

Carlo Amato

Dr. sc. hum.

## **Novel Contrast Agents in Photon-Counting Computed Tomography**

Fach/Einrichtung: Medical Physics / Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Marc Kachelrieß

Aktuell werden zwei Neuerungen für klinische CT-Anwendungen untersucht: Kontrastmittel auf Basis von Nanopartikeln und photonenzählenden (PC)-Detektoren.

Mit Hilfe von Nanopartikeln lässt sich ein stark absorbierendes Element dicht verpacken und es kann eine synthetisch hergestellte Beschichtung auf die Nanopartikel aufgebracht werden, um maßgeschneiderte Kontrastmittel zu erzeugen und die Biokompatibilität des eingeschlossenen Elements zu gewährleisten. Dies ist insbesondere für klinische Anwendungen von Interesse, da derzeit nur Kontrastmittel auf Basis von Jod für die intravenöse Injektionen in der klinischen CT-Bildgebung zugelassen sind. Die physikalischen Eigenschaften von Elementen mit hoher Kernladungszahl, welche schwerer als Jod sind, könnten allerdings Vorteile bringen.

Die ursprünglich am CERN zum Teilchen-Tracking entwickelten PC-Detektoren werden für CT-Anwendungen untersucht. Ganzkörper-PC-Scanner sind bereits kommerziell erhältlich. Es wurde bereits nachgewiesen, dass PC-Detektoren hinsichtlich Bildrauschen, räumlicher Auflösung und Jodquantifizierung eine bessere Leistung als herkömmliche energieintegrierende (EI)-Detektoren bieten. Eines der Hauptmerkmale des PC-Detektors ist die Möglichkeit, Spektraldaten dank mehrerer einstellbarer Energieschwellen zu erfassen. Dieses Merkmal kann in Kombination mit Materialien mit hohem  $Z$  verwendet werden, die eine K-Absorptionskante im untersuchten Energieintervall aufweisen, um Bilder zu erzeugen, welche nur einzelne Materialien zeigen (Materialzerlegung).

In dieser Arbeit wurde das Potenzial von schweren Elementen für neuartige nicht auf Jod basierende Kontrastmittel in Kombination mit der neuartigen PC-CT-Technologie untersucht. Das Thema wurde sowohl auf präklinischer als auch auf klinischer Ebene bearbeitet.

In der präklinischen Bildgebung sind Kontrastmittel auf Basis schwererer Elemente als Jod bereits kommerziell erhältlich und werden ständig neu entwickelt. In diesem Rahmen wurde hier erstmals ein neuartiges Kontrastmittel auf Wismutbasis *in-vivo* getestet. Dazu wurde eigens für diese Anwendung eine mit einem PC-Detektor ausgestattete Versuchsgantry aufgebaut. Die Gantry-Geometrie wurde so modelliert, dass sie die Anforderungen eines Micro-CT-Scanners erfüllt. Das Wismut-Kontrastmittel wurde in vier gesunde schwarze Mäuse injiziert, die dann in regelmäßigen Zeitabständen gescannt wurden, um die metabolische Verteilung des Agents als Funktion der Zeit zu quantifizieren. Die Ergebnisse zeigten, dass das Wismut-Kontrastmittel direkt nach der Injektion eine Kontrastverstärkung von 1200 HU im Gefäßsystem liefert. Anschließend wird es mit einer Halbwertszeit von ca. 250 Minuten langsam aus dem System ausgeschieden und reichert sich in Leber und Milz an. Interessanterweise reichert sich der Wirkstoff auch langsam in der Darmwand an und liefert

5h nach der Injektion etwa 530 HU Kontrastverstärkung. Dieses spezifische Verhalten ist wahrscheinlich auf eine auf die Nanopartikel aufgebraute synthetische Beschichtung zurückzuführen, die Eigentum des Herstellers ist. Meines Wissens ist kein anderes Beispiel für CT-Kontrastmittel in der Literatur bekannt, welches sich in den Darmwänden anreichert. Daraus ergeben sich viele potenzielle Anwendungen in der diagnostischen Bildgebung des Abdomens mit Wismut-Kontrastmitteln, wie Bildgebung zur Erkennung von Polypen und Darmischämie oder die Bildgebung von Dickdarmkrebs. Im Vergleich zu einem jodbasierten Nanopartikel-Kontrastmittel bietet das wismutbasierte bei gleicher Konzentration etwa 80 % mehr Kontrast als Jod und hat eine mehr als doppelt so lange biologische Halbwertszeit. Darüber hinaus wurde hier ein Protokoll für die Multikontrastbildgebung vorgeschlagen und *in-vivo* an einer Maus getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass das neuartige Wismut-Kontrastmittel in Kombination mit dem Exitron Myoc (jodbasiert) zur simultanen Bildgebung des Myokardiums, des braunen Fettgewebes und der Gefäße eingesetzt werden kann.

Im klinischen Szenario wurde das Potenzial von schweren Elementen für die kontrastverstärkte PC-CT in einer Vielzahl von Szenarien sowohl mit Phantommessungen als auch mit Simulationen gründlich untersucht. Für jedes Element wurde das Kontrast-Rausch-Verhältnis bei Einheitskonzentration und bei Einheitsdosis (CNRCD) mit dem Goldstandard Jod für verschiedene Patientengrößen (Säuglinge, Erwachsene und Adipositas), Röhrenspannungen (von 70 bis 150 kV), Filtereinstellungen (mit und ohne 0.4 mm Sn-Filter) und Energieschwellen verglichen. Von den untersuchten Elementen lieferte Gadolinium in den meisten Szenarien die höchste Kontrastverstärkung. Im Vergleich zu Jod führte die Verwendung von Gadolinium zu Dosisreduktionen von bis zu 50 % bei erwachsenen und adipösen Patienten und bis zu 30 % bei Säuglingen in Kombination mit einem 0.4 mm Sn-Filter. Da Gadolinium bereits als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie verwendet wird, sollte seine Umsetzung als CT-Kontrastmittel im Vergleich zu anderen schweren Elementen einfacher sein. Weitere Dosisreduktionen können durch die Verwendung von zwei optimal kombinierten Bin-Bildern erreicht werden. Die Eignung zur Materialdekomposition der schweren Elemente wurde anhand der Messungen des Erwachsenen-Leberphantoms mit zwei Energieniveaus und einer Röhrenspannung von 120 kV quantifiziert. Die Ergebnisse bestätigten erneut, dass Gadolinium alle anderen untersuchten schweren Elemente übertrifft, aber Gadolinium-Bilder zeigten Beiträge anderer im Phantom enthaltener Materialien, insbesondere Knochen. Für andere Elemente mit einer K-Kante bei höheren Energien, wie Wolfram und Wismut, war die CNRCD der Materialdekomposition bis zu viermal niedriger als für Gadolinium, aber es waren keine unerwünschten Beiträge anderer Materialien in der Materialzerlegung vorhanden. Dies ist insbesondere für Anwendungen wie die Erkennung von verkalkten Plaques von Interesse, bei denen es wichtig ist, zwischen dem kontrastverstärkten Volumen der Gefäße und den stark abschwächenden Plaques zu unterscheiden.