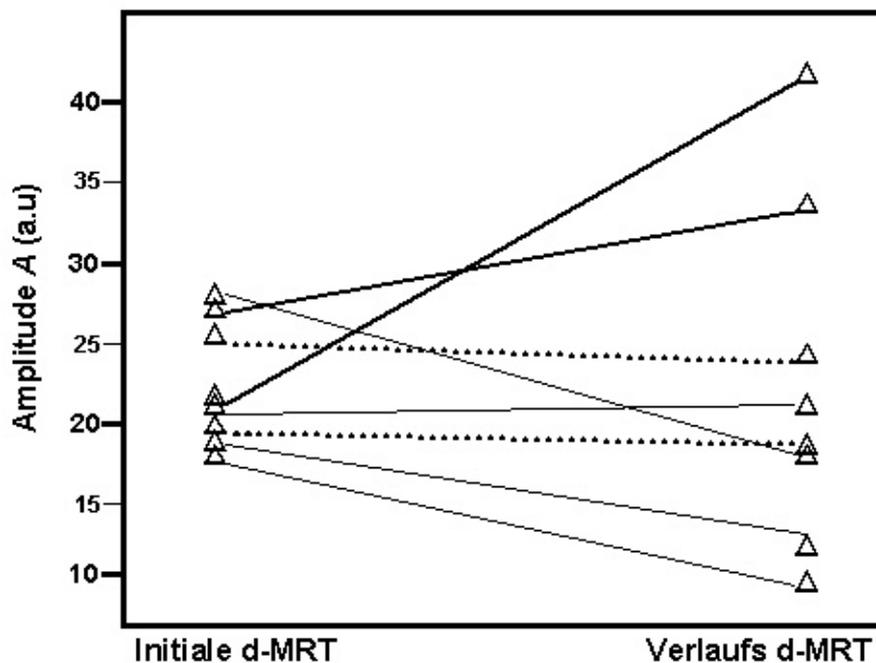
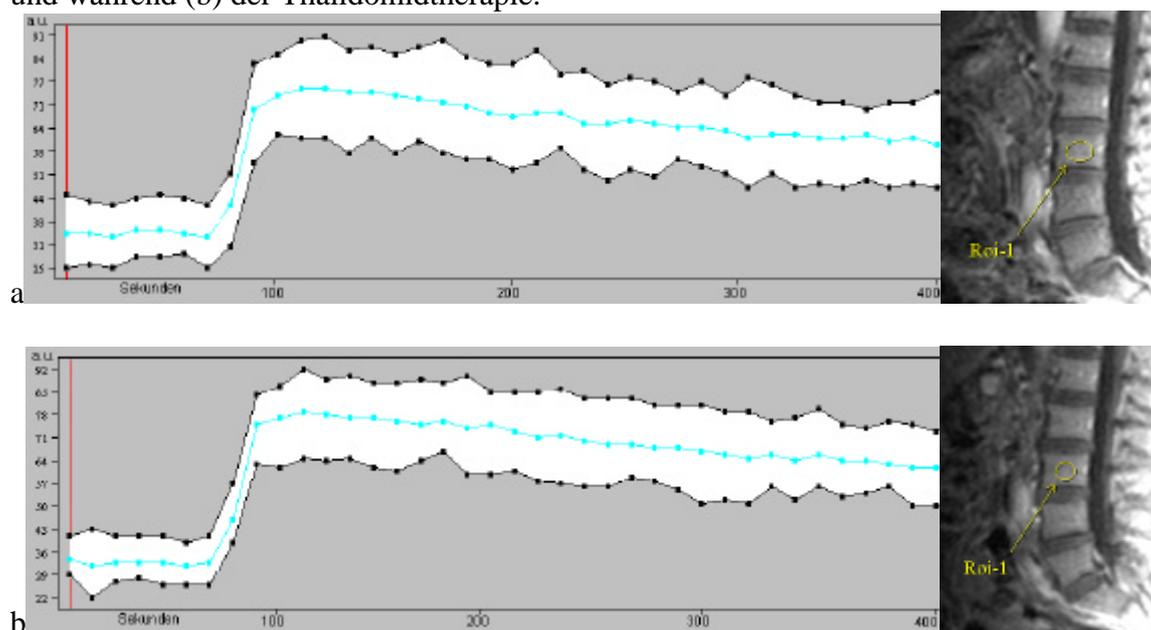


Abbildung 59: Veränderung der Amplitude der MM-Patienten vor und im Verlauf der Thalidomidtherapie.

In der Abbildung erkennt man im Gegensatz zur Abnahme der Meßwerte bei den übrigen Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Thalidomidtherapie bei einem MM-Patienten mit klinischem Ansprechen keine relevante Änderung der Amplitude. Bei diesem Patienten, der sogar eine leichte Zunahme der Amplitude zeigte, handelte es sich um einen partiellen Remissionsstatus. Im Vergleich zum Ausgangsstatus (a) zeigten die Signalintensitäts-Zeitkurven dieses Patienten in der Verlaufsuntersuchung (b) auch nach visuellen Kriterien einen unverändert starken Signalintensitätsanstieg nach Gd-DTPA-Gabe.

Abbildung 60: Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines 58 jährigen MM-Patienten vor (a) und während (b) der Thalidomidtherapie.



Bei der Austauschratenkonstante zeigte der Patient eine Reduktion des Wertes als Ausdruck der verringerten Kapillarpermeabilität. Ein anderer Patient mit minimalem Krankheitsansprechen wies im Gegensatz zu der unveränderten Amplitude einen deutlichen angestiegenen Wert der Austauschratenkonstante auf.

In der folgenden Abbildung sind die Änderungen der Austauschratenkonstante bei sämtlichen MM-Patienten im Therapieverlauf dargestellt.

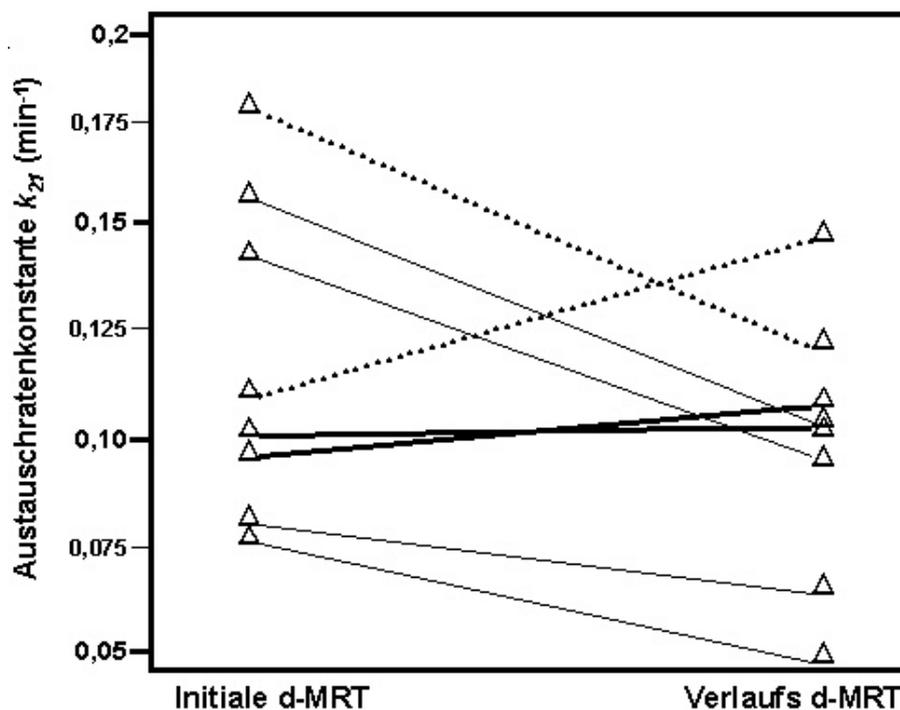


Abbildung 61: Veränderung der Austauschratenkonstante der MM-Patienten vor und im Verlauf der Thalidomidtherapie.

6.5.3. Verlaufsuntersuchungen der d-MRT bei der OMF

Zum Zeitpunkt der d-MRT-Verlaufsuntersuchung wurden 5 OMF-Patienten als klinisch regredient eingestuft. Ein Patient zeigte ein minimales Therapieansprechen, ein Patient hatte einen Krankheitsprogred.

Ebenso wie bei den anderen Erkrankungsgruppen ergab der Vergleich der Mikrozirkulationsparameter A und k_{21} vor und nach Thalidomidtherapie eine statistisch signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der Wertepaare bei Patienten mit einer partiellen oder kompletten Krankheitsremission.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der klinischen Verläufe und der d-MRT-Ergebnisse aller im Verlauf untersuchten OMF-Patienten unter Thalidomidtherapie.

Tabelle 12

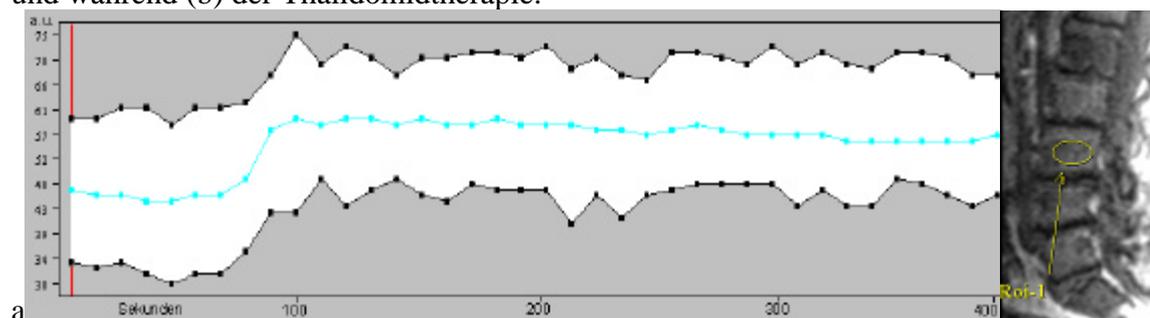
Obs	Gruppe	Patient	Klinischer Verlauf*	Amplitude (1)	Austausch-ratenk. (1)	Amplitude (2)	Austausch-ratenk. (2)
1	OMF	D.M.	CR	46.30	0.1282	34.04	0.0863
2	OMF	K.H.	MR	32.14	0.0725	37.94	0.1079
3	OMF	D.S.	CR	38.59	0.0792	22.24	0.0601
4	OMF	M.F.	PR	35.11	0.1017	25.94	0.0815
5	OMF	W.N.	CR	34.54	0.1913	29.26	0.0996
6	OMF	A.P.	PR	36.17	0.0915	30.13	0.0569
7	OMF	H. K.	PD	33.56	0.1311	44.27	0.1709

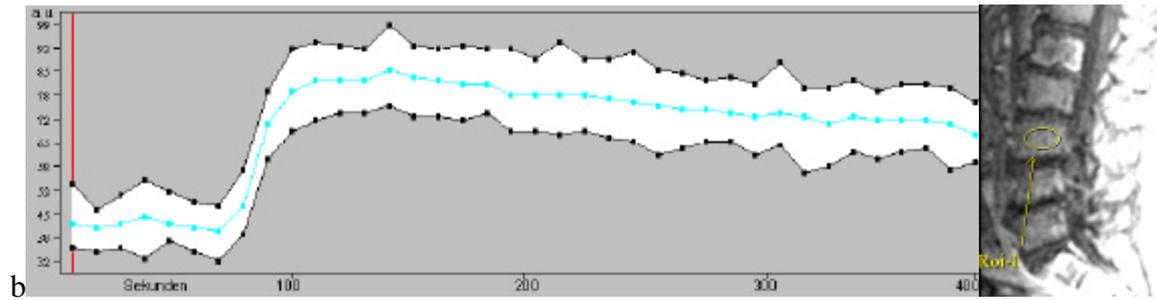
*Klinischer Verlauf: CR: Complete Remission, PR: Partiell Remission, MR: Minimale Response, PD: Progressiv Disease.

Bei dem OMF-Patienten mit progredientem Erkrankungsverlauf wurde ebenso wie bei den Patienten mit minimalem Therapieansprechen eine Zunahme der Amplitude und Austauschratenkonstante gemessen. Im Gegensatz dazu zeigten sämtliche Patienten mit klinischer Befundbesserung eine signifikante Reduktion der Perfusionsparameter.

Die folgenden beiden Abbildungen zeigen die Signalintensitäts-Zeit-Kurven des klinisch progredienten OMF-Patienten. Man erkennt im Vergleich zu der d-MRT vor Therapiebeginn (a) in der Untersuchung unter Thalidomidmedikation (b) einen stärkeren Signalintensitätsanstieg nach Gd-DTPA-Gabe, sowie einen höheren Abfall der Signalintensität in der weiteren Meßabfolge.

Abbildung 62: Signalintensitäts-Zeit-Kurven eines 73jährigen OMF-Patienten vor (a) und während (b) der Thalidomidtherapie.





In den folgenden Abbildungen sind die Änderungen der Amplituden (a) und der Austauschratenkonstante (b) im Therapieverlauf dargestellt. Den unterschiedlichen Patienten ist je ein Symbol zugeordnet (○) und die Werte der initialen d-MRT und der Verlaufsuntersuchung jedes Patienten sind durch eine Linie verbunden, die nach dem Therapieansprechen aufgeschlüsselt ist (dünne durchgezogene Linie = CR, PR; gestrichelte Linie = MR; dicke durchgezogene Linie = PD).

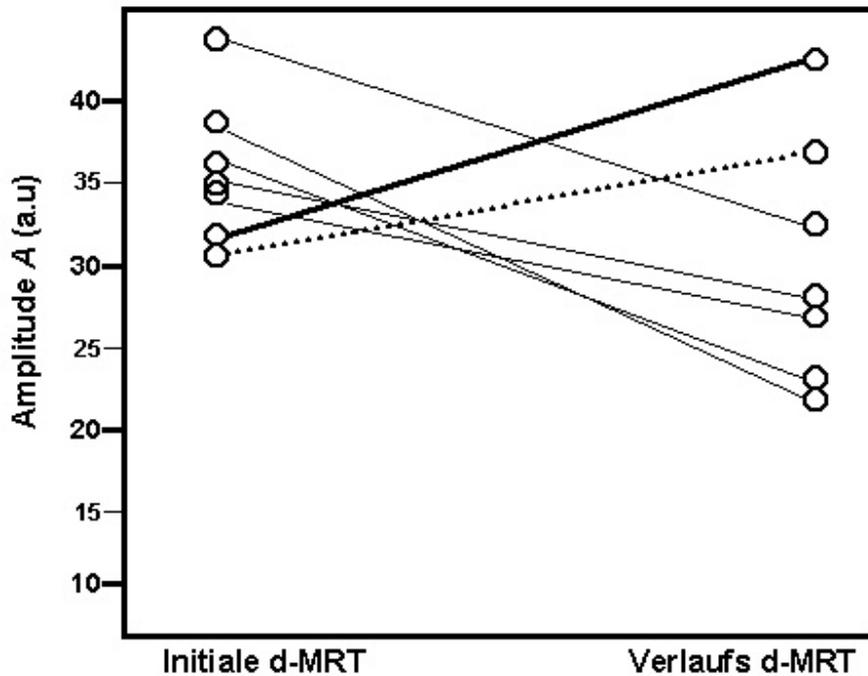


Abbildung 63: Veränderung der Amplitude der OMF-Patienten vor und im Verlauf der Thalidomidtherapie.

Im Gegensatz zu den Resultaten bei den MDS- und den MM-Patienten zeigte sowohl der Patient mit dem minimalen Therapieansprechen als auch der Patient mit Krankheitsprogreß einen vergleichbar starken Anstieg beider Perfusionparameter.

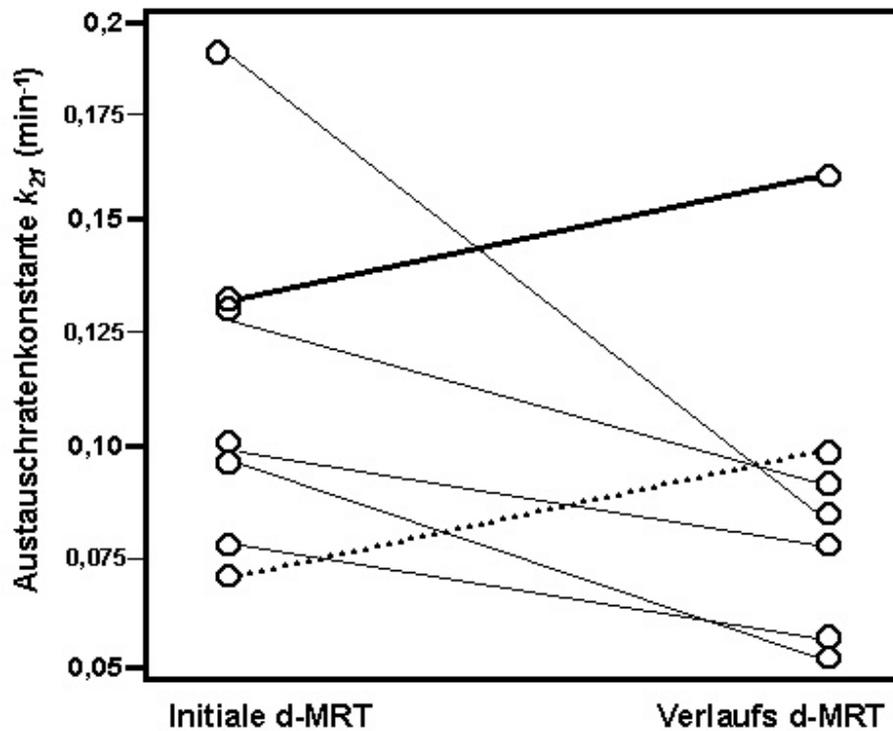


Abbildung 64: Veränderung der Austauschratenkonstante der OMF-Patienten vor und im Verlauf der Thalidomidtherapie.

7. Diskussion

Bei malignen hämatologischen Erkrankungen gilt das Ausmaß der Knochenmarksvaskularisation mittlerweile als einer der wichtigsten Prognosefaktoren des Krankheitsverlaufs. Eine pathologisch erhöhte Mikrovaskularisation korreliert hierbei in der Regel mit einer hohen Krankheitsaktivität und einer schlechten Gesamtprognose [11,49,121,123]. Aufgrund von bemerkenswerten Therapieerfolgen mit dem anti-angiogenetischen Wirkstoff Thalidomid bei Patienten mit Multiplen Myelom (MM)

[38,55,120] werden seit kurzem auch Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (MDS) und der Osteomyelofibrose (OMF) mit diesem Medikament im Rahmen von Studien behandelt [34,40,131]. Hinsichtlich des klinischen Ansprechens von MM- und MDS-Patienten unter Thalidomidtherapie liegen bereits erste Publikationen vor, die einen positiven Effekt mit vermehrter Krankheitsremission beschreiben [38,55,131]. Studien, die anti-angiogenetische Veränderungen des Knochenmarks bei MDS- oder OMF-Patienten unter Thalidomidtherapie mittels dynamischer MRT analysieren, lagen bis dato nicht vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Knochenmarksmikrovaskularisation bei MDS-, OMF- und MM-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in der d-MRT zu messen und Änderungen im Verlauf einer Thalidomidtherapie zu evaluieren. Zusätzlich sollte ein neuer Anwendungsbereich der d-MRT - nämlich die Detektion frakturgefährdeter Lendenwirbelkörper bei Patienten mit Multiplem Myelom - evaluiert werden. Hierzu wurde die prognostische Aussagekraft konventioneller MRT-Sequenzen im Vergleich zu der dynamischen MRT-Bildgebung bei stattgehabtem Frakturereignis untersucht. Zur Beurteilung der Validität pharmakokinetischer Perfusionsparameter wurde die Ergebnisvarianz in Abhängigkeit von der Größe, Form und Lokalisation der „Region-of-interest“ (ROI) bei der dynamischen MRT-Bildgebung im Bereich der Lendenwirbelsäule bestimmt.

Die Myelodysplastischen Syndrome sind eine Gruppe von klonalen hämatologischen Knochenmarkserkrankungen, die meist durch eine therapiebedürftige Zytopenie im peripheren Blut, ein hyperzelluläres Knochenmark mit verschiedenen Zelltypen und ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung akuter Leukämien gekennzeichnet sind [94]. Da wegen des hohen medianen Erkrankungsalters nur für wenige Patienten mit erhöhtem

Blastenanteil eine Behandlung mit Chemotherapeutika möglich ist, beschränkt sich die Standardtherapie oft auf unterstützende Maßnahmen, wie z.B. Bluttransfusionen [19].

Bei den im Rahmen der vorgestellten Studie untersuchten MDS-Patienten war das klinische Ansprechen auf die Thalidomidtherapie (Remission in ca. 80% der Patienten) vergleichbar mit den Ergebnissen, die in der einzigen derzeit verfügbaren Publikation zu diesem Thema berichtet werden [131]. Gleiches galt für die MM-Patienten [38,55,131], wobei in den Vergleichsstudien bei den MM-Patienten die Thalidomidtherapie als adjuvante Maßnahme im Rahmen einer Chemotherapie eingesetzt wurde und die Patienten nicht sekundär refraktäre Krankheitsstadien aufwiesen. Hinsichtlich des klinischen Ansprechens der OMF-Patienten existieren keine Daten in der Literatur. Verglichen mit den MDS- und den MM-Patienten waren bei den untersuchten OMF-Patienten ähnlich hohe Erfolgsrate mit partieller oder kompletter Remission nachweisbar. Die prätherapeutischen d-MRT Ergebnisse zeigten bei den MDS-Patienten durchschnittlich höhere Mikrozirkulationsparameter in der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dies bestätigt die in der Literatur beschriebene vermehrte Knochenmarksvaskularisation bei hämatologischen Neoplasien [11,49,121,123]. Bei den Patienten mit Osteomyelofibrose und Multiplem Myelom waren ebenfalls signifikant höhere d-MRT Perfusionsparameter in der Lendenwirbelsäule nachweisbar. Die Unterschiede in der d-MRT waren jedoch nur hinsichtlich der Amplitude, dem hypothetischen intravasalen Kompartiment, statistisch signifikant. Bei der Austauschratenkonstante, der hypothetischen Gefäßpermeabilität, lagen zwar durchschnittlich höhere Werte in der Patienten- als in der Probandengruppe vor. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu konnte Moehler et al. [38,55] beim MM für beide Perfusionsparameter signifikant höhere Werte im Vergleich zu gesunden Personen ermitteln. Auch in dieser Studie lagen jedoch einzelne Werte der MM-Patienten im Normbereich, so daß eine Unterscheidung von Patienten und

Normalpersonen mit der d-MRT nicht in jedem Fall möglich erscheint. In der vorliegenden Arbeit muß jedoch der mittlere Altersunterschied zwischen den Probanden (48 Jahre) und den Patienten (67 Jahre) berücksichtigt werden. Da die Probanden durchschnittlich jünger waren und eine physiologische Abnahme der Knochenmarksvaskularisation mit zunehmendem Alter beschrieben ist [132], müßte die Differenz der d-MRT-Mikrozirkulationsparameter bei altersgematchten Probanden- und Patientengruppen eher noch größer ausfallen.

In Hinblick auf die Detektion anti-angiogenetischer Therapieeffekte zeigen die präsentierten Ergebnisse eine signifikante Reduktion beider d-MRT-Mikrozirkulationsparameter - Amplitude und Austauschratenkonstante - bei Patienten mit klinischer Krankheitsremission unter Thalidomid. Dies deutet darauf hin, daß der Effekt der Tumorregression mit Rückbildung der Zahl und Permeabilität der Gefäße mit der d-MRT nachweisbar ist. Die Fälle, bei denen im Therapieverlauf ansteigende d-MRT-Werte festgestellt wurden, waren klinisch progredient und sprachen nicht auf die Therapie an. Unterschiede zwischen den einzelnen hämatologischen Erkrankungen lagen nicht vor. Auch konnte ein signifikant stärkerer Abfall der Perfusionsparameter bei Patienten mit klinisch kompletter Remission im Vergleich zu denen mit partieller Remission nicht nachgewiesen werden. Eine Differenzierung von Patienten mit komplettem und partiellem Therapieansprechen scheint mit der d-MRT demnach nicht möglich. Für Patienten mit Multiplem Myelom werden von Moehler et al. [38,55] ähnliche Ergebnisse der d-MRT unter kombinierter Chemo- und Thalidomidtherapie beschrieben.

Bei den Patienten mit nur geringem klinischen Therapieeffekt (=Minimal Response) konnte in den meisten Fällen eine nahezu unveränderte Amplitude und Austauschratenkonstante nachgewiesen werden. Bei einigen dieser Patienten kam es

jedoch im Verlauf auch zu ansteigenden Werten der Austauschratenkonstante, ähnlich wie bei den Patienten mit Krankheitsprogredienz.

Klinische Ergebnisse der adjuvanten Therapie des Multiplen Myeloms mit Thalidomid zeigen eine vollständige oder partielle Krankheitsremission sowie eine Reduktion des Paraproteinlevels [38,55,120]. Das Knochenmark wies hierbei in immunhistochemischen Untersuchungen von Biopsiepräparaten eine Reduktion der Mikrogefäßdichte (Micro-Vessel-Density, MVD) auf. Dieses invasive Verfahren stellt derzeit den Goldstandard zur Beurteilung der angiogenetischen Aktivität eines Tumors und somit auch eines anti-angiogenetischen Therapieeffektes dar. Dieses Verfahren weist eine hohe Spezifität auf, wobei die Invasivität und ein nicht repräsentatives Ergebnis bei inhomogener Tumorzusammensetzung zwei gravierende Nachteile darstellen. Daneben stellt die sequentielle immunhistochemische Untersuchung von Veränderungen der Tumervaskularisation unter anti-angiogenetischer Therapie einen wiederholten invasiven Eingriff dar. Gegenüber der Immunhistochemie bietet die d-MRT wesentliche Vorteile: sie ist nicht-invasiv, beliebig oft wiederholbar und ermöglicht die Untersuchung einer deutlich größeren Knochenmarksregion.

Eine kontrollierte immunhistochemische Bestimmung der Blutgefäßdichte aus Biopsiepräparaten erfolgte bei den Studienpatienten nur in wenigen Fällen und konnte daher statistisch nicht verwertet werden. Dies stellt eine Limitation der vorgestellten Ergebnisse dar. Soweit eine Bestimmung der Mikrogefäßdichte aus Knochenmarksbiopsien vorlag zeigte sich eine Reduktion der MVD in Fällen mit Krankheitsremission sowie gleichbleibende bzw. ansteigende MVD-Werte bei unverändertem Krankheitsstatus bzw. einem Progredienz der Grunderkrankung. Diese Veränderungen der MVD verhielten sich wiederum gleichsinnig mit fallenden bzw. ansteigenden Mikrozirkulationsparametern in der d-MRT.

Trotz der guten Korrelation der d-MRT-Ergebnisse mit den klinischen Verlaufsparametern muß einschränkend bemerkt werden, daß die Interpretation der d-MRT-Perfusionsparameter mit Vorsicht erfolgen muß. Gründe hierfür sind das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis der verwendeten FLASH-Sequenz mit meßtechnisch bedingten Schwankungen von A und k_{21} sowie die nicht sicher identische Lokalisation der ROI bei Verlaufsuntersuchungen [133,134]. Daneben muß sichergestellt werden, daß bei verschiedenen Patientengruppen mit unterschiedlichen Markrauminfiltrationsmustern die Wahl der ROI-Position nach ähnlichen Kriterien getroffen wird. Anhand der durchgeführten Untersuchungen zur Ergebnisvarianz von ROI's konnte nachgewiesen werden, daß die Perfusionsparameter bei ähnlich positionierten ROI's verschiedener Auswerter eine Abweichung vom Mittelwert der Messungen von durchschnittlich ca. 6,5% zeigen. Diese untersucherabhängige Varianz der Perfusionsparameter war unabhängig von der ROI -Lokalisation, -Größe, -Form oder der Grunderkrankung der Patienten. Sie nahm mit steigenden Werten zu und war tendentiell höher bei der Austauschratenkonstante. Die Kenntnis dieser Ergebnisvarianz ist Voraussetzung für die Beurteilung von MRT-Verlaufsperfusionsstudien, da ansonsten meßtechnisch bedingt ansteigende oder fallende Werte als Therapieeffekte fehlgedeutet werden [110]. Aufgrund des gegenwärtigen Standes der mathematischen Analysemodelle und der Sequenzparameter ist zudem eine einfache Interpretation der hypothetischen Perfusionswerte als tatsächliches Maß der Durchblutung oder Permeabilität von Gefäßen nicht zulässig [135].

Beim Multiplen Myelom ist die Abschätzung des Frakturrisikos aufgrund der hohen Frequenz pathologischer Frakturen und der klinischen Relevanz insbesondere im Bereich der Wirbelsäule von großem Interesse. Obgleich frakturpräventive

Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen [129] existiert aktuell kein bildgebendes Verfahren, das eine Beurteilung des Frakturrisikos und somit den gezielten Einsatz stabilisierender Maßnahmen ermöglicht.

Die naheliegende Vermutung eines höheren Frakturrisikos für MR-tomographisch besonders stark signalveränderte Wirbelkörper konnte bisher nicht bewiesen werden. In einer Studie von Lecouvet et al. [128] mit 37 MM-Patienten traten mehr als die Hälfte der Frakturen in Wirbelkörpern auf, die in der Voruntersuchung MR tomographisch unauffällig waren. Hierbei korrelierte das Auftreten von Frakturen im Verlauf nicht mit der Zahl, Größe und Lokalisation vorbestehender Knochenmarkläsionen. Dies galt auch für schwerwiegende Frakturen, die zu einer Myelonkompression führten.

Der durchgeführte Vergleich zwischen dem kernspintomographisch nachweisbaren Myelombefall der LWS und einer in Kontrolluntersuchungen nachweisbaren Fraktur bestätigt die bisherigen Literaturergebnisse. So zeigte sich in den konventionellen MRT-Sequenzen bei 72% (31 von 43 LWK) der im Verlauf nicht frakturierten LWK ein vorbestehender fokaler oder diffuser Knochenmarksbefall, während 86% (6 von 7 LWK) der im Verlauf frakturierten LWK ein pathologisches Knochenmarksignal aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das Ausmaß eines vorbestehenden Myelombefall stellte bei den MM-Patienten somit keinen prognostischen Marker hinsichtlich eines zu erwartenden Frakturereignisses dar. Gleiches galt für den Grad des Kontrastmittelenhancements der Läsionen in der konventionellen MRT. Wirbelkörper, die im Verlauf nicht frakturierten, unterschieden sich im Anreicherungsverhalten nicht signifikant von denen, die später kollabierten.

Grundsätzlich muß jedoch zwischen der offenbar nicht möglichen Abschätzung des Frakturrisikos auf dem Boden vorbestehender Signalpathologien einzelner Wirbelkörper

und der allgemein höheren Inzidenz von Frakturen bei bestimmten Befallsmustern des Multiplen Myeloms unterschieden werden. So konnte z.B. bei Patienten mit diffusem Myelombefall ein allgemein erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu Myelompatienten mit normalem Knochenmarksignal oder weniger als 10 Läsionen mittels konventioneller MRT nachgewiesen werden [127].

Die d-MRT wird derzeit hauptsächlich zur Evaluation der angiogenetischen Aktivität von Tumorgewebe und zur Beurteilung antiangiogenetischer Therapieeffekte angewendet [33-35,38-40,55]. Hierbei konnte eine Korrelation der aus den Signalintensitäts-Zeitkurven der d-MRT berechneten Perfusionsparameter und der Tumormikrovaskularisation nachgewiesen werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die d-MRT erstmals zur Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper bei Myelompatienten eingesetzt. Die Ergebnissen zeigen, daß die Analyse der frühen Kontrastmittelkinetik mittels d-MRT die Unterscheidung zwischen frakturgefährdeten und nicht frakturgefährdeten LWK ermöglichen kann. Oberhalb einer Amplitude von 25 a.u. in der initialen d-MRT wiesen diese LWK in allen Fällen eine neu abgrenzbare bzw. progrediente Höhenminderung in der Verlaufsuntersuchung auf. Im Gegensatz dazu zeigten Wirbelkörper mit niedrigeren Amplituden als 25 a.u. kein Frakturereignis. Die Amplitude von 25 a.u. stellte bei unseren Patienten somit einen Schwellenwert hinsichtlich einer drohenden Fraktur dar.

Eine Vereinfachung des Auswerteprocédere durch Berechnung des prozentualen Signalintensitätsanstiegs nach Kontrastmittelgabe anhand der Signalintensitäts-Zeitkurven der ROI-Messungen ermöglichte bei unseren Patienten ebenfalls ein Detektion frakturgefährdeter LWK. Dies deuten darauf hin, daß bei dieser speziellen Fragestellung die Ermittlung des relativen Signalintensitätsanstiegs alternativ zur Berechnung der Perfusionsparameter eingesetzt werden kann.

Als Hauptursache der Wirbelkörperfrakturen bei Myelompatienten wird eine Aktivierung des osteoklastischen Knochenabbaus durch die Plasmazellinfiltration des Markraums angesehen. Daneben stellt eine bei den älteren Patienten häufig auftretende Osteoporose einen weiteren prädisponierenden Faktor einer pathologischen Fraktur dar. Im Gegensatz dazu kann ein fokaler bzw. umschriebener Myelombefall einen geringeren Einfluß auf die Knochenstabilität besitzen [125,136,137]. Dies wäre eine Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen der Frakturinzidenz und dem Nachweis von Myelomherden in der konventionellen MRT-Bildgebung.

Die wahrscheinlichste pathophysiologische Erklärung für die Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper mit der d-MRT scheint eine erhöhte Knochenresorption von stark perfundierten Myelomherden durch eine gesteigerte Synthese von osteoklastenaktivierenden Faktoren zu sein. Hierbei ist wahrscheinlich nicht das absolute Maß der Signalerhöhung der bestimmende Faktor, sondern die Kontrastmittelkinetik, d.h. die Form der Signalintensitäts-Zeit-Kurve. Durch die quantitative Analyse der Signaländerung nach Kontrastmittelgabe ist eine Differenzierung dieser verschiedenen Anreicherungskurven mit der d-MRT möglich. So zeigen Myelomherde mit einem initial starken Enhancement und einem darauf folgenden Signalverlust im Gegensatz zu Läsionen mit einer stetigen Signalintensitätszunahme deutlich höhere Amplitudenwerte, können aber ein gleich starkes Enhancement auf konventionellen Sequenzen aufweisen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse müssen vorsichtig interpretiert werden, da zum einen die Patientenzahl zu gering ist um endgültige Aussagen zu treffen und zum anderen nicht ausgeschlossen werden kann, daß im Zeitintervall zwischen den MRT-Untersuchungen von uns nicht erfaßte Änderungen der Perfusion oder des morphologischen Erscheinungsbildes stattgefunden haben. Eine weitere Limitation stellt die fehlende Kontrolle der Ergebnisse durch zusätzliche CT-Untersuchungen - insbesondere einer „Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DXA)“ mit Bestimmung der Knochendichte in

mg Hydroxylapatit/Flächeneinheit - dar. Diese hätten eventuell genauere Informationen hinsichtlich eines gesteigerten Abbaus der Knochensubstanz in Wirbelkörpern mit hohen Amplituden liefern können. Histopathologische Knochenmarksuntersuchungen hätten ebenfalls zum besseren Verständnis beitragen können, wobei dies methodisch nicht durchführbar war, da jeder Lendenwirbelkörper initial hätte biopsiert werden müssen.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit der dynamischen kontrastverstärkten MRT-Bildgebung (d-MRT) der Lendenwirbelsäule untersucht. Dieses neue Verfahren wurde bei 20 Probanden, 46 Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (MDS), 18 Patienten mit Multiplem Myelom (MM) und 14 Patienten mit Osteomyelofibrose (OMF) zur Beurteilung der Knochenmarksmikrozirkulation eingesetzt. Durch Verlaufsuntersuchungen lagen insgesamt 202 d-MRT Untersuchungen zur Auswertung vor. Klinischer Hintergrund dieser Untersuchungen war die Frage, ob die d-MRT eine zuverlässige Beurteilung der Knochenmarksmikrovaskularisation und deren Veränderungen unter anti-angiogenetischer Therapie mit Thalidomid erlaubt.

Grundlage für die Berechnung von Mikrozirkulationsparametern aus Signalintensitäts-Zeit-Kurven der d-MRT ist ein linearer Zusammenhang zwischen der ermittelten Signalintensität und der Kontrastmittelkonzentration. Durch 25 Messungen an einem Kontrastmittelkonzentrationsphantom wurde dieses Verhältnis für die verwendete Fast-Low-Angle-Shot-Gradientenechosequenz bewiesen.

Als mathematisches Rechenverfahren wurde das Zwei-Kompartimente-Modell von Brix [52] angewendet, welches die Kinetik der Signalerhöhung unter Kontrastmittelapplikation durch die Parameter Amplitude A und Austauschratenkonstante

k_{21} beschreibt. Da die Berechnung dieser Perfusionsparameter bei der d-MRT auf „Region-of-interest (ROI)“-Messungen beruht wurde die Ergebnisvarianz der Meßwerte durch wiederholte ROI-Analysen (insgesamt 1200) überprüft. Es konnte nachgewiesen werden, daß eine durchschnittliche Abweichung der Perfusionswerte von 4,63% vom Mittelwert resultiert. Die Streuung der Werte unterschied sich statistisch nicht signifikant bei unterschiedlicher Lokalisation, Größe und Form der ROI. Die Amplitude zeigte eine geringere Ergebnisstreuung als die Austauschratenkonstante und ist damit ein validerer Meßparameter. Die Ergebnisvarianz nahm bei höheren Perfusionswerten signifikant zu und zeigte bei einem geringen Prozentsatz (2,25%) eine Streuung $>15\%$ vom Mittelwert der Messung. Diese meßtechnischen Einflußgrößen müssen berücksichtigt werden und dürfen insbesondere bei Verlaufsbeurteilungen der Mikrovaskularisation nicht als Therapieeffekt fehlgedeutet werden. Bei den durchgeführten Patientenstudien wurden deshalb jeweils 3 Messungen gemittelt.

Bei den Patienten wurden im Vergleich zu den Normalpersonen durchschnittlich höhere Amplituden (Normalpersonen: 14,4 a.u. \pm 5,2; MDS: 24,8 a.u. \pm 8,2; OMF: 35,9 a.u. \pm 4,4; MM: 23,3 a.u. \pm 3,7) und Austauschratenkonstanten (Normalpersonen: 0,124 min⁻¹ \pm 0,042 min⁻¹; MDS: 0,136 min⁻¹ \pm 0,036; OMF: 0,145 min⁻¹ \pm 0,068; MM: 0,131 min⁻¹ \pm 0,034) gemessen. Der Unterschied war bei der Amplitude statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Eine pathologisch erhöhte Knochenmarksmikrozirkulation ist demnach mit der dynamischen MRT meßbar.

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4,8 Monaten mit Thalidomid wurde bei 17 MDS-, 8 MM- und 7 OMF-Patienten eine Verlaufskontrolle der Perfusionswerte durchgeführt. Bei 11 MDS-, 4 MM- und 5 OMF-Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Perfusionsparameter in der d-MRT nachgewiesen werden. Durchschnittlich fielen die Perfusionsparameter um 32,9% vom Ausgangswert ab. Klinisch zeigten sämtliche dieser Patienten eine partielle oder komplette

Krankheitsremission. Bei einem minimalen Therapieansprechen wurden in 4 Fällen unveränderte bzw. leicht reduzierte Perfusionsparameter ermittelt, bei 2 Patienten stieg einer der Parameter an. Bei den Patienten mit einem Progreß der Grunderkrankung zeigten 5 von 6 Patienten stark ansteigende Perfusionswerte. Zusammenfassend konnte unter anti-angiogenetischer Therapie eine signifikante Reduktion der d-MRT-Parameter parallel zu einer Abnahme der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Diese Daten unterstützen den Einsatz der d-MRT zur Evaluation und Verlaufsbeurteilung der Mikrozirkulation bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen vor und im Verlauf einer Thalidomidtherapie. Eventuell kann in Zukunft die d-MRT eine Bestimmung der Mikrogefäßdichte aus Knochenmarkbiopsien ersetzen.

Hinsichtlich der Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper mit der d-MRT bei MM-Patienten belegen die durchgeführten Messungen signifikant höhere Amplituden von Lendenwirbelkörpern, die in Verlaufsuntersuchungen eine Fraktur aufwiesen (33,1 a.u. $\pm 8,2$) im Vergleich zu den im Verlauf nicht frakturierten Lendenwirbelkörpern (16,7 a.u. $\pm 4,2$). Anhand der Amplitude konnte in allen Fällen der Untersuchungsserie eine Fraktur fehlerfrei vorhergesagt werden. Die d-MRT hat demnach prognostische Wertigkeit in Hinblick auf die Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper bei Myelompatienten. Damit wäre das dynamische Verfahren den konventionellen MRT-Sequenzen in dieser klinisch hochrelevanten Fragestellung überlegen.

9. Literaturverzeichnis

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186
2. Breier G, Damert A, Plate KH, Risau W. Angiogenesis in embryos and ischemic diseases. *Thromb Haemost* 1997; 78: 678-683
3. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-1763
4. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085
5. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31
6. Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64: 971-978
7. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8
8. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147: 9-19
9. Axelsson K, Ljung BM, Moore DH, Thor AD, Chew KL, Edgerton SM, Smith HS, Mayall BH. Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 997-1008
10. Jain RK. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res* 1988; 48: 2641-2658
11. Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Irularo M, Ria R, Albini A, Bussolino F, Dammacco F. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 3064-3073
12. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *Eur Radiol* 1998; 8: 1327-1334
13. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 471-483
14. Machann J, Pereira PL, Einsele H, Kanz L, Claussen CD, Schick F. MR-Charakterisierung der Zusammensetzung hämatopoetischen Knochenmarks. Befunde bei generalisierten Neoplasien und Monitoring der Therapie. *Radiologe* 2000; 40:

700-709

15. Vahlensieck M, Schmidt HM. Normales Knochenmark und seine Variationen in der MRT. *Radiologe* 2000; 40: 688-693
16. Dawson KL, Moore SG, Rowland JM. Age-related marrow changes in the pelvis: MR and anatomic findings. *Radiology* 1992; 183: 47-51
17. Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in the appearance at MR imaging. *Radiology* 1990; 175: 219-223
18. Pal C, Tasker A, Osterle SJ, Watson M. Heterogenous signal in bone marrow on MRI of children`s feet: a normal finding? *Skeletal Radiol* 1999; 28: 274-278
19. Doms GC, Fisher MR, Hricak H, Richardson M, Crooks LE, Genant HK. Bone marrow imaging: Magnetic resonance studies related to age and sex. *Radiology* 1985; 155: 429-432
20. Sebag GH, Dubois J, Tabet M, Bonato A, Lallemand D. Pediatric spinal bone marrow: assessment of normal age-related changes in the MRI appearance. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 515-518
21. Vogler JB, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988; 168: 679-693
22. Scherer A, Engelbrecht V, Neises G, May P, Balsam A, Spiekerkötter U, Wendel U, Mödder U. MR Imaging of Bone Marrow in Glycogen Storage Disease Type IB in Children and Young Adults. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 421-425
23. Engelbrecht V, Scherer A, Bruder M, Körholz D, Mödder U. Kernspintomographie von aseptischen Osteonekrosen bei Kindern und Jugendlichen mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 336-341
24. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Ferrant A, Maldague B, Malghem J. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol* 1998; 8: 1335-1344
25. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. *Eur Radiol* 2000; 10: 224-229
26. Scherer A, Engelbrecht V, Krauth KA, Bernbeck B, Reinwand U, Willers R, Göbel U, Mödder U. MRI follow-up study of aseptic osteonecrosis (AON) in children treated with chemotherapy for malignant diseases. *Klin Pädiatr* 2001; 212: 1-7
27. Scherer A, Engelbrecht V, Bernbeck B, May PH., Willers R, Göbel U, Mödder U. MRI evaluation of Aseptic Osteonecrosis in children over the course of Hyperbaric Oxygen (HBO) therapy. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 792-796
28. Scherer A, Engelbrecht V, May P, Neises G, Wendel U, Mödder U. Signal changes

- of bone marrow in MRI under long-term treatment with granulocyte colony-stimulating factors. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: 121-125
29. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, Niederau C, Häussinger D, Mödder U. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001; 27: 317-325
30. Harwighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, Weikel W, Brix G, Zuna I, Schönberg SO, Essig M, Vaupel P, Kaick G van. Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvesse density with correlation to lymphatic involvement. *Cancer Res* 1997; 57: 4777-4786
31. Harwighorst H, Libicher M, Knopp MV, Moehler T, Kauffmann GW, Kaick G van. Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 286-294
32. DeVries A, Griebel J, Judmaier W, Kremser C, Rieger M, Gneiting T, Lukas P. Mittels dynamischer Magnetresonanztomographie erhaltene Perfusionsindexwerte beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 567-572
33. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Poll LW, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas M, Mödder U. Dynamische MRT der Lendenwirbelsäule zur Beurteilung der Mikrozirkulation unter anti-angiogenetischer Therapie bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 164-169
34. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Willers R, Engelbrecht V, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas M, Mödder U. Dynamische kontrastverstärkte MRT zur Beurteilung der Knochenmarks-mikrozirkulation bei malignen hämatologischen Erkrankungen vor und während einer Thalidomidtherapie. *Radiologe* 2002; 42: 222-230
35. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Willers R, Engelbrecht V, Haas M, Mödder U. Contrast-enhanced dynamic MR imaging for the evaluation of antiangiogenic thalidomid-therapy in multiple myelom, myelofibrosis and myelodysplastic syndromes. Manuskript im Druck *Br J Radiol*
36. Knopp MV, Hoffmann U, Brix G, Harwighorst H, Junkermann HJ, van Kaick G. Fast MRI contrast medium dynamics for characterization of tumors. Experiences with functional MR-mammography. *Radiologe* 1995; 35: 964-972

37. Bremer C, Bogdanov AA, Weissleder R. Bildgebung von Angiogenese. *Radiologe* 2001; 41: 138-145
38. Moehler TM, Hawighorst H, Neben K, Egerer G, Benner A, Hillgass J, Max R, Ho AD, Goldschmidt H, Kaick G van. Funktionelle Magnetresonanztomographie in Diagnostik und Therapiemonitoring beim Multiplen Myelom. *Radiologe* 2000; 40: 723-730
39. Scherer A, Strupp C, Engelbrecht V, Wittsack HJ, Poll LW, Cohnen M, Saleh A, Haas R, Mödder U. Dynamic MRI of the lumbar spine in myelodysplastic syndromes during therapy with thalidomide. *Eur Radiol* 2002; 10: S 822
40. Scherer A, Wittsack HJ, Strupp C, Engelbrecht V, Schweiger B, Rado Y, Haas R, Mödder U. Dynamische kontrastverstärkte MRT der Lendenwirbelsäule bei Myelodysplastischen Syndromen: Beurteilung der Mikrozirkulation unter anti-angiogenetischer Therapie. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: S 192
41. Jain RK. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res* 1988; 48: 2641-2658
42. Li VW, Folkerth RD, Watanabe H, Yu C, Rupnick M, Barnes P, Scott RM, Black PM, Sallan SE, Folkman J. Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumors. *Lancet* 1994; 344: 82-86
43. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674
44. Hulka CA, Smith BL, Sgori DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP, Campell T, Kopans DB, Brady TJ, Weisskopf RM. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging. *Radiology* 1995; 197: 33-38
45. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S, Ohno S. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996; 200: 639-649
46. Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G, Di Paola R, Blery M. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Invest Radiol* 1994; 29: 1043-1049
47. Daldrup H, Shames DM, Wendland M, Okuhata Y, Link TM, Rosenau W, Lu Y, Brasch RC. Correlation of dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic tumor grade: comparison of macromolecular and smallmolecular contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 941-949
48. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial

- growth factor and its receptor in hematopoietic malignancies. *Cancer Res* 1999; 59: 728-730
49. Munshi N, Wilson CS, Penn J, Epstein S, Singhal A, Hough R, Sanderson R, Desikan R, Siegel D, Metha B, Barlogie B. Angiogenesis in newly diagnosed multiple myeloma: poor prognosis with increased microvessel density in bone marrow biopsies. *Blood* 1998; 92/S1: 98a
50. Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA, Greipp RP. Bone marrow angiogenesis in patients achieving complete response after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 1999; 13: 469-472
51. Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Irularo M, Ria R, Albini A, Bussolino F, Dammacco F. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 3064-3073
52. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR-imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 621-629
53. Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, Dijke K van, Bruggen N van, Mann J, Ostrowitzki S, Melnyk O. Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 68-77
54. Brix G, Schreiber W; Hoffmann U, Gückel F, Hawighorst H, Knopp MV. Methodische Ansätze zur quantitativen Beurteilung der Mikrozirkulation im Gewebe mit der dynamischen Magnetresonanztomographie. *Radiologe* 1997; 37: 470-480
55. Moehler TM, Hawighorst H, Neben K, Egerer G, Hillengass J, Max R, Brenner A, Ho AD, van Kaick G, Goldschmidt H. Bone marrow microcirculation analysis in multiple myeloma by contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *Int J Cancer* 2001; 93:862-868
56. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Willers R, Engelbrecht V, Haas M, Mödder U. Dynamic contrast-enhanced MRI for the assessment of vertebral fracture risk in patients with multiple myeloma. Manuskript im Druck bei *Oncology*
57. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Willers R, Engelbrecht V, Haas M, Mödder U. Ermöglicht die dynamische kontrastverstärkte MRT die Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper beim Multiplen Myelom. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 98-103
58. Scherer A, Engelbrecht V, Poll LW, Wittsack HJ, Saleh A, Cohnen M, Haas R, Mödder U. Vertebral fractures in multiple myeloma – does dynamic contrast-

- enhanced MRI enable detection of vertebrae that will collapse?. *Eur Radiol* 2002; Suppl.1, Vol 12: 442
59. Roberts HC, Roberts TPL, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 891-899
60. Cha S, Knopp EA, Johnson Glyn, Litt A, Glass J, Gruber ML, Lu S, Zagzag D. Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 881-890
61. Harwighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, Weikel W, Brix G, Zuna I, Schönberg SO, Essig M, Vaupel P, Kaick G van. Uterine cervical carcinoma: comparison of standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for assesment of tumor angiogenesis and Patient survival. *Cancer Res* 1998; 58: 3598-3602
62. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Boerner D, Willers R, Scherer A, Niederau C, Häussinger D, Mödder U. Morbus Gaucher: Analyse der Knochenmarkveränderungen in der MRT während Enzymersatztherapie. *Fortschr Röntgenstr* 2001, 172: 414-418
63. Bernbeck B, Krauth KA, Scherer A, Engelbrecht V, Göbel U. Aseptic Osteonecrosis in a Child with Neuroblastoma healed by Hyperbaric Oxygen Therapy. *Med Pediatr Oncol* 2002; 34:1-2
64. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Cohnen M, Scherer A, Saleh A, Mödder U. Extraosseous extension of skeletal Gaucher disease. *Eur Radiol* 2002; Suppl. 1, Vol 1: S 446
65. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Scherer A, Häussinger D, Sarbia M, Loxtermann E; Niederau C, Mödder U. Pseudotumors in Gaucher disease. Manuskript im Druck bei *Gaucher Clin Perspect*
66. Scherer A, Bernbeck B, Gröger M, Engelbrecht V, Mödder U. Verlaufsbeurteilung aseptischer Knochennekrosen im MRT unter hyperbarer Sauerstofftherapie. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: S 74
67. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Cohnen M, Scherer A, Saleh A, Mödder U. Evaluation of bone marrow response in Gaucher disease type I during enzyme replacement therapy using MRI. *Eur Radiol* 2002; Suppl. 1, Vol 12: S 211
68. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of bone marrow in

- hematologic malignancies. *Blood* 1997; 90: 2127-2147
69. Amano Y, Onda M, Amano M, Kumazaki T. Magnetic resonance imaging of myelofibrosis. STIR and gadolinium-enhanced MR images. *Clin Imaging* 1997; 21: 264-268
70. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, Alexanian R. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251
71. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, Leeds LE, Libshitz HI. Multiple Myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology* 1994; 193: 441-446
72. Shellock FG, Morris E, Deutsch AL, Mink JH, Kerr R, Boden SD. Hematopoietic bone marrow hyperplasia: high prevalence on MR images of the knee in asymptomatic marathon runners. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 355-338
73. Deutsch AL, Mink JH, Rosenfelt FP, Waxman AD. Incidental detection of hematopoietic hyperplasia on routine knee MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152; 333-336
74. Poulton TB, Murphy WD, Duerk JL, Chapek CC, Feiglin DH. Bone marrow reconversion in adults who are smokers. MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161; 1217-1221
75. Scherer A, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Schwarz S, May P, Poll LW, Koch JA, Wendel U, Mödder U. Proton MR Spectroscopy of the Lumbar Spine in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ib. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 757-762
76. Scherer A, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Schwarz M, Balsam A, Wendel U, Mödder U. MR-Spektroskopie zur Beurteilung der Knochenmarkstimulation unter Therapie mit G-CSF. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: S 90
77. Schick F, Einsele H, Kost R, Duda S, Jung WI, Lutz O, Claussen CD. Hematopoietic reconstitution after bone marrow transplantation: assessment with MR imaging and H-1 localized spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 71-78
78. Amano Y, Kumazaki T. Proton MR imaging and spectroscopy evaluation of aplastic anemia: three bone marrow patterns. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 286-292
79. Ballon D, Jakubowski A, Gabrilove J, Graham MC, Zakowski M, Sheridan C, Koutcher JA. In vivo measurements of bone marrow cellularity using volume-localized proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1991; 19; 85-95
80. Balaban RS, Clecker TL. Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1992; 8; 116-137

81. Schick F, Pereira PL, Einsele H, Forster J, Machann J, Duda SH, Claussen CD. The role of magnetization transfer in bone marrow for the monitoring of cytotoxic treatment. *MAGMA* 1999; 8: 187
82. Baur A, Stäbler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, Deimling M. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207: 349-356
83. Herneth AM, Naude J, Philipp M, Beichel R, Trattnig S, Imhof H. Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT in der Beurteilung von Knochenmarkveränderungen bei Wirbelkörpermetastasen. *Radiologe* 2000; 40: 731-736
84. Scherer A, Engelbrecht V, May P, Neises G, Wendel U, Mödder U. MRI appearance of bone marrow under long-term treatment with granulocyte colony-stimulating factors. *Eur Radiol* 2001; 10: S 822
85. Baur A. Diagnostik des Plasmocytoms mit der MRT. *Radiologe* 2000; 40: 716-722
86. Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Reiser M. Infiltrationsmuster des Plasmocytoms in der Magnetresonanztomographie. *Fortschr Röntgenstr* 1996; 164: 457-463
87. Avrahami E, Tadmor R, Kaplinsky N. The role of T2-weighted gradient echo in MRI demonstration of spinal multiple myeloma. *Spine* 1993; 18: 1812-1815
88. Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser M. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MRI of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *Am J Radiol* 1996; 167: 1029-1036
89. Carlson K, Äström G, Nyman R, Ahlström H, Simonsson B. MRI of multiple myeloma in tumor mass measurement at diagnosis and during treatment. *Acta Radiol* 1995; 36: 9-14
90. Baur A, Stäbler A, Steinborn M, Schnarkowski P, Pistisch S, Lamerz R, Bartl R, Reiser M. MRT beim Plasmocytom: Wertigkeit verschiedener Sequenzen bei diffuser und fokaler Infiltrationsform. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 168: 323-329
91. Lecouvet F, Vande Berg BC, Michaux L, Malghem J, Maldague BE, Jamart J, Ferrant A, Michaux JL. Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MRI. *Radiology* 1998; 209: 653-660
92. Depaoli L, Davini O, Foggetti MD, Ficara F, Priotto C, Cirillo R, Resegotti L. Evaluation of bone marrow cellularity by magnetic resonance imaging in patients with myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 1992; 49: 105-107

93. Lewis S, Wainscoat JS, Moore NR, Golding SJ. Magnetic resonance imaging in myelodysplastic syndromes. *Br J Radiol* 1995; 68: 121-127
94. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-199
95. Takagi S, Tanaka O, Miura Y. Magnetic resonance imaging of the femoral marrow in patients with myelodysplastic syndromes or leukemia. *Blood* 1995; 86: 316-322
96. Argiris A, Maris T, Papavasiliou G, Gouliamos A, Papavasiliou C. Radiotherapy effects on vertebral bone marrow: easily recognizable changes in T2 relaxation times. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 633-638
97. Yankelevitz DF, Henschke CI, Knapp PH, Nisce L, Yi Y, Cahill P. Effect of radiation therapy on thoracic and lumbar bone marrow: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 87-92
98. Fletcher BD. Effects of pediatric cancer therapy on the musculoskeletal system. *Pediatr Radiol* 1997; 27:623-636
99. Brasch RC, Websey E, Gooding A, Koerper A. Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating thalassemia major. *Radiology* 1984; 150: 767-771
100. Kaplan KR, Mitchell DG, Steiner RM, Murphy S, Vinitzi S, Rao VM, Burk L, Rifkin MD. Polycythemia vera and myelofibrosis: correlation of MR imaging, clinical and laboratory findings. *Radiology* 1992; 183: 329-334
101. Negendak W, Weissmann D, Bey TM, de Planque MM, Karanes C, Smith MR, Ratanatharathorn V, Bishop CR, Al-Katib AM, Sensenbrenner LL. Evidence for clonal disease by magnetic resonance imaging in patients with hypoplastic marrow disorders. *Blood* 1991; 78: 2872-2879
102. Link TM, Heppe A. Magnetresonanztomographie: Pulssequenzen. In: Link TM, Heppe A (Hrsg.). *Physikalische und technische Grundlagen der Radiologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1998: 188-195
103. Nitz WR. Grundlegende Prinzipien der MR-Bildgebung. In: Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA (Hrsg.). *Klinische MR-Bildgebung*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2000: 1-41
104. Hammerstingl RM, Schwarz W, Hochmuth K, Staib-Sebler E, Lorenz M, Vogl TJ. Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen: Positive versus negative Kontrastmittel. *Radiologe* 2001; 41: 24-39

105. Leander P. Liver-specific contrast agents. *Adv X-Ray Contrast* 1997; 4: 2-15
106. Gadian DG, Payne JA, Bryant DJ, Young IR, Carr DH, Bydder GM. Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MR imaging – theoretical projections and practical observations. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9: 242-251
107. Strich G, Hagan PL, Gerber KH, Slutsky RA. Tissue distribution and magnetic resonance lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985; 154: 723-726
108. Bogdanov AA, Lewin M, Weissleder R. Approaches and agents for imaging the vascular system. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 37: 279-293
109. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesby GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 619-624
110. Scherer A, Nawatny J, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Strupp C, Haas M, Mödler U. Dynamische kontrastverstärkte MRT der Lendenwirbelsäule: Wie hoch ist die Ergebnisvarianz von Perfusionsparametern aus „Region-of-interest“-Messungen ?. Manuskript im Druck bei *Fortschr Röntgenstr*
111. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-854
112. Lenz W. A short history of the thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38: 203-215
113. Seifert R, Zhao B, Christ B. Cytokinetic studies on the aortic endothelium and limb bud vascularization in avian embryos. *Anat Embryol* 1992; 186: 601-610
114. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703
115. Sundkotter C, Roth J, Sorg C. Immunohistochemical detection of bFGF and TNF-alpha in the course of inflammatory angiogenesis in the mouse cornea. *Am J Pathol* 1990; 137: 511-515
116. Frater-Schroder M, Risau W, Hallmann R. Tumor necrosis factor type alpha, a potential inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5277-5281
117. Olsen KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. Thalidomide (N-phthaloylglutamimide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Ther*

- 1965; 6: 292-297
118. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations. *BioDrugs* 2001; 15: 163-172
119. Trapnell CB. Clinical pharmacology of thalidomide. *AIDS Clin Care* 1998; 10: 3-8
120. Singhal S, Metha J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeldis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571
121. Sezer O, Niemöller K, Eucker J, Jakob C, Kaufmann O, Zavrski I, Dietel M, Possinger K. Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2000; 79: 574-577
122. Pruneri G, Bertolini F, Soligo D, Carboni N, Ferrucci PF, Buffa R, Lambertenghi-Delilieri G, Pezzella F. Angiogenesis in myelodysplastic syndromes. *Br J Cancer* 1999; 81: 1398-1401
123. Sezer O, Niemöller K, Kaufmann O, Eucker J, Jakob C, Zavrski I, Possinger K. Decrease of bone marrow angiogenesis in myeloma patients achieving a remission after chemotherapy. *Eur J Hematol* 2001; 66: 238-244
124. Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Reiser M. Infiltrationsmuster des Plasmocytoms in der Magnetresonanztomographie. *Fortschr Röntgenstr* 1996; 164: 457-463
125. Hosten von N, Neumann K, Zwicker C, Schubeus P, Kirsch A, Huhn D, Felix R. Diffuse Demineralisation der Lendenwirbelsäule. Magnetresonanztomographische Untersuchungen bei Osteoporose und Plasmozytom. *Fortschr Röntgenstr* 1993; 159: 264-268
126. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, Michaux L, Laterre E, Michaux JL, Ferrant A, Malghem J. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR Imaging. *Radiology* 1997; 204: 195-199
127. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Michaux JL, Lehmann F, Maldague BE, Jamart J, Ferrant A, Vande Berg BC. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology* 1997; 204: 201-205
128. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Jamart J, Maldague BE, Malghem J. Development of vertebral fractures in patients with multiple myeloma: Does MRI enable recognition of vertebrae that will collapse. *J Comp Assist Tomogr* 1998; 22: 430-436

129. Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JEO, Cafferty M, Vallejo A. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery* 1991; 29: 645-650
130. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Haas R, Mödler U. Detektion frakturgefährdeter Wirbelkörper bei Myelompatienten: Erste Ergebnisse mit der dynamischen kontrastverstärkten MRT. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: S 91
131. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, du Randt M, Kaspar C, Goldberg C, Loew J, Dar S, Gezer S, Venugopal P, Zeldis J. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98:958-965
132. Demmler K, Otte P, Bartl R, Burkhardt R, Frisch B, Jahn A. Osteopenia, marrow atrophy and capillary circulation. Comparative studies of human iliac crest and 1st lumbar vertebra. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1983; 121: 223-227
133. Müller-Schimpfle M, Noack F, Oetting G, Haug G, Kienzler D, Geppert M, Dietz K, Claussen CD. Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 894-900
134. Mäurer J, Hellwig A, Matthaei D, Carduck HP. Erste klinische Erfahrungen mit einer dynamischen FLASH-2D-Sequenz bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich. *Fortschr Röntgenstr* 1993; 158:451-455
135. Harwichorst H, Schaeffer U, Knapstein PG, Knopp MV, Weikel W, Schönberg SO, Essig M, van Kaick G. Erfassung angiogeneabhängiger Parameter mittels funktioneller MRT: Korrelation mit der Histomorphologie sowie Abklärung der klinischen Relevanz als Prognosefaktor am Beispiel des Zervixkarzinomes. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 169: 499-504
136. Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation of osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47: 21-30
137. Bataille R, Chappard D, Klein B. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 285-295

10. Danksagung

Ich möchte meinen Eltern für ihre Unterstützung danken und für alles, was sie mir ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer Herrn Prof. Dr. U. Mödder, der mich kontinuierlich, aufrichtig und wohlwollend gefördert hat. Er hat zu meinem klinischen und wissenschaftlichen Werdegang den wesentlichen Beitrag geleistet. Dafür möchte ich ihm besonders danken.

Darüberhinaus möchte ich Herrn Prof. Dr. R. Haas für sein Vertrauen und die vorbehaltlose und stetige Förderung dieses Projektes danken. Auch den Mitarbeitern seiner Klinik möchte ich für die hervorragende Zusammenarbeit danken, dabei nenne ich stellvertretend Frau Dr. C. Strupp.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. E. Gabbert und den Mitarbeitern seines Instituts für die Anfertigung und freundliche Überlassung der in dieser Arbeit gezeigten histologischen Schnittpräparate.

Herrn Dr. H.-J. Wittsack und Herrn Dr. R. Willers danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und kompetente Unterstützung insbesondere bei dem technischen Teil dieser Arbeit. Herrn Priv. Doz. Dr. V. Engelbrecht danke ich für die intensive Zusammenarbeit bei zahlreichen klinischen Studien sowie seine Unterstützung meiner beruflichen Ausbildung.

Ausdrücklich möchte ich mich bei den Medizinisch Technischen Assistentinnen der Abteilung für Diagnostische Radiologie für die Mitarbeit und das Verständnis wissenschaftlicher Studien bedanken. Ohne ihre Mithilfe hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Düsseldorf, im April 2002

Axel Jens Scherer

Lebenslauf

Name: Dr. med. Axel Jens Scherer

Geburtsdatum/ -ort: 21.10.70 / Hanau am Main

Familienstand: ledig

Private Anschrift: Fuhlrottweg 18; 40591 Düsseldorf

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung: Allgemeine Hochschulreife 1989, Hohe Landesschule in Hanau am Main

Ersatzdienst: Juni 1989 bis März 1990, Caritasverband Aschaffenburg

Studium: Humanmedizin, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, 12 Semester
Mai 1996, Ärztliche Prüfung, Johann Wolfgang Goethe Universität

Dissertation: Juni 1996 am Zentrum für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Johann Wolfgang Goethe-Universität/Frankfurt am Main, Thema: Frequenzspezifische Hirnstammaudiometrie (Notched-Noise-BERA) – Eine Validitätsstudie
Note: magna cum laude

Approbation als Arzt: Erteilung der Berechtigung zur Ausübung des ärztlichen Berufs im März 1998 durch das Hessische Landesprüfungsamt für Heilberufe

Berufsausbildung: 9/96-2/98 Arzt im Praktikum am Institut für Diagnostische Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Mödder) der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
3/98-5/99 Wissenschaftlicher Angestellter / Assistenzarzt am Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
5/99-6/00 Assistenzarzt in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. G. Lenard) der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
seit 6/00 Wissenschaftlicher Angestellter / Assistenzarzt am Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Facharztprüfung: 31.10.01 Anerkennung als Facharzt für Diagnostische Radiologie durch die Ärztekammer Nordrhein