

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Klinische Radiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel

**Kontrastmittelgestützte  
Magnetresonanzangiographie mit Eisenoxidpartikeln  
Einfluss von Dosis und Partikelgröße**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

zur

**Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

vorgelegt von

**Lars Matuszewski  
aus Recklinghausen**

**2004**



Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Klinische Radiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel

**Kontrastmittelgestützte  
Magnetresonanzangiographie mit Eisenoxidpartikeln  
Einfluss von Dosis und Partikelgröße**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

zur

**Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

vorgelegt von

**Lars Matuszewski  
aus Recklinghausen**

**2004**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Reimer

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
**Institut für Klinische Radiologie**  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel  
Koreferent: Prof. Dr. med. Peter Reimer

## **Zusammenfassung**

### **Kontrastmittelgestützte Magnetresonanzangiographie mit Eisenoxidpartikeln Einfluss von Dosis und Partikelgröße**

Lars Matuszewski

Ergebnisse einer Phase-III-Studie an 20 Patienten mit bekannten fokalen Leberläsionen, einer Phantomstudie und einer tierexperimentellen Studie an 52 New Zealand Kaninchen.

Das neue superparamagnetische Kontrastmittel (KM) Resovist® (SH U 555 A) ist auf Grund seines ausgeprägten  $T_2$ -Effektes bei Anwendung  $T_2$ -gewichteter Sequenzen in der Magnetresonanztomographie (MRT) bislang für die Leberdiagnostik zugelassen. In der Leber-MRT zeigt Resovist® niedrig dosiert bei Anwendung von  $T_1$ -gewichteten Sequenzen ein positives und bei höheren Konzentrationen ein negatives Signalverhalten.

Im Rahmen der Patientenstudie sollte die prinzipielle Machbarkeit einer Resovist®-gestützten Magnetresonanzangiographie (MRA) überprüft werden. Hierbei konnte zwar ein Anstieg der intravasalen Signalintensität (SI) in den abdominalen Gefäßen nachgewiesen werden, jedoch keine ausreichend nutzbare Verlängerung der Bluthalbwertszeit (BHWZ).

Auf Grund der Erkenntnis, dass eine Reduktion des hydrodynamischen Durchmessers von Eisenoxidpartikeln sowohl zu einer Verstärkung des  $T_1$ -Effektes als auch zu einer Verlängerung der BHWZ führt, wurden in dieser Studie neben SH U 555 A (mittlerer hydrodynamischer Durchmesser: 65 nm) auch drei Derivate mit kleineren hydrodynamischen Durchmessern (Fraktion L: 46 nm, Fraktion M: 33 nm und Fraktion S: 21 nm) für die KM-gestützte MRA getestet. Als Referenzsubstanz diente das seit langem in der klinischen Routine verwendete gadoliniumhaltige KM Magnevist®.

Ziel der ex- und in-vivo Untersuchungen war neben der Beurteilung des nutzbaren  $T_1$ -Effektes für die Bildgebungsqualität die Optimierung der angewendeten MR-Sequenzen und eine Dosis- und Partikelgrößenfindung für eine KM-gestützte MRA im First-Pass und im Steady-State.

Im Phantommodell wurde anhand Verdünnungsreihen untersucht, bei welchem hydrodynamischen Partikeldurchmesser, bei welcher Konzentration und bei welchen Sequenzparametern sich der  $T_1$ -Effekt der verschiedenen KM am besten diagnostisch nutzen lassen könnte.

Bei stark  $T_1$ -gewichteten Messungen konnte ein signifikanter Signalanstieg mit abnehmendem hydrodynamischen Durchmesser und niedriger KM-Dosierung festgestellt werden. Hingegen wurde ein Signalabfall mit zunehmendem hydrodynamischen Partikeldurchmesser, ansteigender  $T_2$ -Wichtung und KM-Dosis beobachtet.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte in-vivo der Einfluss von hydrodynamischen Partikeldurchmesser und KM-Dosis auf das Signalverhalten für die  $T_1$ -gewichtete MRA im Rahmen der Tierstudie (Aktenzeichen 23.0835.1.0 (67/96), 10.12.1996) ermittelt werden. Region-of-Interest-Messungen in arteriellen und venösen Gefäßen zeigten mit abnehmendem hydrodynamischen Durchmesser und zunehmender KM-Dosis von 10 bis 40  $\mu\text{mol Fe/kg}$  Körpergewicht (KG) sowohl eine Verstärkung der SI als auch eine verlängerte intravasale Verweildauer der einzelnen KM. Bei einer Dosis von 40  $\mu\text{mol Fe/kg}$  KG bewies die Fraktion S einen vergleichbar guten First-Pass-Effekt wie Magnevist® und erzielte neben der stärksten SI-Erhöhung auch die längste intravasale Verweildauer. Dadurch konnten aussagekräftige Angiographien bis über 25 Minuten nach KM-Applikation angefertigt werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass bei Anwendung von stark  $T_1$ -gewichteten Sequenzen die Fraktion S den für die MRA am besten diagnostisch nutzbaren  $T_1$ -Effekt aufweist. Ein Einsatz in der KM-gestützten MRA könnte auf Grund des verlängerten Blutpool-Effektes die Anfertigung von hochauflösenden MRA's unter Steady-State Bedingungen und somit auch die Untersuchung mehrerer Körperregionen innerhalb einer Untersuchung ermöglichen.

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1.	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	1
1.2.	Paramagnetische Kontrastmittel	3
1.3.	Superparamagnetische Kontrastmittel	4
1.4.	SH U 555 A und drei Derivate mit kleineren hydrodynamischen Durchmessern	5
1.5.	Zielsetzung dieser Arbeit	6
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	
2.1.	Kontrastmittel	
2.1.1.	Gadolinium-DTPA (Magnevist®)	7
2.1.2.	SH U 555 A (Resovist®)	7
2.2.	Relaxivitätsmessungen	8
2.3.	Patientenstudie	
2.3.1.	Patientenkollektiv	8
2.3.2.	Kontrastmittelapplikation	9
2.3.3.	Magnetresonanzangiographie: Messungen und Sequenz	9
2.4.	Phantomstudie	
2.4.1.	Modellaufbau	10
2.4.2.	Verdünnungsreihen	11
2.4.3.	Magnetresonanztomographie-Messungen	11
2.4.4.	Magnetresonanztomographie-Sequenzen	11

2.5.	Tierexperimentelle Studie	
2.5.1.	Tierkollektiv	14
2.5.2.	Tierhaltung und Überwachung	14
2.5.3.	Anästhesie	15
2.5.4.	Kontrastmittelapplikation	15
2.5.5.	Magnetresonanzangiographie: Messungen und Sequenz	16
2.6.	Datenerfassung	
2.6.1.	Qualitative Auswertung	17
2.6.2.	Quantitative Auswertung	17
2.6.3.	Datenanalyse / Statistik	18
2.6.3.1.	Deskriptive Statistik	19
2.6.3.2.	Analytische Statistik	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
3.1.	Relaxivitätsmessungen	20
3.2.	Patientenstudie	
3.2.1.	Bildanalyse	21
3.2.2.	Enhancement	21
3.3.	Phantomstudie	
3.3.1.	Bildanalyse	23
3.3.2.	Sequenzen	
3.3.2.1.	T <sub>1</sub> -gewichtete Spinecho-Sequenzen	23
3.3.2.2.	T <sub>2</sub> -gewichtete Spinecho-Sequenzen	24
3.3.2.3.	T <sub>2</sub> -gewichtete Turbospinecho-Sequenzen	24
3.3.2.4.	T <sub>1</sub> - und T <sub>2</sub> - gewichtete Fast Low Angle Shot-Sequenzen	24
3.3.2.5.	3D-Magnetresonanzangiographie-Sequenzen	25
3.3.3.	Enhancement	33

3.4.	Tierstudie	
3.4.1.	Bildanalyse	34
3.4.2.	Enhancement	48
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1.	Kontrastmittelgestützte Magnetresonanzangiographie	53
4.2.	Defizite der Arbeit	62
4.3.	Fazit / Ausblick	63
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen, Gleichungen und Tabellen</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Kopie des Genehmigungsbescheids der Tierstudie</b>	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>82</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>83</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Kontrastmittel in der Magnetresonanzangiographie

Die Magnetresonanzangiographie (MRA) ist eine sich schnell weiterentwickelnde Technik für die nicht-invasive Darstellung des Gefäßsystems. Gegenüber herkömmlichen Angiographiemethoden zeichnet sich die MRA neben dem Fehlen der Strahlenbelastung und der nicht-invasiven Technik auch durch die Anfertigung von dreidimensionalen Datensätzen aus, mit denen multiplanare Bildrekonstruktionen mit beliebig wählbarer anatomischer Projektionsebene ermöglicht werden <sup>(19, 49, 79, 81, 87)</sup>.

Bislang konnten angiographieähnliche Aufnahmen (helle Abbildung vaskulärer Strukturen) mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) vorrangig unter Anwendung von zwei verschiedenen Techniken realisiert werden:

Die Time-of-Flight-MRA (TOF) basiert auf der Detektion einströmender, relaxierter Spins in ein vorher durch einen Hochfrequenzpuls abgesättigtes, stationäres Volumen. Diese Technik lässt einfließendes Blut in den Gefäßen, im Gegensatz zum umgebenden Gewebe, welches sich dunkel darstellt, hell erscheinen (Inflow-Effekt; Bright-Blood-Angiographie) <sup>(4, 5, 44, 47, 61, 81)</sup>.

Die Phasenkontrastangiographie (PCA) nutzt hingegen flussabhängige „Phasenunterschiede“, die entstehen, wenn sich Spins entlang Magnetfeldgradienten bewegen <sup>(4, 5, 47, 61, 81)</sup>.

Beide Techniken erlauben die Anfertigung aussagekräftiger Gefäßdarstellungen für verschiedenste Indikationen ohne Kontrastmittel (KM) <sup>(44)</sup>.

Für Untersuchungen am Körperstamm und in den peripheren Gefäßen war jedoch der klinische Einsatz dieser „nativen“ MRA-Methoden bislang durch zu lange Messzeiten, durch mangelnde Kontrastauflösung und durch Artefakte limitiert <sup>(4)</sup>.

Zu diesen Artefakten zählen neben Bewegungs- oder Sättigungsartefakten auch Flussartefakte, die durch zu langsamen (Aneurysma, Herzinsuffizienz) oder zu schnellen, turbulenten Blutfluss (Gefäßstenosen, Arteriosklerose) entstehen <sup>(24, 78)</sup>. Demzufolge kann es zu einer Über- oder Unterbewertung beziehungsweise Nichterfassung von Pathologika kommen <sup>(44, 109)</sup>.

*Prince et al.* demonstrieren, dass die intravenöse (i.v.) Applikation von KM über den Zeitraum der Bildakquisition eine Verkürzung der  $T_1$ -Zeit des fließenden Blutes bewirkt und Sättigungsartefakte dadurch verringert werden können <sup>(78)</sup>. Durch die Zunahme der intravasalen Signalintensität (SI) wird der Gefäßkontrast signifikant, im Sinne eines erhöhten Signal-zu-Rauschverhältnisses (SNR: signal-to-noise-ratio) der abgebildeten Gefäße gegenüber dem Hintergrundgewebe, verbessert. Hierdurch wird die Abbildung von kleineren Gefäßen sowie von Gefäßen mit heterogenem Flussmuster ermöglicht <sup>(24)</sup>.

Die parallele Entwicklung schnellerer, hochauflösender 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen verkürzte die Aufnahmezeiten. Dadurch konnte das Prinzip der KM-Bolusgabe im Atemstillstand, mit dem Vorteil der Unterdrückung von Bewegungsartefakten, realisiert werden. Dies führte zu einer deutlich verbesserten Qualität und Anwendbarkeit der MRA <sup>(49, 78, 79)</sup>.

Diese Fortschritte ermöglichten ein vergleichbares Verfahren zu den konventionellen Techniken, wie der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) oder der Computertomographie-Angiographie (CTA), zu verwirklichen und für den klinischen Einsatz zu etablieren.

In der KM-gestützten MRA setzt man gegenwärtig niedermolekulare, extrazelluläre, gadoliniumhaltige (Gd) KM ein.

Nach Bolusinjektion und bei Anwendung  $T_1$ -gewichteter Sequenzen kommt es besonders im First-Pass zu einer deutlichen Verstärkung der intravasalen SI und folglich zu einer Anhebung des Gefäßkontrastes gegenüber dem Hintergrund <sup>(24, 35, 78, 109)</sup>.

Die dynamische, Gd-verstärkte MRA wird somit nicht mehr primär vom Inflow ungesättigter Spins beeinflusst <sup>(78)</sup>.

Ein großer Nachteil bei der Verwendung niedermolekularer Gd-KM liegt jedoch in ihrer schnellen Verteilung vom intravasalen in den interstitiellen Raum und in der schnellen Exkretion durch die Nieren (Bluthalbwertszeit (BHWZ):  $t_{1/2} \approx 1,6$  Stunden). Folge der schnellen Umverteilung ist zum einen der rapide

vaskuläre SI-Verlust und der daraus resultierende, störende SI-Anstieg des Interstitiums.

Die nutzbare Zeit wird dadurch für MRA-Untersuchungen sehr stark eingeschränkt. Ein präzises Bolus-Timing ist daher unerlässlich <sup>(12, 49, 78, 79, 96)</sup>.

Um ein ausreichendes Zeitfenster für MRA-Untersuchungen gewährleisten zu können, wäre daher die Entwicklung von KM wünschenswert, die einerseits eine signifikante Verringerung der  $T_1$ -Zeit des fließenden Blutes bewirken und andererseits eine möglichst lange intravaskuläre Verweildauer (Steady-State, Blutpool-Phase, Blutpool-Effekt) aufweisen. Diese KM müssten dabei trotzdem abbaubar bzw. ausscheidbar und vor allem nicht toxisch sein <sup>(24)</sup>.

## **1.2. Paramagnetische Kontrastmittel**

Paramagnetische Substanzen können sowohl zu einer Verkürzung der  $T_1$ - als auch der  $T_2$ -Relaxationszeit führen <sup>(3, 24, 35, 48, 78)</sup>. Da es bei Anwendung von stark  $T_1$ -gewichteten Sequenzen zu einem Anstieg der SI kommt, werden sie auch als positive KM bezeichnet. Hingegen zeigen hohe Konzentrationen paramagnetischer KM in Kombination mit stark  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten Sequenzen einen SI-Abfall <sup>(54)</sup>.

Klassische Vertreter paramagnetischer KM sind Gd-haltige KM <sup>(35, 78)</sup>. Da freies Gd für den menschlichen Körper toxisch ist, muss es für eine klinische Anwendung durch Chelatkomplexbildung, z. B. an Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA), gebunden werden <sup>(95)</sup>.

Angesichts ihres starken  $T_1$ -Effektes erfolgt der Einsatz von niedermolekularen Gd-Chelaten überwiegend in Verbindung mit  $T_1$ -gewichteten Sequenzen <sup>(35)</sup>.

Aus der schnellen Umverteilung vom Intravasal- in den Extravasalraum (70 % Verlust der Plasmakonzentration innerhalb der ersten 10 Minuten) resultiert ein relativ kurzzeitig nutzbarer Blutpool-Effekt. Gd-Chelate können somit lediglich als First-Pass-KM eingesetzt werden <sup>(3, 55, 69, 78, 109)</sup>.

### 1.3. Superparamagnetische Kontrastmittel

Superparamagnetische KM bestehen aus Eisenoxidpartikel mit einem geringen hydrodynamischen Durchmesser (25 – 100 nm). Die einzelnen Partikel bestehen dabei jeweils aus einem zentralen Eisenkern, der z. B. von einer Dextranhülle umgeben wird <sup>(118)</sup>.

Ihr hauptsächlichster Effekt liegt in ihrer großen  $T_2$ -Relaxivität und somit in der Verkürzung der  $T_2$ -Relaxationszeit ( $R_2 \geq 100 \text{ (mmol/l)}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). In der klinischen Diagnostik werden superparamagnetische KM vornehmlich zusammen mit  $T_2$ -gewichteten Sequenzen eingesetzt. Da dies zu einem Signalabfall führt, werden superparamagnetische KM auch als negative KM bezeichnet <sup>(22, 26, 35, 69, 91, 118)</sup>.

Initial wurden Eisenoxide für einen Einsatz in der MRT-Diagnostik der Leber, der Milz und der Lymphknoten entwickelt, weil sie durch Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) phagozytiert werden <sup>(6, 18, 21, 22, 26, 33, 52, 58, 69, 80, 82, 91, 99, 116, 119)</sup>. Untersuchungen zeigten, dass die Biodistribution, die Phagozytose durch Zellen des RES und die Umverteilung vom intravasalen in den extravasalen Raum zum einen vom hydrodynamischen Durchmesser der Eisenoxide und zum anderen auch von ihrer Ummantelung (Coating) abhängen <sup>(22, 25, 36, 39, 53, 56, 58, 75, 82, 115, 118)</sup>.

Weiterführende Studien belegten, dass superparamagnetische KM mit sehr kleinen hydrodynamischen Durchmessern eine längere intravasale Zirkulationszeit und somit einen länger nutzbaren Blutpool-Effekt aufweisen als Eisenoxidpartikel mit größeren hydrodynamischen Durchmessern <sup>(3, 13, 53, 56, 58)</sup>.

Anhand ihres hydrodynamischen Durchmessers teilt man Eisenoxide daher in Gruppen mit kleinen (SPIO: superparamagnetic iron oxides) und ultrakleinen Partikeln (USPIO: ultrasmall superparamagnetic iron oxides) ein.

USPIO's, wie z. B. AMI-227 (Advanced Magnetics Cambridge, Massachusetts) <sup>(38)</sup>, bestehen aus ultrakleinen Eisenoxidpartikeln mit einem mittleren hydrodynamischen Durchmesser von ca.  $\leq 30 \text{ nm}$  <sup>(55, 56)</sup>.

Da größere Eisenoxidpartikel von Zellen des RES besser opsonisiert und folglich schneller phagozytiert werden als kleinere, werden USPIO's auf Grund ihres sehr kleinen hydrodynamischen Durchmessers langsamer vom RES

aufgenommen. Ihre BHWZ ist daher verlängert ( $t_{1/2}$  von ca. 120 min. bis 24 h). USPIO's werden demzufolge auch als „Blutpool“-KM bezeichnet <sup>(3, 7, 20, 25, 55, 69, 100, 118)</sup>.

Neben ihrem bekannten und bereits klinisch genutzten  $T_2$ -Effekt, weisen SPIO's und USPIO's in niedrigen Konzentrationen bei Anwendung stark  $T_1$ -gewichteter Sequenzen auch einen  $T_1$ -Effekt auf. Im Vergleich zu ihrem  $T_2$ -Effekt ist dieser jedoch um den Faktor zwei bis sechs schwächer <sup>(15, 28, 29, 35, 55, 60, 77, 89, 118)</sup>, jedoch zum erzielten  $T_1$ -Effekt paramagnetischer Gd-KM um den Faktor vier bis sechs größer <sup>(15, 60)</sup>. Auf stark  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen führen somit niedrig dosierte USPIO's zu einer stärkeren positiven SI-Erhöhung als paramagnetische KM <sup>(15, 28, 29, 35, 52, 55, 101, 107)</sup>.

Dieser  $T_1$ -Effekt superparamagnetischer Eisenoxide wurde bislang in der klinischen Diagnostik noch nicht umfassend genutzt.

#### **1.4. SH U 555 A und drei Derivate mit kleineren hydrodynamischen Durchmessern**

SH U 555 A wurde von der Schering AG (Berlin, Deutschland) in Zusammenarbeit mit Meito Sango Corporation Ltd. (Nagoya, Japan) entwickelt und wird unter dem Handelsnamen Resovist® vertrieben.

Resovist® zählt neben AMI-25 (Endorem®; Laboratoire Guerbet, Aulnay sous Bois, France; Advanced Magnetics, Cambridge, MA), dem als erstes für die MRT-Leberdiagnostik zugelassene superparamagnetische KM, zu der Gruppe der SPIO's und besitzt im Gegensatz zu AMI-25 und AMI-227 keine Dextran-, sondern eine Carboxidextranhülle <sup>(6, 33, 52, 82)</sup>.

Die Diagnostik von Leberläsionen konnte durch Anwendung von Resovist® im Vergleich zum paramagnetischen Gd-DTPA (Magnevist®) verbessert werden <sup>(60, 80, 84, 85, 108)</sup>. Zusätzlich zeigt sich Resovist®, da es im Gegensatz zu anderen Eisenoxiden, wie z. B. AMI-25 und AMI-227, die auf Grund kardiovaskulärer Nebenwirkungen und des Auftretens von Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule nicht als Bolus appliziert werden können <sup>(18, 46, 56, 97, 99, 113)</sup>, als bolusinjizierbares KM ohne relevante Nebenwirkungen <sup>(6, 84, 98)</sup>.

SH U 555 A stellt eine Suspension von Eisenoxidpartikeln mit unterschiedlichen Größen dar (mittlerer hydrodynamischer Durchmesser 65 nm). Durch Anwendung eines von der Schering AG entwickelten magnetischen Trennverfahrens konnten von der Stammlösung SH U 555 A drei weitere Fraktionen mit kleineren mittleren hydrodynamischen Durchmessern (Fraktion L: 46 nm, Fraktion M: 33 nm, Fraktion S: 21 nm) separiert werden.

### **1.5. Zielsetzung dieser Arbeit**

In dieser Arbeit sollte zunächst im Rahmen einer klinischen Phase-III-Studie die prinzipielle Machbarkeit der Anfertigung von MRA's unter Verwendung des bereits klinisch zugelassenen SPIO's Resovist® überprüft werden.

Der nächste Schritt war die Untersuchung der Abhängigkeit des relativen Enhancements (ENH) vom hydrodynamischen Durchmesser, der Eisenkonzentration und verschiedener Sequenzparameter anhand des Eisenoxids Resovist® und drei seiner Fraktionen mit kleineren hydrodynamischen Durchmessern. Ziel einer Phantomstudie war dabei die Ermittlung, bei welchem hydrodynamischen Durchmesser, bei welcher Eisenkonzentration und bei welchen Sequenzparametern sich der  $T_1$ -Effekt von Resovist® und seinen Fraktionen diagnostisch optimal nutzbar machen lassen könnte.

Unter Berücksichtigung der zuvor gewonnenen Erkenntnisse sollte abschließend in einer tierexperimentellen Studie der Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers und der KM-Dosis auf einen möglichen Nutzen von Resovist® und seiner Fraktionen als Blutpool-KM für die  $T_1$ -gewichtete MRA geprüft werden.

Als Referenzsubstanz diente das bereits in der klinischen Routine verwendete niedermolekulare, extrazelluläre Gd-haltige KM Magnevist®.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Kontrastmittel

#### 2.1.1. Gadolinium-DTPA (Magnevist®)

In einem Milliliter wässriger Magnevist®-Lösung sind 469,01 mg Dimegluminsalz (enthält 78,63 mg Gadolinium), 0,99 mg Meglumin, 0,40 mg Gadopentetsäure und Pentetsäure enthalten.

Magnevist® weist einen pH-Wert zwischen 6,5 und 8,0, eine Osmolalität von 1,960 mOsmol/kg Wasser bei 37 °C, eine Viskosität (cP) von 4,9 bei 20 °C, von 2,9 bei 37 °C und eine Densität von 1,195 g/ml auf.

Injektionsfähige Magnevist®-Lösung ist hyperton und besitzt eine 6,9-fach höhere Osmolalität als Plasma (285 mOsmol/kg).

Die mittlere Verteilungszeit bei i.v. Applikation beträgt  $0,2 \pm 0,13$  Stunden, die Halbwertszeit  $1,6 \pm 0,13$  Stunden <sup>(92, 93)</sup>.

Magnevist® ist ein sicheres, niedermolekulares, extravaskuläres KM, welches seit 1988 für die klinische Diagnostik zugelassen ist.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bislang nicht beobachtet <sup>(63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71)</sup>. Auftretende Nebenwirkungen sind mit denen von modernen, nicht-ionischen Röntgen-KM vergleichbar <sup>(63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 88, 92, 93)</sup>.

#### 2.1.2. SH U 555 A (Resovist®)

Der von einer Carboxidextranhülle umgebene, polykristalline Eisenoxidkern von Resovist® besteht aus einzelnen Nanopartikeln, die je einen mittleren Durchmesser von ca. 4,2 nm besitzen. Die kristalline Struktur des Kerns setzt sich aus Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Magnetit) und  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Maghemit) zusammen. Der mittels Photonenkorrelationsspektroskopie gemessene, mittlere hydrodynamische Durchmesser beträgt durchschnittlich 65 nm <sup>(13, 32, 33, 80)</sup>.

SH U 555 A setzt sich aus 28,5 g Eisen (Fe)/l (0,5 Mol Fe/l), 40 g Mannit/l und 2 g Laktat/l zusammen. Der pH-Wert beträgt 6,5, die Osmolarität 0,324 osmol/l H<sub>2</sub>O bei einer Viskosität von 1,023 mPa\*s bei 37 °C.

Die Elimination aus dem Blut erfolgt biexponentiell. Für die schnelle erste Phase beträgt die Halbwertszeit zwischen 3,9 und 5,8 Minuten und für die langsamere zweite Phase zwischen 2,4 und 3,6 Stunden <sup>(32, 33, 39, 94, 98)</sup>.

## **2.2. Relaxivitätsmessungen**

Die Relaxivitätsmessungen für Resovist® und für seine Derivate wurden von der Schering AG (Dr. W. Ebert; Berlin, Deutschland) durchgeführt.

Die Messungen der R1-Relaxivität fanden in einem Field cycling Relaxometer (F.C.S.; Honesdale, Pa) bei 37 °C in Wasser mit einer Larmorprotonenfrequenz von 20 MHz (0,47 Tesla) statt.

Die Durchführung der R2-Relaxivitätsmessungen erfolgte ebenfalls bei 37 °C in Wasser bei einer Frequenz von 20 MHz. Hierfür wurde ein Minispecsystem (Minispec; Bruker, Karlsruhe, Germany) verwendet.

Werte für die R1- und R2-Relaxivitätszeiten von Magnevist® wurden den Herstellerangaben und verschiedenen Publikationen entnommen <sup>(62, 92, 93, 111)</sup>.

## **2.3. Patientenstudie**

### **2.3.1. Patientenkollektiv**

Im Rahmen einer Phase-III-Studie, in der die Wertigkeit von Resovist® für die Detektion und Charakteristik fokaler Leberläsionen bestimmt werden sollte, wurde zusätzlich die Aussagekraft einer Resovist®-gestützten MRA überprüft.

Das Patientenkollektiv umfasste 20 Personen (14 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter 46,7 Jahre) mit bekannten fokalen Leberläsionen (12 Lebermetastasen, 4 hepatozelluläre Leberkarzinome, 3 Hämangiome, 1 Adenom).

Alle Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor Teilnahme über Charakter und Ablauf der Studie aufgeklärt.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster genehmigt.

### 2.3.2. Kontrastmittelapplikation

Die Applikation von Resovist® mit einer Dosis von 10 µmol Fe/kg Körpergewicht (KG) erfolgte bei allen Patienten im Bolus über eine zuvor in eine der Armvenen platzierte Venenverweilkanüle. Anschließend wurde ein Spülbolus von 10 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung gegeben. Alle Patienten wurden bis zu 24 Stunden nach KM-Gabe hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht, wobei keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

### 2.3.3. Magnetresonanztomographie: Messungen und Sequenz

Alle MR-Messungen erfolgten am 1,5 Tesla MRT (Magnetom Vision, Siemens AG, Deutschland) des Institutes für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster (UKM) unter Anwendung einer Körperspule (body-phased-array-coil).

Für die Untersuchungen wurde eine 3D-MRA-FLASH-Sequenz (FLASH: Fast Low Angle Shot) mit den in Tabelle 1 aufgeführten Parametern gewählt. Die MR-Messungen wurden nach KM-Bolusgabe zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 und 420 Sekunden vorgenommen.

Tabelle 1: Patientenstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenz

<b>3D-MRA-FLASH-Sequenz</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Wert</b>
TR (Repetition time) [ms]	5,0
TE (Echo delay time) [ms]	2,0
Flipwinkel [Grad]	25°
Matrix [Pixel]	140 x 256
FOV (Field-of-View) [cm]	40 x 40
Slab [cm]	8,0
Schichtdicke [mm]	4
Schichtzahl	20
Akquisitionszeit [Sekunden]	15

## 2.4. Phantomstudie

### 2.4.1. Modellaufbau

Die MRT-Messungen der einzelnen Verdünnungsreihen von Resovist® und seinen drei Derivaten wurden in einem Phantom, bestehend aus in Agarosegel (Dubliplast®, Dentaurum, Pforzheim) eingegossenen Polystyrol-Reagenzgläsern, durchgeführt. Durch die Wahl von Polystyrol-Reagenzgläsern sollten Suszeptibilitätsartefakte weit möglichst vermieden werden.

Das Gel wurde durch Zugabe von Magnevist® auf die  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten von Leberparenchym ( $T_1$ : 550 ms;  $T_2$ : um 50 ms<sup>(27, 107)</sup>) eingestellt.

Hierzu wurde 1 kg Agarosegel in 1 Liter heißem Wasser aufgelöst und mit 1,32 ml Magnevist® versetzt, was mit einer Konzentration von 330 mmol Gd/l das Gel auf die gewünschten  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten von Leberparenchym einstellte.

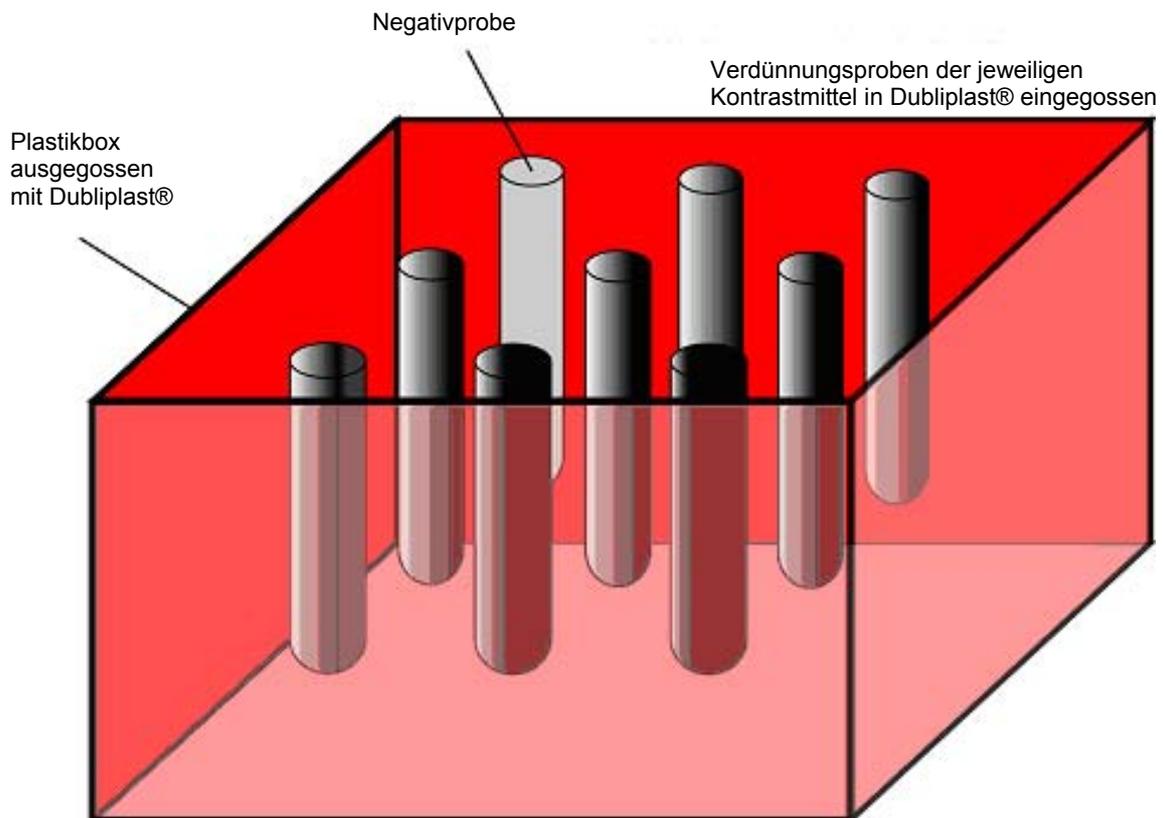


Abb. 1: Phantomstudie: Modell mit in Dubliplast® eingegossenen Polystyrol-Reagenzgläsern

### 2.4.2. Verdünnungsreihen

Durch Verdünnung von Resovist® und seinen Derivaten mit humanem Plasma wurden vier Verdünnungsserien, bestehend aus je 34 verschiedenen Eisenoxidkonzentrationen, angesetzt. Jede Verdünnungsreihe beinhaltete in aufsteigender Folge Eisenkonzentration von 0,1 mmol Fe/l bis 20,0 mmol Fe/l in folgenden Konzentrationsschritten:

Tabelle 2: Phantomstudie: Konzentrationsabstufungen der Verdünnungsreihen

Probennummer	1	2 - 21	22 - 29	30 - 34
Konzentrationsabstufung [mmol Fe/l]	Plasma-Kontrolle	0,1 mmol Schritte	10,0 mmol Schritte	20,0 mmol Schritte

### 2.4.3. Magnetresonanztomographie-Messungen

Die Durchführung der MR-Messungen erfolgte am 1,5 Tesla MRT (Magnetom Vision, Siemens AG, Deutschland) des Institutes für Klinische Radiologie des UKM unter Verwendung einer zirkulär polarisierten Extremitätenspule.

### 2.4.4. Magnetresonanztomographie-Sequenzen

Für die Messungen wurden die in der Tabelle 4 aufgeführten Sequenzen verwendet. Bei einem konstanten FOV von 30 cm und einer Schichtdicke von 5 mm wurden verschiedene Parameter variiert (Tabelle 3):

Tabelle 3: Phantomstudie: MRT-Sequenzen: Parametervariationen

<b>Sequenzen</b>	<b>Parametervariationen</b>
<b>Scout</b>	TR: 15 ms TE: 6 ms Flipwinkel: 30° Matrix: 256 x 256 FOV: 40 cm
<b>TE-Erhöhung</b>	
Spin Echo (SE): T <sub>1</sub> -gewichtet	15 ms bis 60 ms in 5 ms Schritten
Spin Echo (SE): T <sub>2</sub> -gewichtet	50 ms bis 800 ms in 50 ms Schritten
Turbo Spin Echo (TSE) (Doppelecho)	83 ms und 165 ms
Fast Low Angle Shot (FLASH): T <sub>1</sub> -gewichtet (Flipwinkel: 90°)	5 ms bis 25 ms in 5 ms Schritten
Fast Low Angle Shot (FLASH): T <sub>2</sub> -gewichtet (Flipwinkel 20°)	5 ms bis 25 ms in 5 ms Schritten
<b>Flipwinkel-Veränderung</b>	
3D-MRA-FLASH 1: 128 x 256 Matrix	10° bis 90° in 10° Schritten
3D-MRA-FLASH 2: 256 x 512 Matrix	10° bis 90° in 10° Schritten

Sequenzen	Parameter der MRT-Sequenzen						
	SE T <sub>1</sub> -gewichtet	SE T <sub>2</sub> -gewichtet	TSE	FLASH T <sub>1</sub> -gewichtet	FLASH T <sub>2</sub> -gewichtet	3D-MRA- FLASH-1 128 x 256	3D-MRA- FLASH-2 256 x 512
TR [ms]	500	3000	3500	100	100	5	1,8
TE [ms]	15 bis 60 (5ms Schritte)	50 bis 800 (50ms Schritte)	83 / 165	5 bis 20 (5ms Schritte)	5 bis 20 (5ms Schritte)	2	5,8
Flipwinkel	90°	automatisch generiert	180°	90°	20°	10° bis 90° (10° Schritte)	10° bis 90° (10° Schritte)
Matrix [Pixel]	256 x 256	256 x 256	252 x 256	256 x 256	256 x 256	128 x 256	256 x 512
FOV [cm]	30	30	30	30	30	30	30
Akquisitionen	1	1	1	1	1	1	1
Akquisitions- Zeit	2 Min. 11 Sek.	12 Min. 49 Sek.	1 Min. 42 Sek.	25 Sek.	25 Sek.	18 Sek.	47 Sek.

## 2.5. Tierexperimentelle Studie

### 2.5.1. Tierkollektiv

Für die tierexperimentelle Studie wurden 52 weibliche New Zealand Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht zwischen 3000 g und 4000 g Gramm verwendet (Kaninchenzucht Charles River, Deutschland, Sandhofer Weg 7, D-97633 Sulzfeld).

Sämtliche tierexperimentelle Versuche wurden von der Bezirksregierung Münster genehmigt (Aktenzeichen 23.0835.1.0 (67/96), 10.12.1996).

Die Tiere wurden den in Tabelle 5 angegebenen Gruppen zugeteilt:

Tabelle 5: Tierstudie: Tiergruppenaufteilung

Dosis [Fe/kg KG]	Tierzahl [n]				
	Resovist® 65 nm	Fraktion L 46 nm	Fraktion M 33 nm	Fraktion S 21 nm	Magnevist® (Gd-DTPA)
10 µmol	4	4	4	4	-
20 µmol	4	4	4	4	-
40 µmol	4	4	4	4	-
0,2 mmol Gd/kg KG	-	-	-	-	4
<b>Summe Σ</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>4</b>
<b>Total [n] Σ</b>					<b>52</b>

### 2.5.2. Tierhaltung und Überwachung

Tierhaltung, Betreuung, Anästhesie und Vorbereitung der Versuchstiere erfolgte in der zentralen tierexperimentellen Forschungseinrichtung des UKM.

Die Tiere wurden in Einzelkäfigen unter konstanten Bedingungen gehalten und mit ausreichend Frischfutter und Wasser versorgt.

Nach einer einwöchigen Eingewöhnungszeit wurden die Kaninchen 12 Stunden vor Versuchsbeginn auf Erkrankungen hin wiederholt untersucht.

Während aller Untersuchungen und bis nach Anfertigung der 24 Stunden Post-Aufnahme wurden die Tiere in der zentralen tierexperimentellen Einrichtung betreut und überwacht.

### **2.5.3. Anästhesie**

Die Narkose wurde mittels einer intramuskulären Ketanest-Rompun Injektion mit 50 mg/kg KG Ketanest (Ketamin-Hydrochlorid (Sanofi-CHEVA, Düsseldorf) und 2,5 mg/kg KG Xylazine-Hydrochlorid (Medistar, Holzwickede) durchgeführt.

### **2.5.4. Kontrastmittelapplikation**

Als Zugangsweg für die KM-Applikation erfolgte unter Narkose die Platzierung einer Venenverweilkanüle (24 G insyte-W, Becton Dickenson, Heidelberg) in eine der Ohrvenen.

Parallel zum Start der einzelnen Sequenzen wurden die jeweiligen KM verabreicht.

Alle vier Eisenoxid-Lösungen wurden jeweils auf 10, 20, 40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  mit 0,9 % NaCl auf ca. 1 ml verdünnt und als Bolus injiziert. Anschließend folgte die Gabe eines Spülbolus von 3 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung.

Der Kontrollgruppe wurde Magnevist® in einer Dosis von 0,2 mmol Gd/kg KG im gleichen Bolusvolumen appliziert.

Nach Abschluss sämtlicher MRA-Untersuchungen wurden die Tiere mittels 2 ml i.v. gespritzter „T-61“-Injektion in Narkose getötet (T-61 ad us. Vet., Injektionslösung, Veterinaria AG, Schweiz).

### 2.5.5. Magnetresonanzangiographie: Messungen und Sequenz

Die Versuchstiere wurden mit einer Body-phased-array-Spule (1,5 T Magnetom Vision, Siemens AG, Deutschland) untersucht.

Zur Darstellung der abdominalen Gefäße wurde eine 3D-MRA-FLASH-Sequenz in coronarer Schnitfführung verwendet.

Entsprechend dem standardisierten Untersuchungsprotokoll wurden alle Tiere vor KM-Applikation zur Erstellung der Nativaufnahmen mit der in Tabelle 6 beschriebenen Sequenz untersucht. Anschließend erfolgte gleichzeitig zur KM-Bolusaplikation der Start der jeweiligen MRA-Sequenz. Bilder wurden zu den Zeitpunkten 0, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 120 Minuten sowie 24 Stunden nach Bolusinjektion angefertigt.

Tabelle 6: Tierstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenz

<b>3D-MRA-FLASH-Sequenz</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Wert</b>
TR [ms]	5,8
TE [ms]	1,8
Matrix [Pixel]	192 x 512
FOV [cm]	10 x 10
Slab [cm]	6,0
Schichtdicke [mm]	2
Schichtzahl	30
Akquisitionszeit [Sekunden]	35

## **2.6. Datenerfassung**

### **2.6.1. Qualitative Auswertung**

Die qualitative Beurteilung der Patientenstudie hinsichtlich Sichtbarkeit, Kontrastierung und Abgrenzung der Gefäße zum Gewebehintergrund nach KM-Gabe wurde verblindet von zwei erfahrenen Radiologen vorgenommen. Vor und nach KM-Applikation wurde für alle Aufnahmen die Sichtbarkeit von Gefäßen des portalvenösen Systems, der abdominalen Aorta, von Leber-, Milz- und Tumorgefäßen sowie der fokalen Leberläsionen subjektiv von den Untersuchern mit „sichtbar“ versus „nicht-sichtbar“ bewertet.

Zur Bestimmung der Wertigkeit von Resovist® und seinen Derivaten wurde in der Phantomstudie zuerst die Sichtbarkeit von SI-Änderungen für die einzelnen KM-Proben innerhalb einer Verdünnungsreihe und anschließend die Kontrastierung zwischen den unterschiedlichen KM-Serien bewertet.

Die qualitative Auswertung der tierexperimentellen Studie erfolgte ebenfalls verblindet durch drei unabhängige Radiologen. Die Qualität der einzelnen MRA-Aufnahmen beurteilte man dahingehend, inwiefern die einzelnen KM-Gruppen die Sichtbarkeit und die Kontrastierung der einzelnen Gefäße und somit den Gefäß-/ Gewebekontrast nach KM-Applikation im Vergleich zu den Nativaufnahmen beeinflussen.

Anhand der akquirierten MRA-Nativdatensätze wurden zusätzlich Maximum-Intensity-Projections (MIP) erstellt und für die qualitative Darstellung der Messungen wiederum verblindet ausgewertet.

### **2.6.2. Quantitative Auswertung**

In der Patientenstudie wurden SI-Messungen vor und nach KM-Gabe für die Zeitpunkte 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 und 420 Sekunden in den Gefäßen des portalvenösen Systems, der abdominalen Aorta, der Vena cava inferior und im Leber- und Milzparenchym mittels Region-of-Interest (ROI)-Messungen vorgenommen. Das Hintergrundrauschen wurde links und rechts neben dem Patienten in Phasenkodierrichtung gemessen.

Zur Berechnung der relativen Signaländerung in Prozent (relatives Enhancement (ENH)), wurde folgende Formel verwendet:

Gleichung 1: Relatives Enhancement (ENH) in Prozent

$$ENH (\%) = \frac{SI_{post} - SI_{prä}}{SI_{prä}} \cdot 100$$

In der Phantomstudie wurde für die quantitative Bildanalyse die SI im Zentrum der einzelnen Reagenzgläser und im Phantomgel vorgenommen.

Die Messregionen wurden vom Untersucher unter Aussparung der Randstrukturen so groß wie möglich gewählt.

Die SI des Hintergrundrauschens wurde links- und rechts außerhalb des Modells in Phasenkodierrichtung gemessen.

Zur quantitativen Auswertung der tierexperimentellen Studie wurden die SI ebenfalls mittels ROI-Messungen in der Aorta abdominalis, in den Iliacal- und Nierenarterien sowie in der Vena cava inferior unter Aussparung von Wandstrukturen auf drei konsekutiven Schichten vor und zu den Zeitpunkten 0, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 120 Minuten und 24 Stunden nach KM-Gabe gemessen.

Die Messungen wurden von einem Untersucher mit jeweils identischen ROI-Konfigurationen vorgenommen, wobei die ROI-Größe so groß wie möglich gewählt wurde ( $ROI \geq 20$  Pixel). Die Messungen des Hintergrundrauschens erfolgten links und rechts, außerhalb des Tieres auf Höhe der Untersuchungsregionen, in Phasenkodierrichtung.

Das ENH beider Studien wurde mit der zuvor beschriebenen Formel berechnet.

### **2.6.3. Datenanalyse / Statistik**

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels eines IBM-kompatiblen Rechners unter dem Betriebssystem Windows 2000 mit Hilfe der Programme Excel 7.0 und Prism3.

### 2.6.3.1. Deskriptive Statistik

Alle Messwerte der Patienten- und Tierstudie wurden arithmetisch gemittelt ( $\bar{x}$ ) und die Standardabweichung des mittleren Fehlers ( $s_{\bar{x}} = \text{SEM}$ ) berechnet.

Gleichung 2: Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ )

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

Gleichung 3: Standardabweichung (S)

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Gleichung 4: Standardabweichung des mittleren Fehlers ( $S_{\bar{x}} = \text{SEM}$ )

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

### 2.6.3.2. Analytische Statistik

Die statistische Analyse der Phantom- und der tierexperimentellen Studie erfolgte mittels Multivarianzanalyse (ANOVA-Test) mit Korrektur des Konfidenzintervalls für Mehrfachvergleiche. Die jeweiligen Tests wurde mit einem p-Wert von  $p \leq 0,01$  durchgeführt und als signifikant betrachtet.

Die statistische Auswertung für die TSE-Sequenzen der Phantomstudie und für die Patientenstudie wurde mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Vergleiche, mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,01$  für die TSE-Sequenzen und für die Patientenstudie mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  durchgeführt und als signifikant betrachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Relaxivitätsmessungen

Die von der Schering AG vorgenommenen Relaxivitätsmessungen zeigen eine Verminderung von R1- und R2-Werten bei Abnahme des hydrodynamischen Partikeldurchmessers.

Werden die erhaltenen Messergebnisse der R1-Relaxivität mit ihren korrespondierenden R2-Werten verglichen, so zeigen die Ergebnisse bei Reduktion des hydrodynamischen Durchmessers eine stärkere R2- als R1-Abnahme. Daraus resultiert eine Abnahme des R2/R1-Quotienten (R2/R1-Ratio) (Tabelle 7):

Tabelle 7: Relaxivitätsmessungen: Physikalische Eigenschaften der einzelnen KM

<b>Relaxivitätsmessungen und physikalische Eigenschaften</b>					
<b>Präparat</b>	mittlerer hydro-dynamischer Durchmesser [nm]	Konzentration [mmol Fe/l]	R1* [l/mmol sek]	R2* [l/mmol sek]	R2 / R1 Ratio
<b>Resovist®</b>	65	500	24,7	163,8	6,6
<b>Fraktion L</b>	46	300	21,0	121,3	5,8
<b>Fraktion M</b>	33	200	19,2	63,9	3,3
<b>Fraktion S</b>	21	100	13,4	36,9	2,7
<b>Magnevist®</b>	-	-	3,8	4,3	1,1

### 3.2. Patientenstudie

#### 3.2.1. Bildanalyse

Bei allen Patienten kann nach KM-Applikation im First-Pass in der Aorta abdominalis ein intravaskulärer Signalanstieg beobachtet werden.

In der Vena cava und in den venösen Gefäßen des Portalsystems ist der Signalanstieg auf Grund der verlängerten KM-Kreislaufzeit verzögert. In den abdominalen Gefäßen kann über den gesamten Zeitraum der Bildakquirierung ein Anstieg der Kontrastierung festgestellt werden. Auch 420 Sekunden nach KM-Applikation fällt hier die SI nicht auf ihre Ausgangswerte zurück. Die hier durch Resovist® erzielte Kontrastverstärkung ermöglicht leider keine Anfertigung von MIP-Aufnahmen. Jedoch verbessert der Einsatz von Resovist® die Sichtbarkeit von kleinen Lebervenen des portalvenösen Systems (Tabelle 8).

Die Leber und die Milz zeigen ein biphasisches Signalverhalten.

Tabelle 8: Sichtbarkeit [%] der Gefäße des portalvenösen Systems

	Zeit nach Applikation von Resovist® [Sekunden]									
	0	30	60	90	120	180	240	300	360	420
<b>Portalvene</b>	35	85	86	85	85	85	85	85	85	85
<b>1. Ast</b>	5	75	75	70	70	70	70	70	70	70
<b>2. Ast</b>	0	40	40	35	25	15	5	5	5	5
<b>3.Ast</b>	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0

#### 3.2.2. Enhancement

Der Verlauf des ENH in der Aorta abdominalis, der Vena cava inferior und den portalvenösen Gefäßen nach KM-Gabe ist in Abbildung 2 dargestellt. Innerhalb der Aorta abdominalis ist 30 Sekunden nach KM-Applikation das ENH am stärksten. Der Anstieg des ENH in den venösen Gefäßen erfolgt zeitlich später, wobei das stärkste ENH im portalvenösen System nach 60 Sekunden und in

der Vena cava inferior erst nach 90 Sekunden erreicht wird. In der Aorta abdominalis und in der Vena cava kann noch bis zu 420 Sekunden nach KM-Gabe ein ENH mit 120 % und im portalvenösen System mit 100 % ermittelt werden.

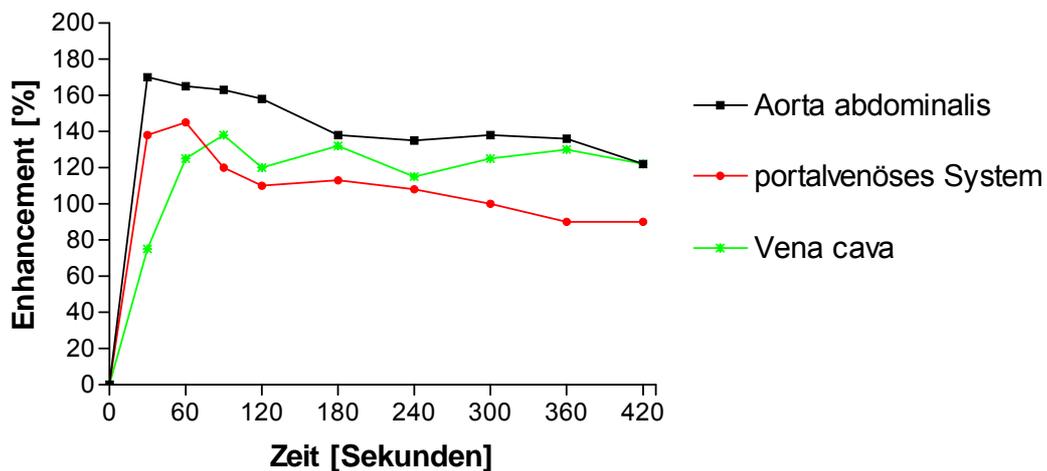


Abb. 2: Patientenstudie: Enhancement [%] nach Resovist®-Bolusgabe: Aorta abdominalis, Vena cava und portalvenöses System

Die Leber und die Milz zeigen einen biphasischen Verlauf des ENH (Abb. 3). Die beiden ENH-Maxima der Leber treten nach etwa 30 und 120 Sekunden und die der Milz nach 60 und 180 Sekunden auf:

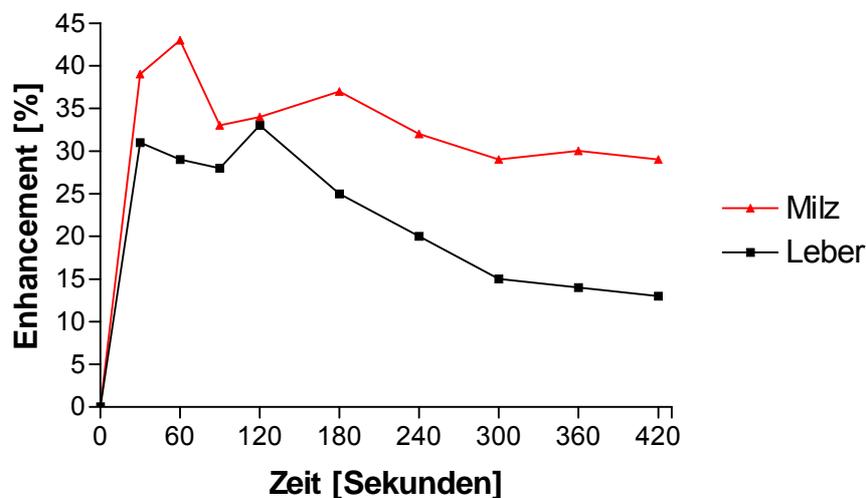


Abb. 3: Patientenstudie: Enhancement [%] nach Resovist®-Bolusgabe: Leber und Milz

### **3.3. Phantomstudie**

#### **3.3.1. Bildanalyse**

Die Ergebnisse der Phantomstudie zeigen bei Anwendung stark  $T_1$ -gewichteter SE- und FLASH-Sequenzen einen positiven Signalanstieg bei geringen und einen Signalabfall bei höheren Eisenkonzentrationen. Bei Abnahme des hydrodynamischen Durchmessers lässt sich bei zunehmender  $T_1$ -Wichtung eine SI-Verstärkung erkennen. Die Eisenkonzentration, bei der die SI negative Werte annimmt, verschiebt sich hierbei zu höheren Konzentrationen.

Neben dem bei stark  $T_1$ -gewichteten Sequenzen beobachteten positiven SI-Anstieg kann bei Anwendung der  $T_2$ -gewichteten SE- und FLASH-Sequenzen ein von der TE-Zeit und vom Partikeldurchmesser abhängiges, positives Signalverhalten festgestellt werden. Bei der  $T_2$ -gewichteten SE-Sequenz kann nur bei den zwei kleinsten Fraktionen M und S ein geringer positiver SI-Anstieg beobachtet werden. Die Ergebnisse der TSE-Sequenzen zeigen kein positives Signal. Die SI nimmt hier mit zunehmender Konzentration und  $T_2$ -Wichtung bis zur völligen Auslöschung ab.

Die Messungen beider 3D-MRA-FLASH-Sequenzen demonstrieren bei zunehmender Konzentration, bei Flipwinkelerhöhung (bis zu  $90^\circ$ ) und bei gleichzeitiger Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers einen stetigen Anstieg der SI. Ein Signalabfall kann nicht beobachtet werden. Resovist® zeigt hier bei höheren Konzentrationen einen nahezu gleich bleibenden ENH-Verlauf.

#### **3.3.2. Sequenzen**

##### **3.3.2.1. $T_1$ -gewichtete Spinecho-Sequenzen**

Bei Anwendung der stark  $T_1$ -gewichteten SE-Sequenzen kann bei niedrigen Eisenkonzentrationen ein positives ENH beobachtet werden. Mit zunehmender  $T_1$ -Wichtung verschiebt sich das ENH zu höheren Eisenkonzentrationen und nimmt absolut zu. Die Konzentration, bei der das ENH negative Werte annimmt, verschiebt sich dabei ebenfalls zu höheren Eisenkonzentrationen (Abb. 4 a-d).

Das maximale ENH kann bei der kleinsten Partikelfraktion, Fraktion S, bei einer Eisenkonzentration von 3 mmol Fe/l und einer TE von 15 ms mit 158 % gemessen werden (Abb. 4 d). Parallel zeigt Resovist® bei gleicher Eisenkonzentration und TE ein ENH von nur 54 % (Abb. 4 a).

### **3.3.2.2. T<sub>2</sub>-gewichtete Spinecho-Sequenzen**

Die T<sub>2</sub>-gewichteten SE-Sequenzen lassen bei den zwei kleineren Partikelfraktionen in einem Konzentrationsbereich von 0,5 mmol Fe/l und bei einer TE von 50 ms ein positives ENH erkennen (Abb. 5 c-d). Hierbei steigt bei der Fraktion S das ENH auf 12 % (Abb. 5 d) und bei der Fraktion M auf 4 % (Abb. 5 c). Im Gegensatz hierzu zeigen Resovist® und die Fraktion L bei keiner Eisenkonzentration ein positives ENH (Abb. 5 a-b). Bei gleicher Konzentration und TE kann für Resovist® ein ENH von -28 % ermittelt werden (Abb. 5 a). Das ENH nimmt mit zunehmender T<sub>2</sub>-Wichtung, Partikelgröße und Eisenkonzentration bis zur fast völligen Auslöschung ab.

### **3.3.2.3. T<sub>2</sub>-gewichtete Turbospinecho-Sequenzen**

Für die T<sub>2</sub>-gewichteten TSE-Sequenzen kann in keiner Verdünnungsserie ein positives ENH ermittelt werden. Mit zunehmender T<sub>2</sub>-Wichtung und Zunahme des hydrodynamischen Durchmessers fällt das ENH weiter ab (Abb. 6 a-d).

### **3.3.2.4. T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>- gewichtete Fast Low Angle Shot-Sequenzen**

Die Fraktion S erzielt bei beiden FLASH-Sequenzen das jeweils stärkste ENH. Bei der T<sub>1</sub>-gewichteten FLASH-Sequenz (TE: 5 ms) nimmt das ENH bis zu einer Eisenkonzentration von 20 mmol Fe/l absolut zu und erreicht ein Maximum von 457 % (Abb. 7 d). Mit zunehmender Partikelgröße, Konzentration und TE fällt das ENH in negative Wertebereiche (Abb. 7 a-c). Die T<sub>2</sub>-gewichteten FLASH-Sequenzen lassen ähnliche Tendenzen wie zuvor bei

den  $T_1$ -gewichteten FLASH-Sequenzen erkennen, wobei jedoch der ENH-Anstieg nicht so ausgeprägt ist (Abb. 8 a-d).

Mit zunehmender TE, Partikelgröße und Eisenkonzentration verschiebt sich das ENH schon bei geringeren Eisenkonzentrationen in negative Bereiche (Abb. 8 c-d).

Im Vergleich zur  $T_1$ -gewichteten FLASH-Sequenz erreicht hier die Fraktion S bei einer TE von 5 ms ein relatives ENH von nur 46 % (Abb. 8 d).

### **3.3.2.5. 3D-Magnetresonanzangiographie-Sequenzen**

Alle Partikelgruppen zeigen bei Anwendung beider 3D-MRA-FLASH-Sequenzen ein ausschließlich positives ENH, welches mit zunehmender Konzentration, Flipwinkelvergrößerung (bis auf  $90^\circ$ ) und bei Verringerung des hydrodynamischen Durchmessers kontinuierlich ansteigt (Abb. 9 a-d, 10 a-d).

Die Fraktion S erzielt bei einer Konzentration von 20 mmol Fe/l, einem Flipwinkel von  $90^\circ$  und einer Matrix von 256 x 512 Pixel mit 2767 % das stärkste ENH (Abb. 10 d). Bei gleicher Partikelgröße, Konzentration und gleichem Flipwinkel kann für die 3D-MRA-FLASH-Sequenz mit einer Matrix von 128 x 256 Pixel ein Anstieg des ENH von nur 1650 % ermittelt werden (Abb. 9 d). Bei beiden 3D-MRA-FLASH-Sequenzen, jedoch besonders deutlich bei der Sequenz mit einer Matrix von 256 x 512 (TR: 1,8 ms; TE von 5,8 ms) zeigt sich beim ENH-Verlauf des KM Resovist® in höheren Konzentrationen ein fast gleich bleibender ENH-Verlauf.

Abb. 4: Phantomstudie: T<sub>1</sub>-gewichtete SE-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 500 ms)

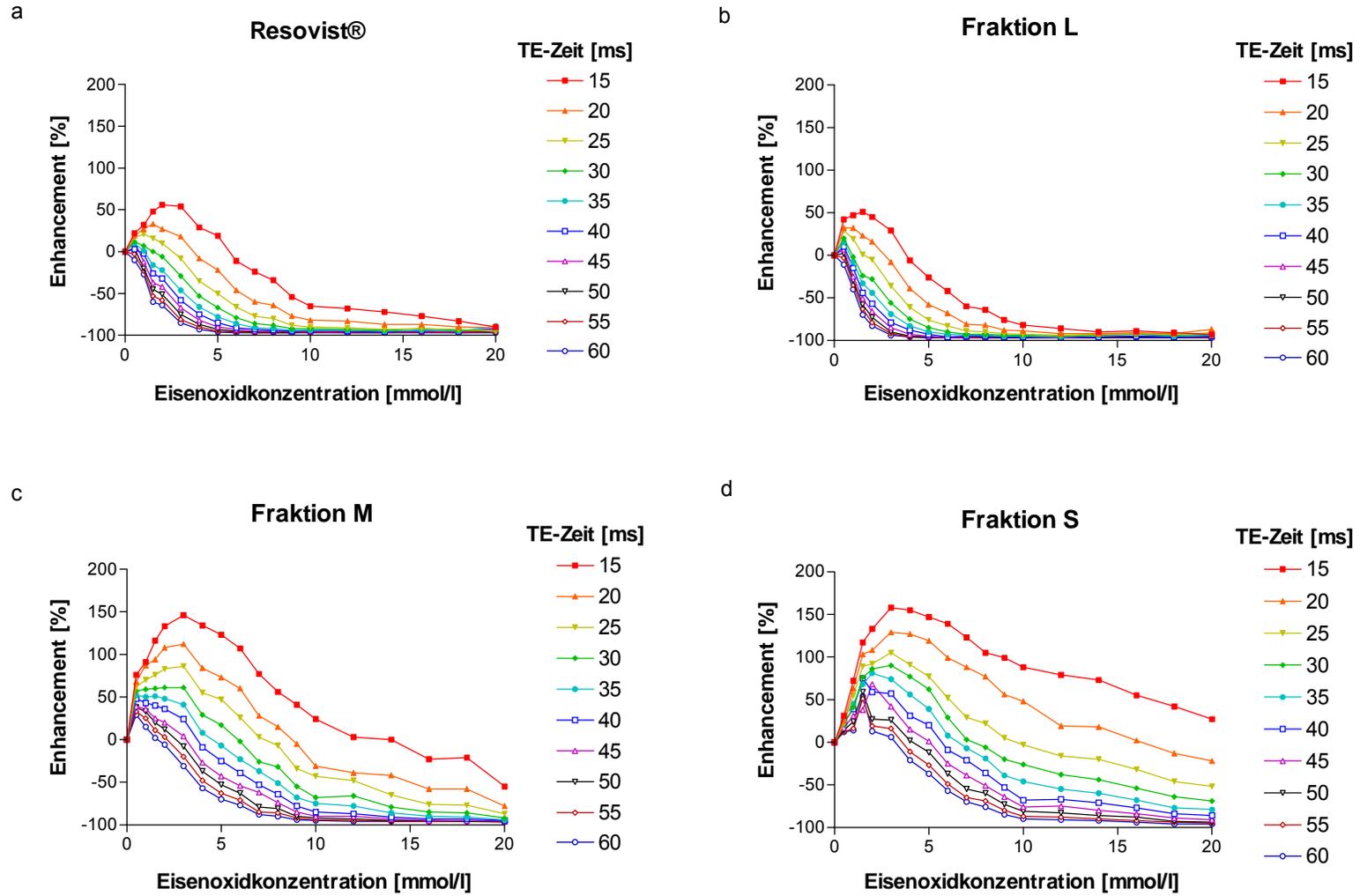
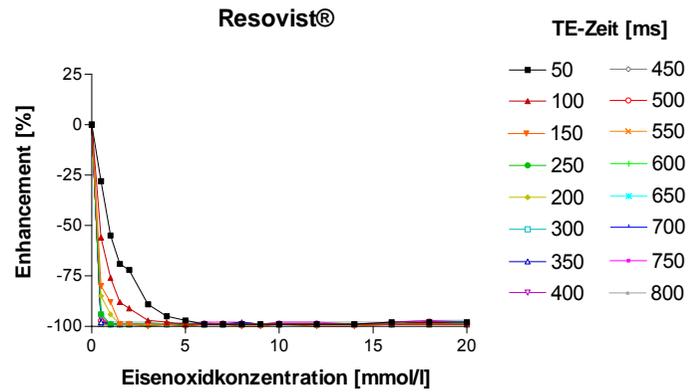
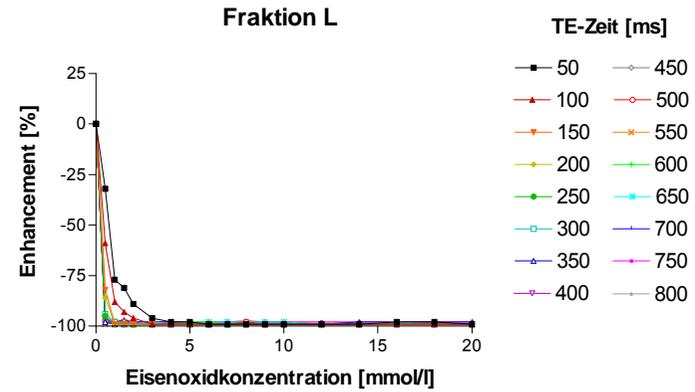


Abb. 5: Phantomstudie: T<sub>2</sub>-gewichtete SE-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 3000 ms)

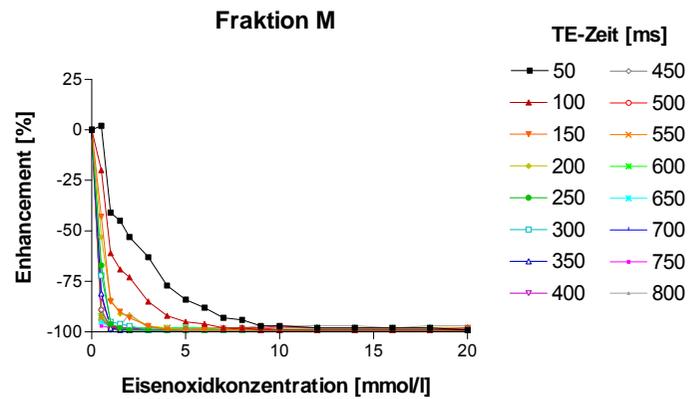
a



b



c



d

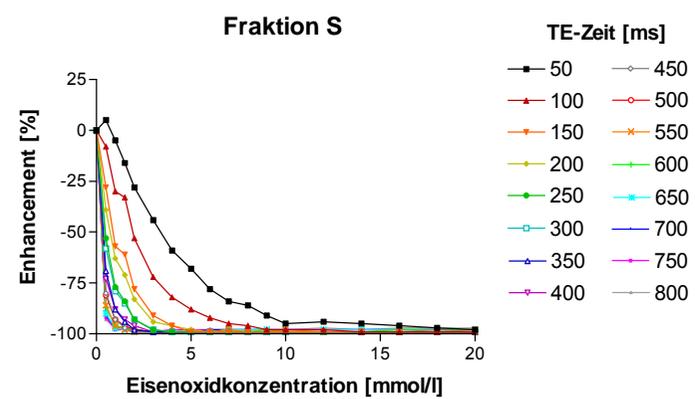


Abb. 6: Phantomstudie: T<sub>2</sub>-gewichtete TSE-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 3500 ms)

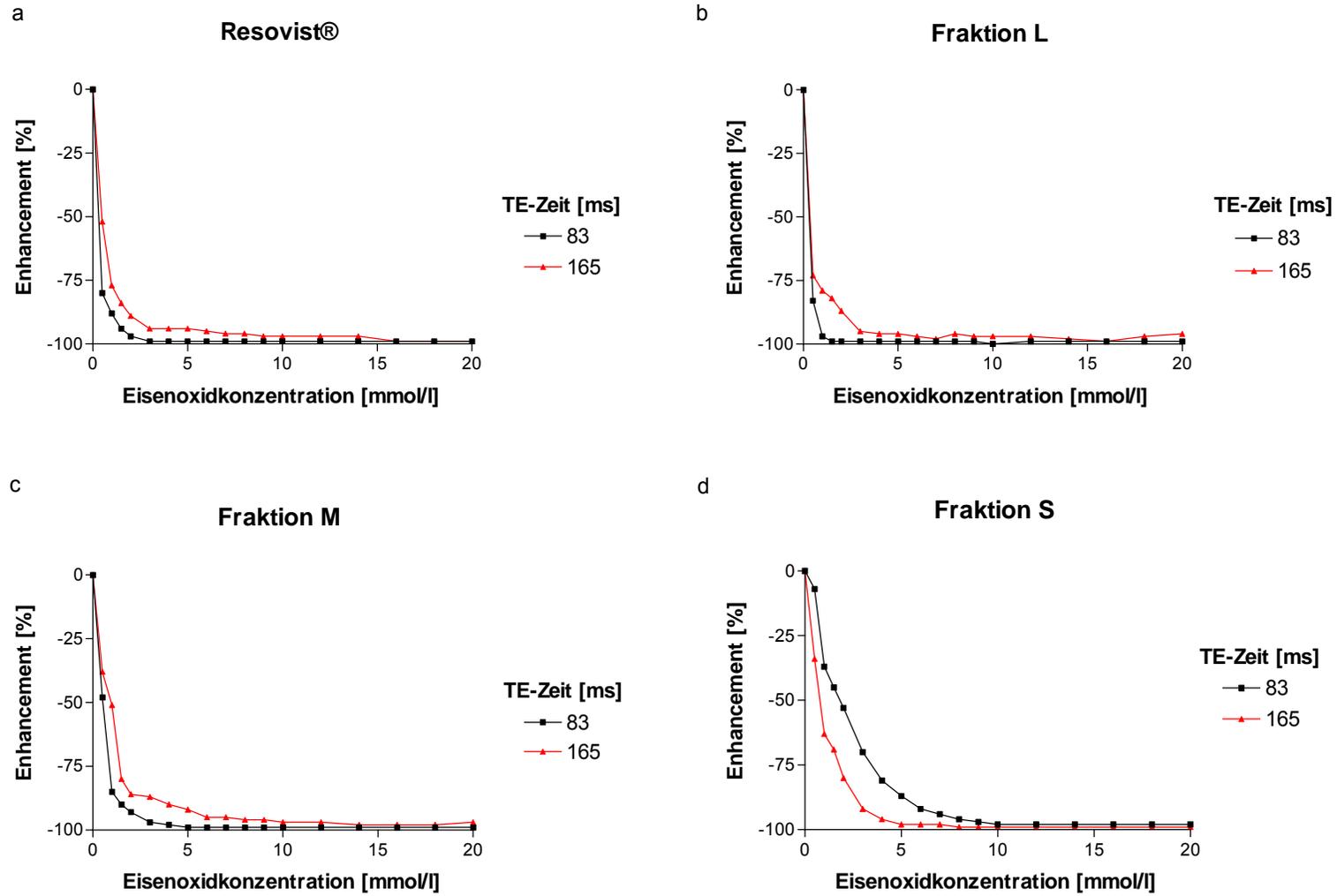


Abb. 7: Phantomstudie: T<sub>1</sub>-gewichtete FLASH-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 100 ms)

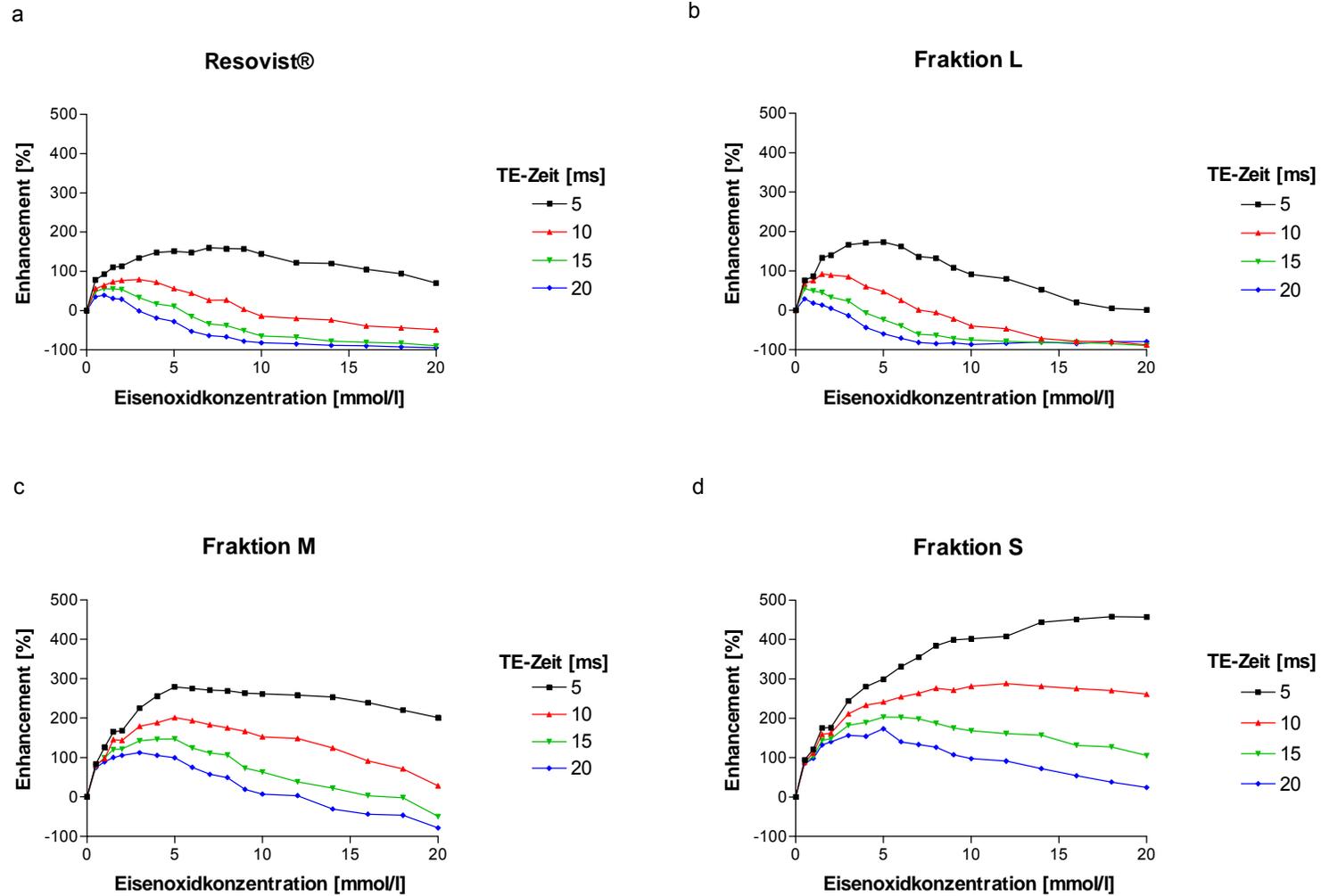


Abb. 8: Phantomstudie: T<sub>2</sub>-gewichtete FLASH-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 100 ms)

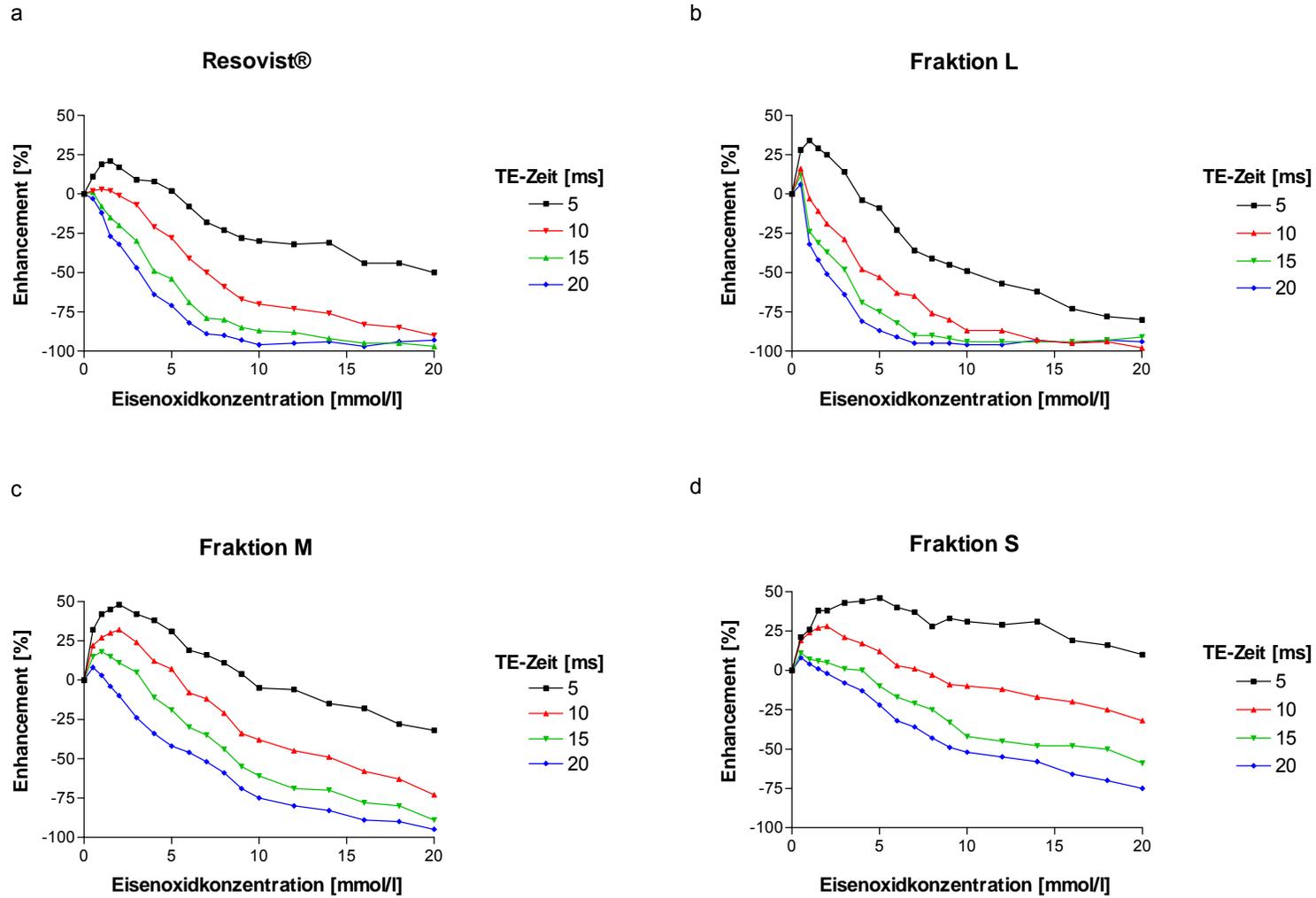


Abb. 9: Phantomstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenzen (Matrix: 128 x 256; TR: 5 ms; TE: 2 ms): Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und des Flipwinkels

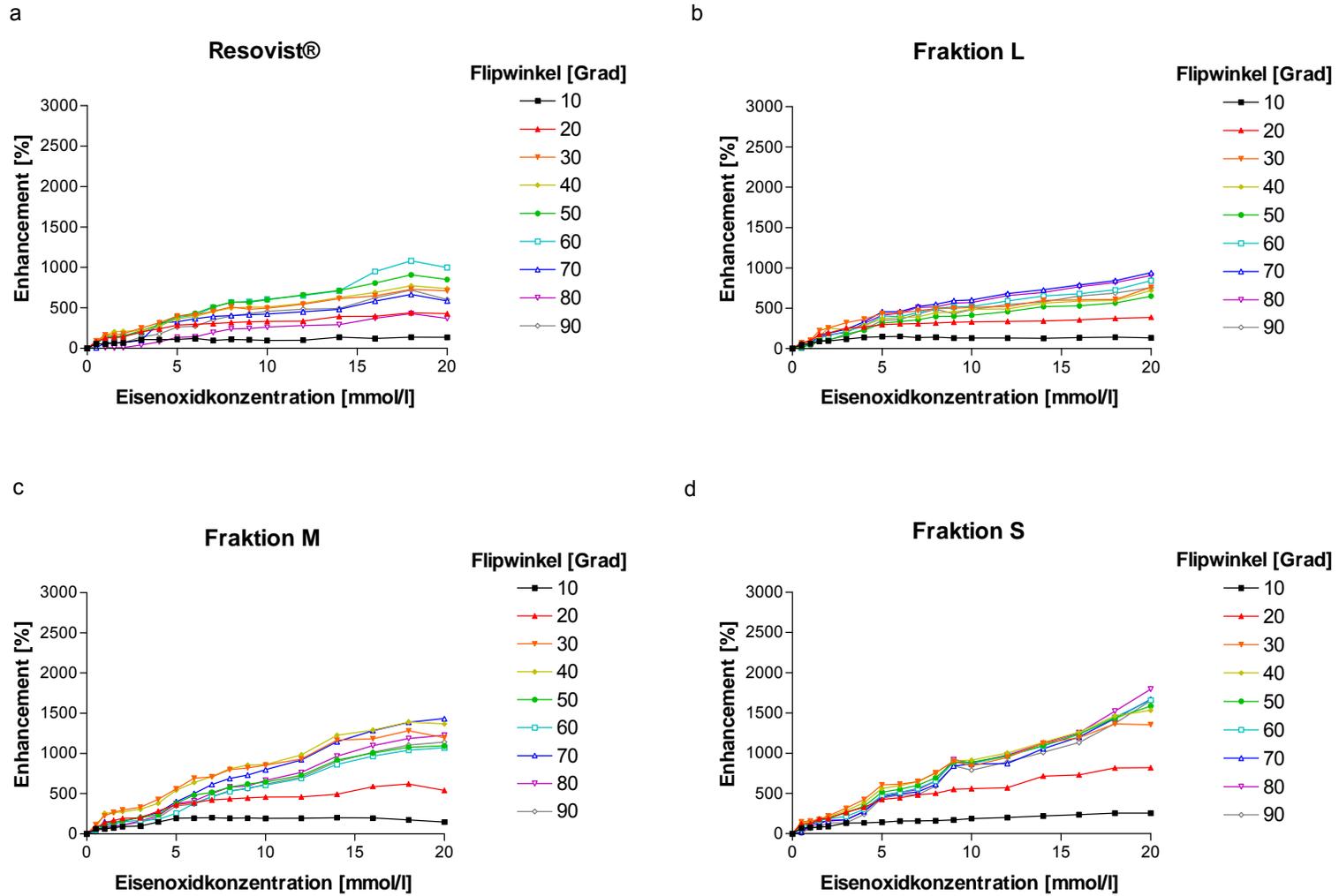
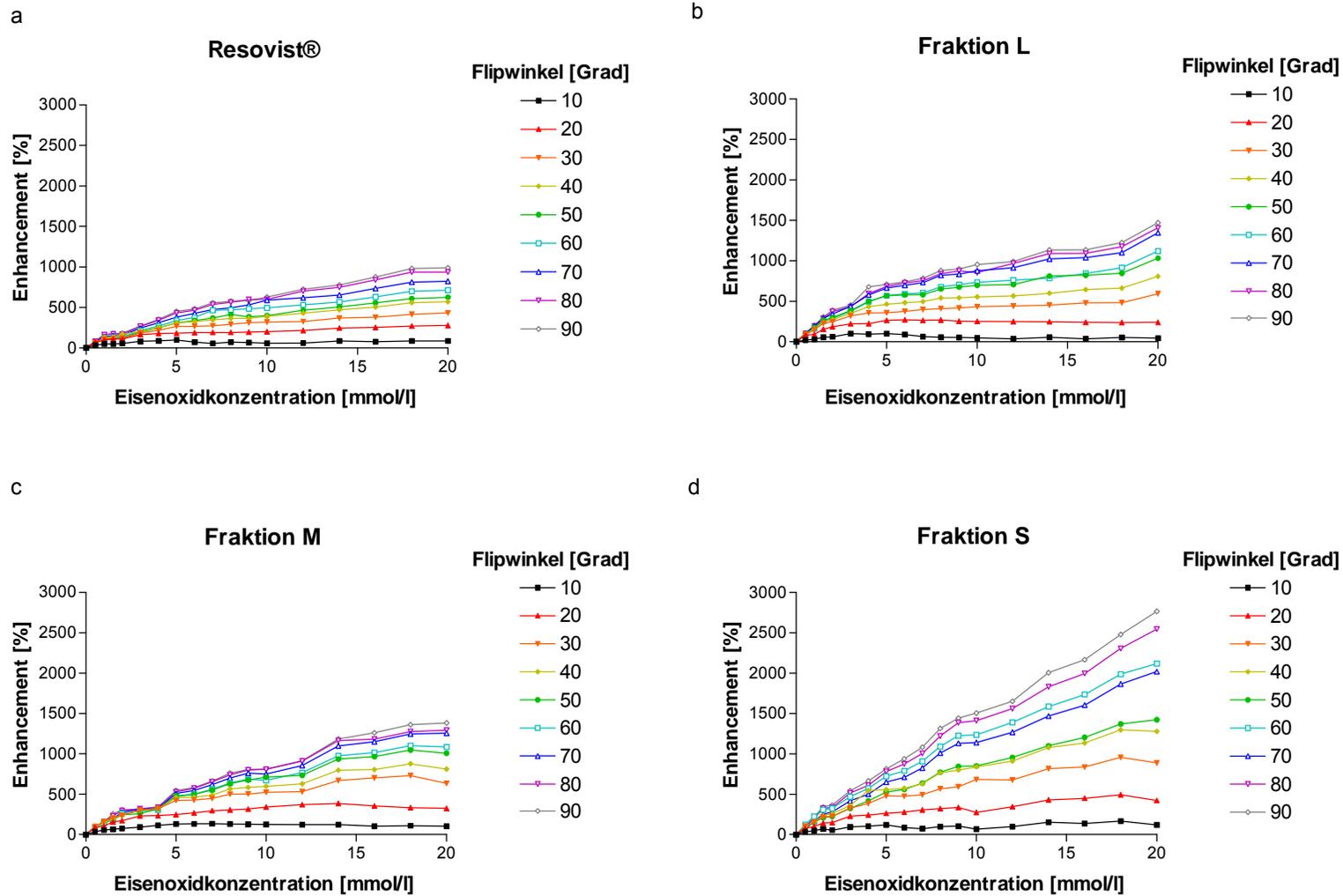


Abb. 10: Phantomstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenzen (Matrix: 256 x 512; TR: 1,8 ms; TE: 5,8 ms): Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und des Flipwinkels



### 3.3.3. Enhancement

Ebenso wie bei der qualitativen Auswertung dokumentieren die berechneten ENH-Werte eine Abhängigkeit von der Sequenzwichtung, der Eisenkonzentration und vom hydrodynamischen Partikeldurchmesser.

Bei den stark  $T_1$ -gewichteten SE- und FLASH-Sequenzen kann ein positives ENH bei geringen Eisenkonzentrationen berechnet werden. Dieses nimmt mit zunehmender  $T_1$ -Wichtung und mit Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers absolut zu und verschiebt sich in Richtung höherer Eisenkonzentrationen. Ebenso verschiebt sich der wiederholte Abfall des ENH in den negativen Wertebereich zu den höheren Eisenkonzentrationen.

Die beiden Subfraktionen S und M erzielen gegenüber der Resovist®-Stammlösung und der Fraktion L das stärkste ENH.

Unter allen getesteten Sequenzen kann bei Anwendung der 3D-MRA-FLASH-Sequenz (TR: 1,8 ms; TE: 5,8 ms; Flipwinkel:  $90^\circ$ ) bei einer Matrix von 256 x 512 Pixel für die Fraktion S bei einer Eisenkonzentration von 20 mmol/l das stärkste ENH von 2767 % ermittelt werden.

Bei Anwendung der  $T_2$ -gewichteten SE- und FLASH-Sequenzen ist ein von der TE und vom hydrodynamischen Durchmesser abhängiges Verhalten des ENH erkennbar. Hingegen lässt sich für die  $T_2$ -gewichteten SE-Sequenz, bei einer Eisenkonzentration von 0,5 mmol Fe/l für die Fraktion S ein ENH von 12 % und für die Fraktion M von 4 % errechnen. Bei ansteigender Eisenkonzentration und  $T_2$ -Wichtung fällt das ENH jedoch wieder in negative Bereiche.

Die  $T_2$ -gewichteten FLASH-Sequenzen zeigen tendenziell einen ähnlichen ENH-Verlauf wie zuvor die  $T_1$ -gewichteten FLASH-Sequenzen, jedoch ist der Anstieg des ENH nicht so ausgeprägt. Die Berechnung eines positiven ENH ist für  $T_2$ -gewichtete TSE-Sequenzen nicht möglich. Wie auch bei allen anderen  $T_2$ -gewichteten Messungen nimmt mit zunehmender Eisenkonzentration und  $T_2$ -Wichtung das ENH bis zur fast völligen Signalauslöschung ab.

Der nahezu gleich bleibende ENH-Verlauf von Resovist® macht besonders bei Anwendung der 3D-MRA-FLASH-Sequenz mit einer Matrix von 256 x 512 (TR: 1,8 ms; TE: 5,8 ms) deutlich, dass hier eine KM-Sättigung nicht erreicht wurde.

### **3.4. Tierstudie**

#### **3.4.1. Bildanalyse**

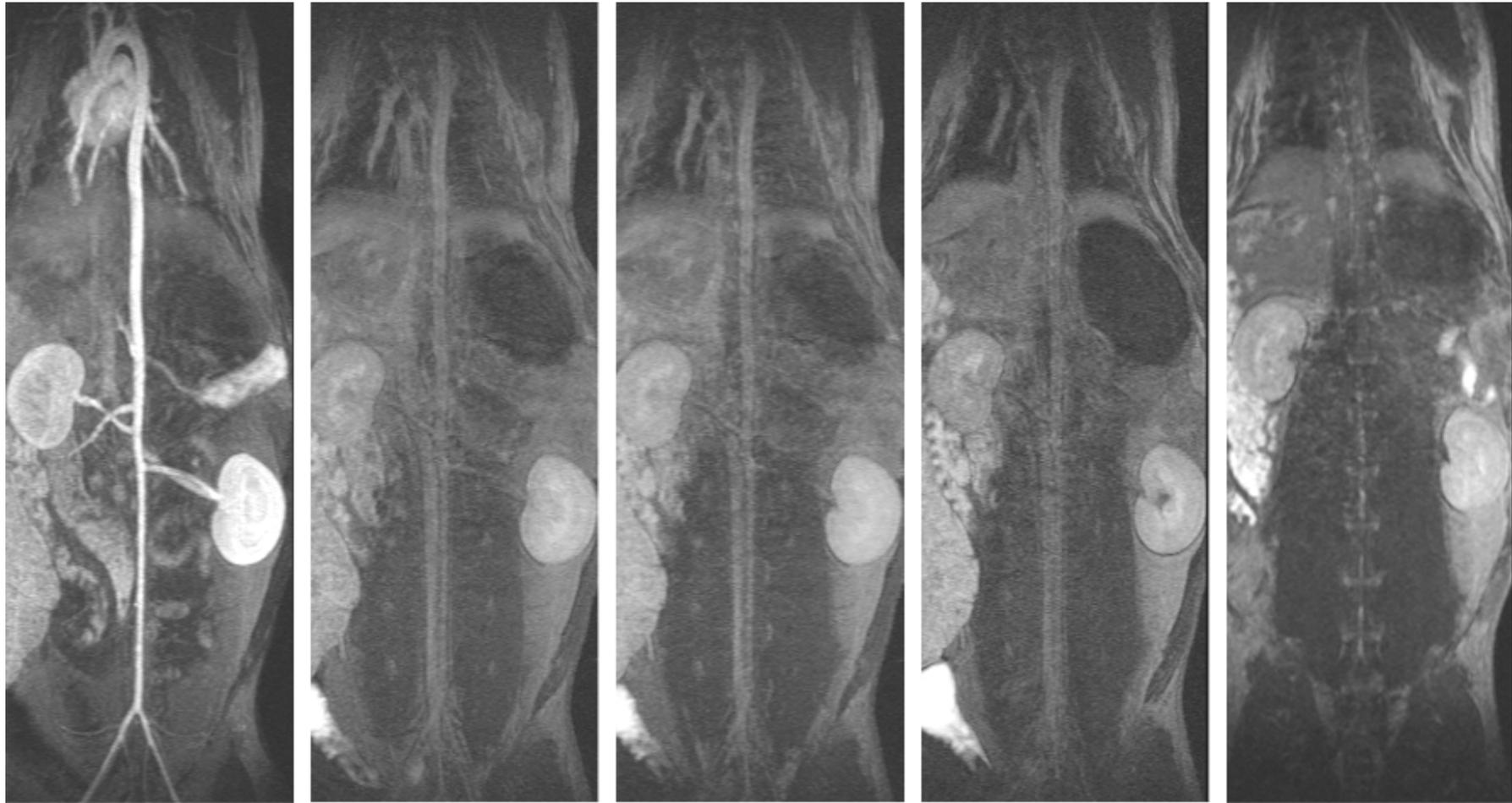
Die angefertigten MRA- und MIP-Aufnahmen beweisen eine deutliche Abhängigkeit der SI und der Blutpool-Phase vom hydrodynamischen Durchmesser und der applizierten KM-Dosis. Mit ansteigender KM-Konzentration und abnehmendem hydrodynamischen Durchmesser lässt sich eine verbesserte Kontrastierung und Sichtbarkeit von Gefäßen, eine deutliche Verstärkung des First-Pass-Effektes sowie ein eindeutig verlängerter Blutpool-Effekt beobachten (Abb. 12 - 23).

Das Referenz-KM Magnevist® erzielt bei einer Dosierung von 0,2 mmol/kg KG den stärksten First-Pass-Effekt (Abb. 11). Für alle getesteten Eisenoxide kann bei einer Dosis von 40 µmol Fe/kg KG der jeweils stärkste First-Pass-Effekt ermittelt werden (Abb. 20 - 23). Im Vergleich zum Referenz-KM zeigt dabei die Fraktion S (40 µmol Fe/kg KG) einen nahezu identisch starken First-Pass-Effekt. Die Aorta abdominalis, die Vena cava, die Nieren- und Iliacgefäße stellen sich mit einem verstärkten intravasalen Signal dar und können gut von den umgebenden Strukturen abgrenzt werden (Abb. 11, 23).

Betrachtet man die angefertigten MIP-Aufnahmen von Resovist® und der Fraktion L bei einer Dosis von 40 µmol Fe kg/KG, so grenzen sich hier nur noch bis ca. 5 Minuten nach KM-Gabe die Aorta abdominalis, die Nieren- und Iliacgefäße gut vom umgebenden Gewebe ab (Abb. 20, 21). Vergleicht man hierzu bei gleicher Dosierung die Aufnahmen der beiden kleineren Fraktionen M und S, so kann hier noch bis zu 25 Minuten nach KM-Gabe eine deutlich erhöhte intravaskuläre SI in der Aorta abdominalis, in den Nieren- und Iliacgefäßen und zusätzlich in der Vena cava festgestellt werden (Abb. 22, 23) Auf Grund der verlängerten venösen Kreislaufzeit und der KM-Umverteilung ist für alle KM und Dosisstufen in der Vena cava ein verzögerter SI-Anstieg sichtbar, der jedoch im Vergleich zu den arteriellen Gefäßen wesentlich schwächer ausfällt (Abb. 11 - 23).

Im Ergebnis erreicht die kleinste Fraktion S bei einer Dosis von 40 µmol Fe kg/KG einen vergleichbar starken First-Pass-Effekt wie Magnevist® und zeigt zudem den am längsten nutzbaren Blutpool-Effekt (Abb. 11, 23).

Abb. 11: Gd-DTPA (0.2 mmol/kg KG): MRA durchgeführt zu den unten angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

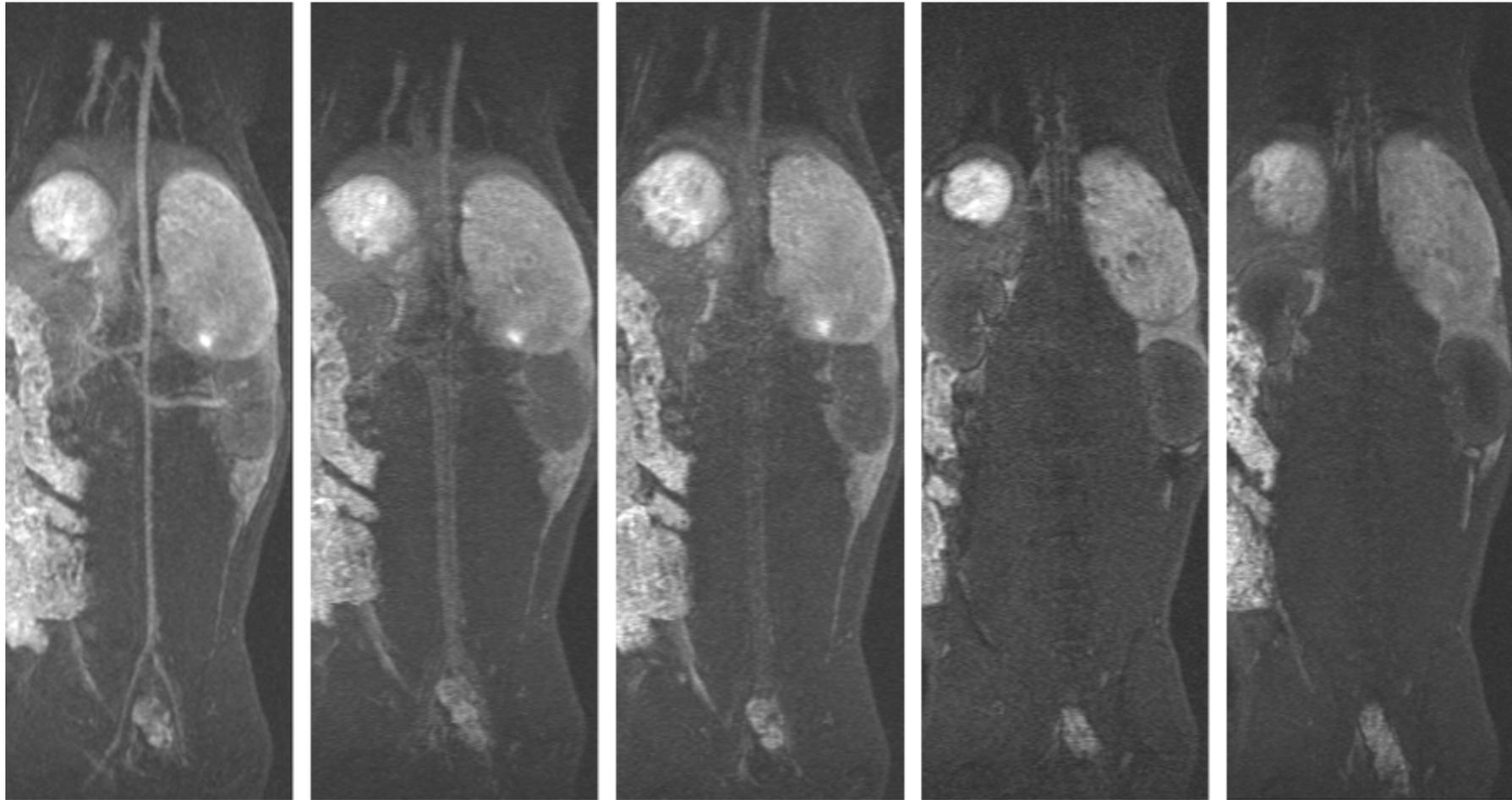
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 12: Resovist® (10 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

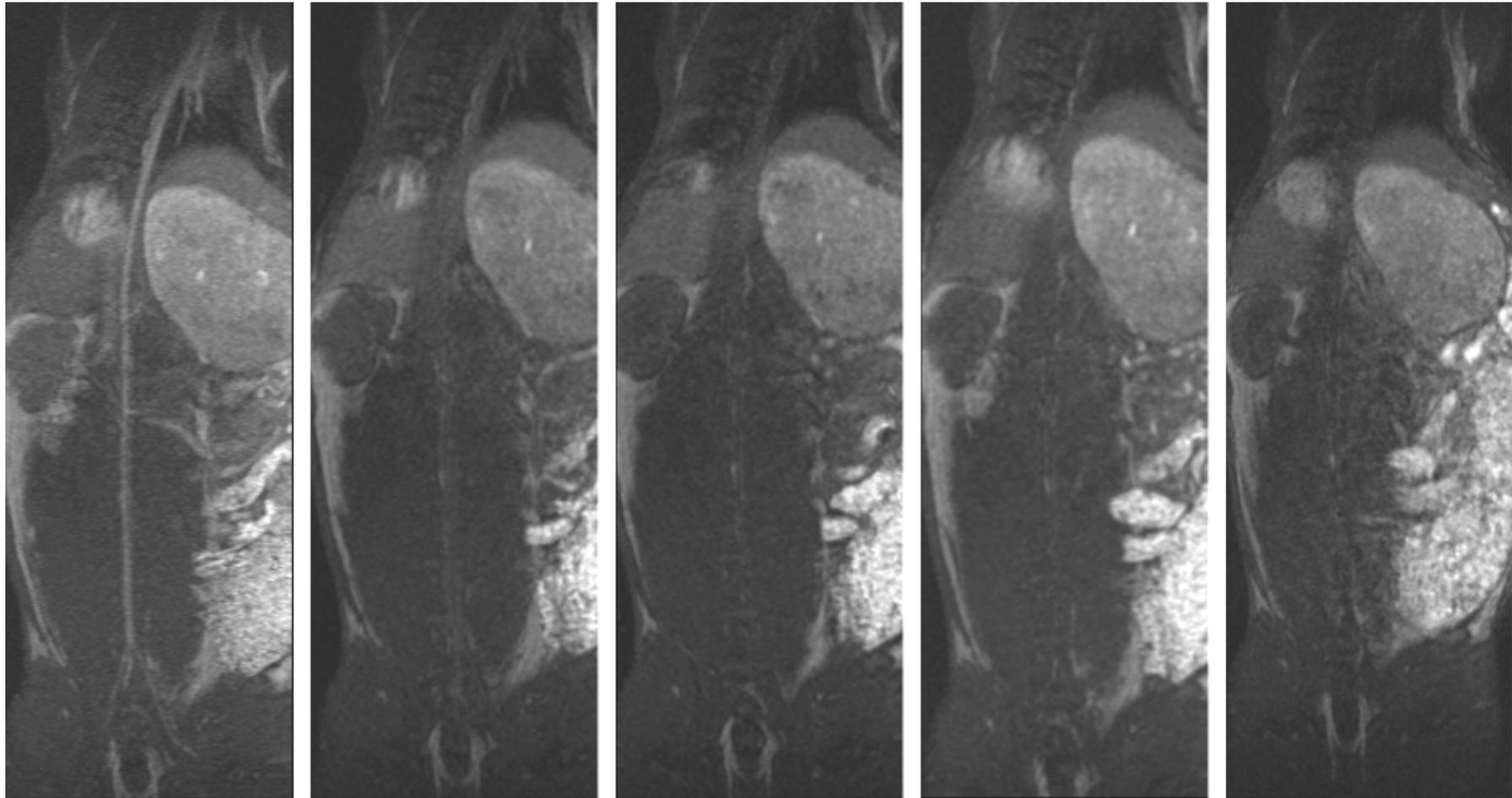
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 13: Fraktion L (10  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

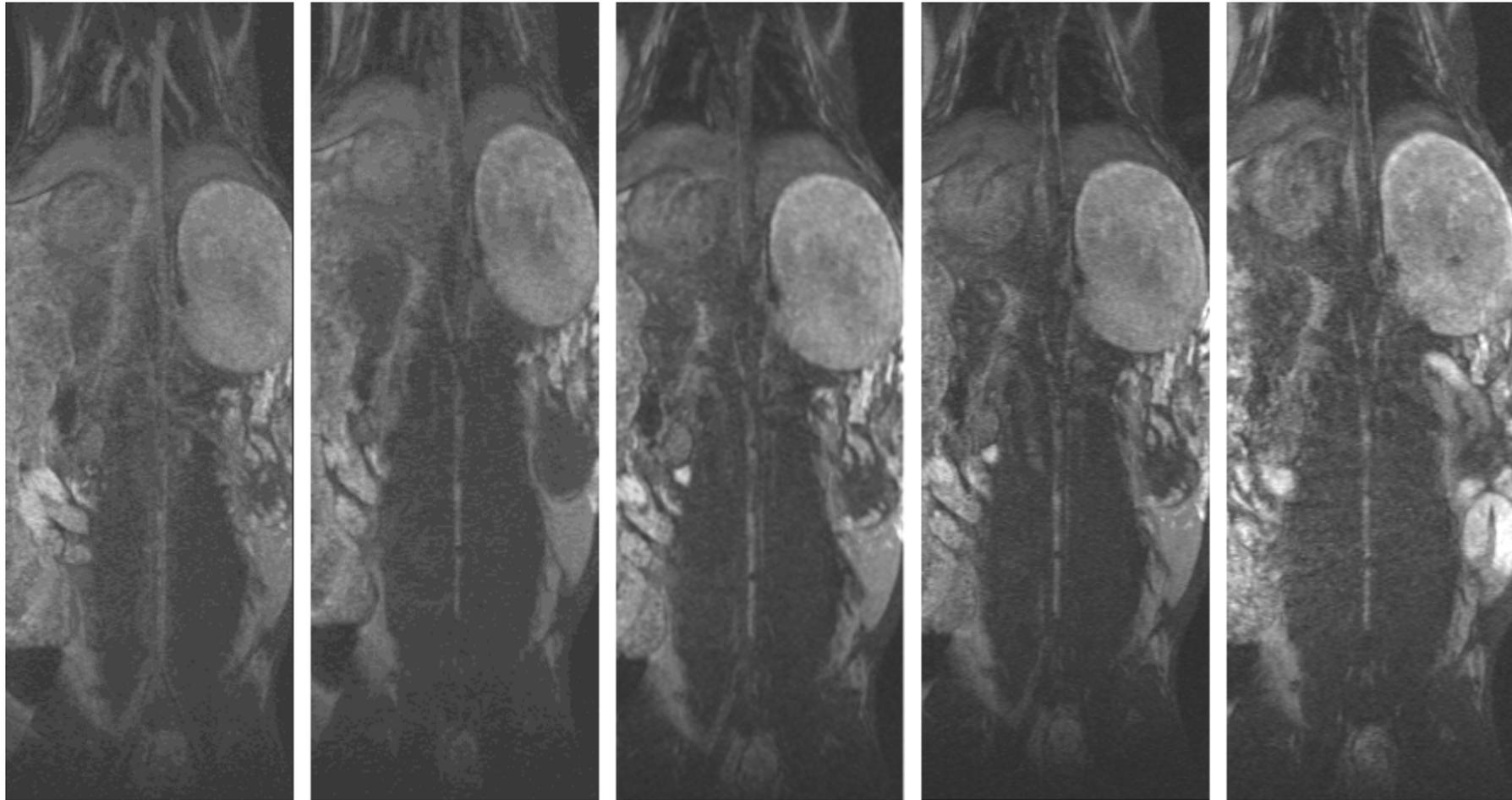
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 14: Fraktion M (10  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

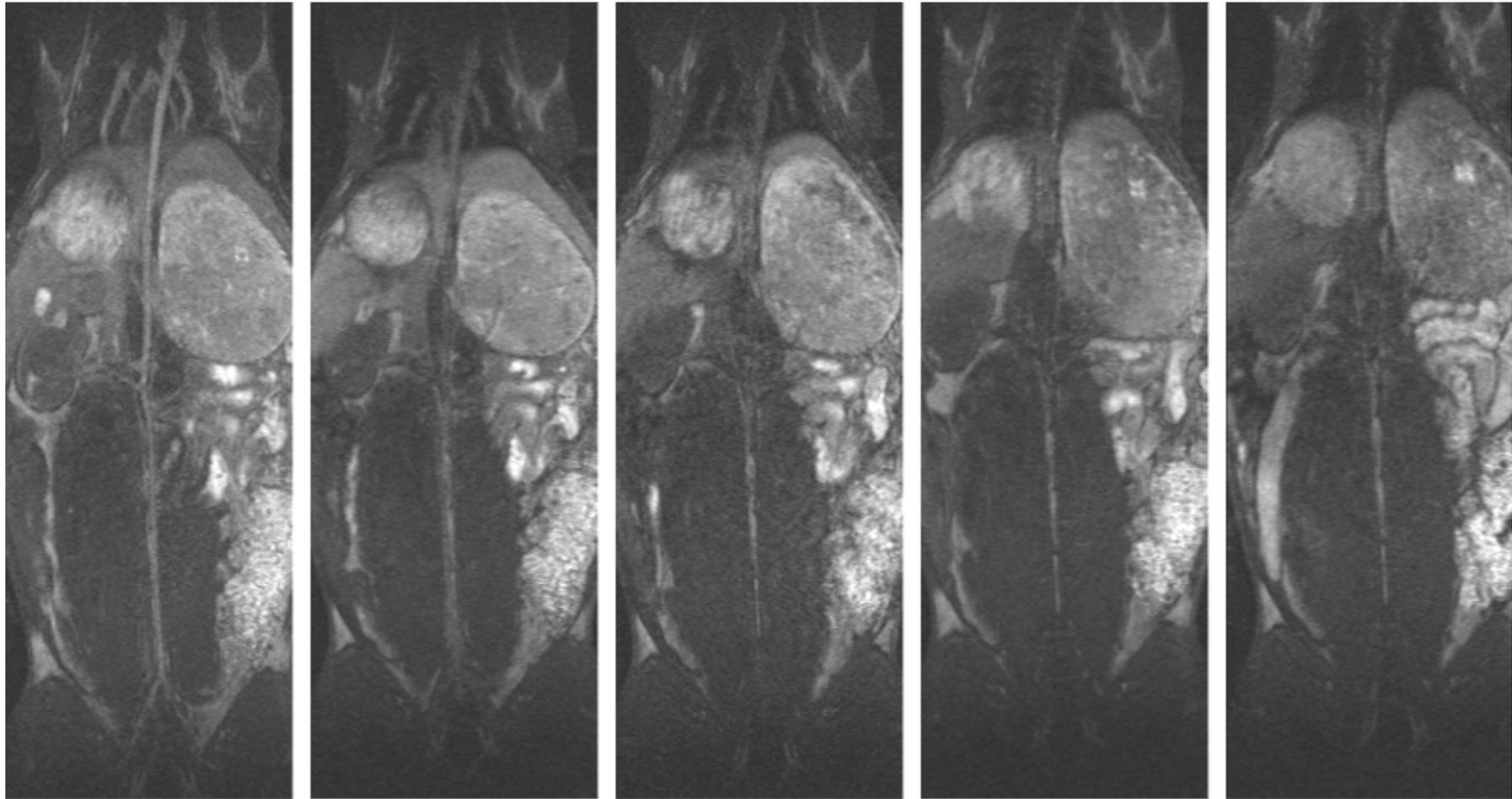
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 15: Fraktion S (10  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

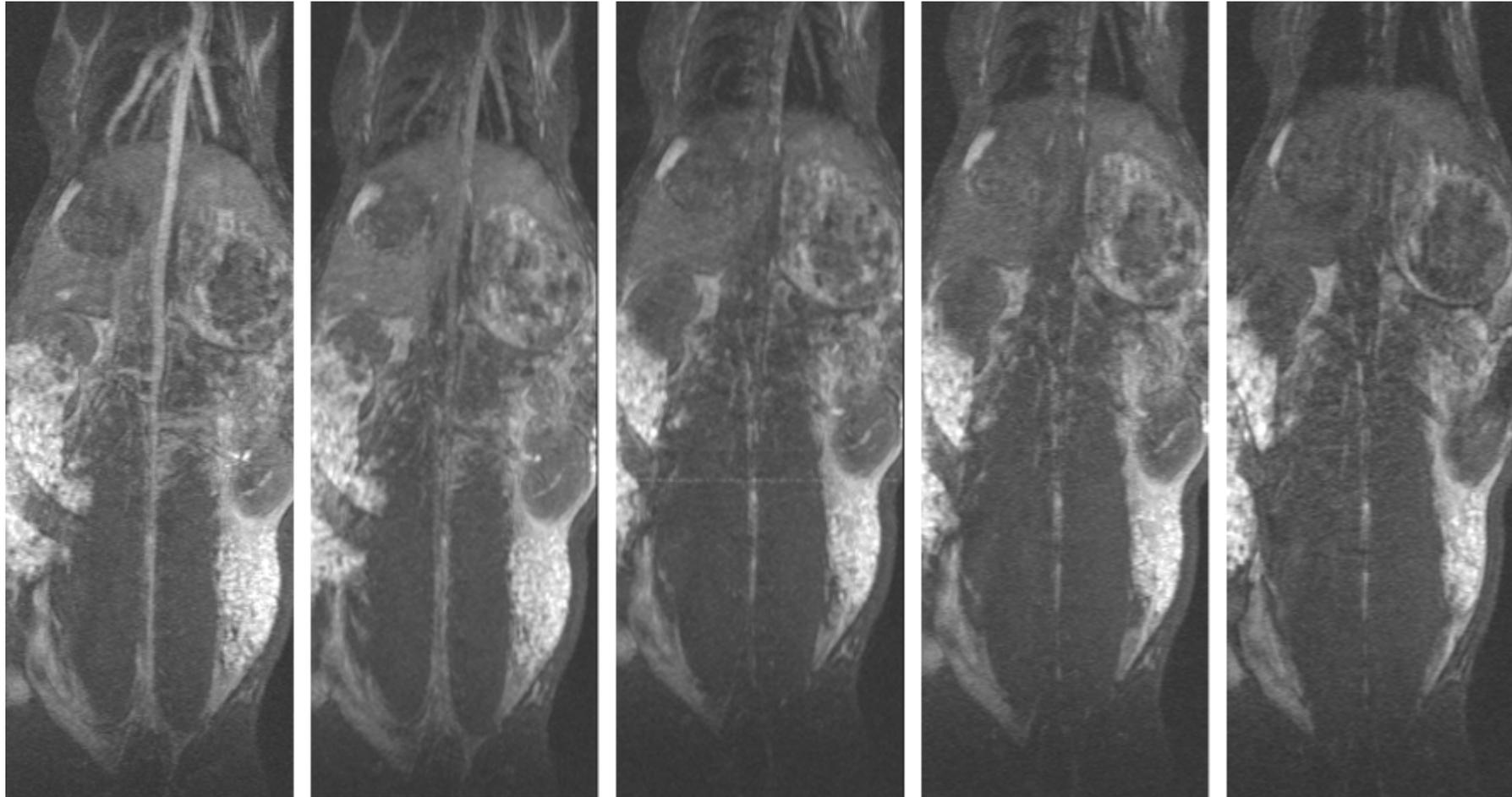
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 16: Resovist® (20 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

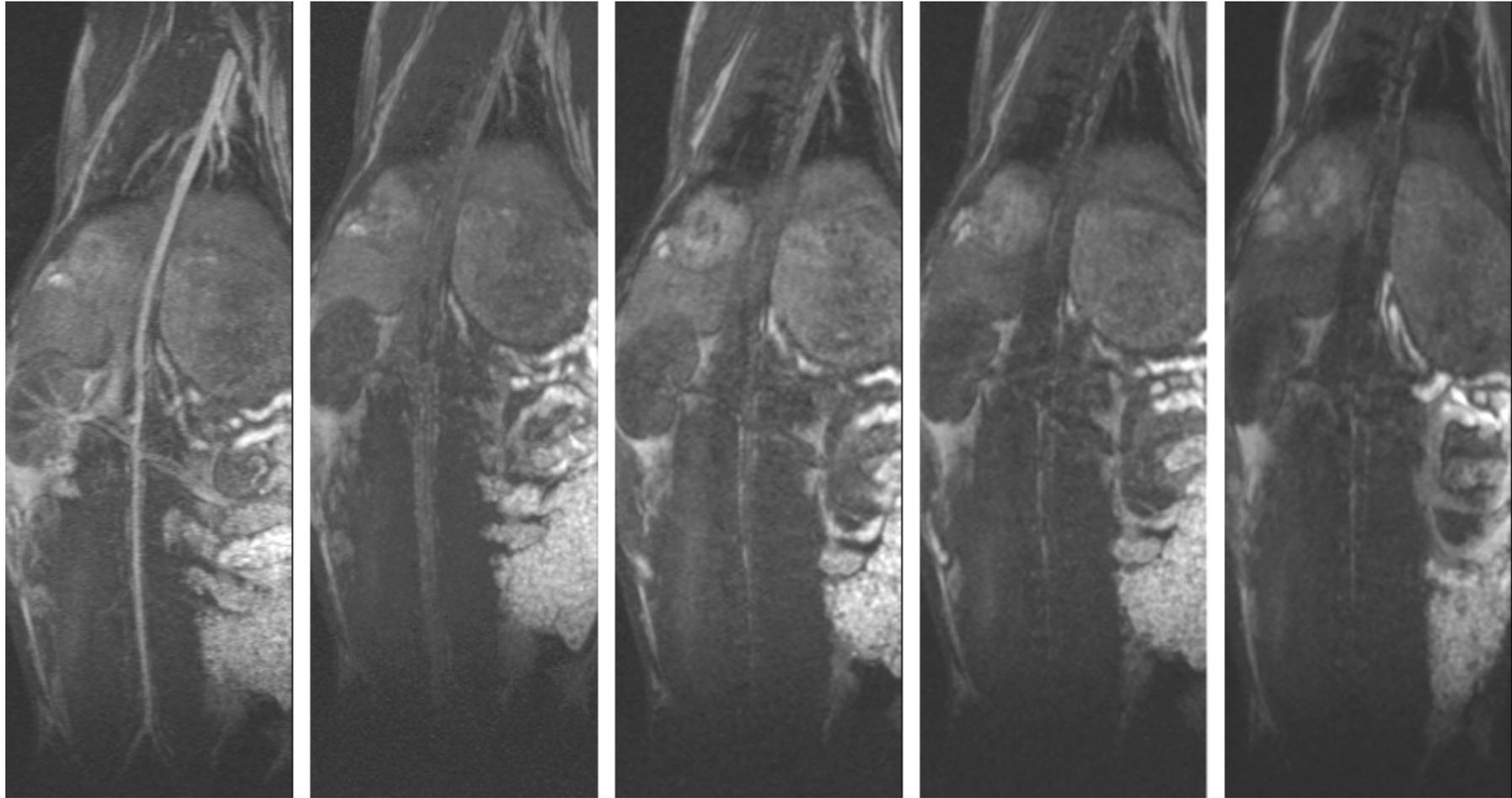
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 17: Fraktion L (20  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

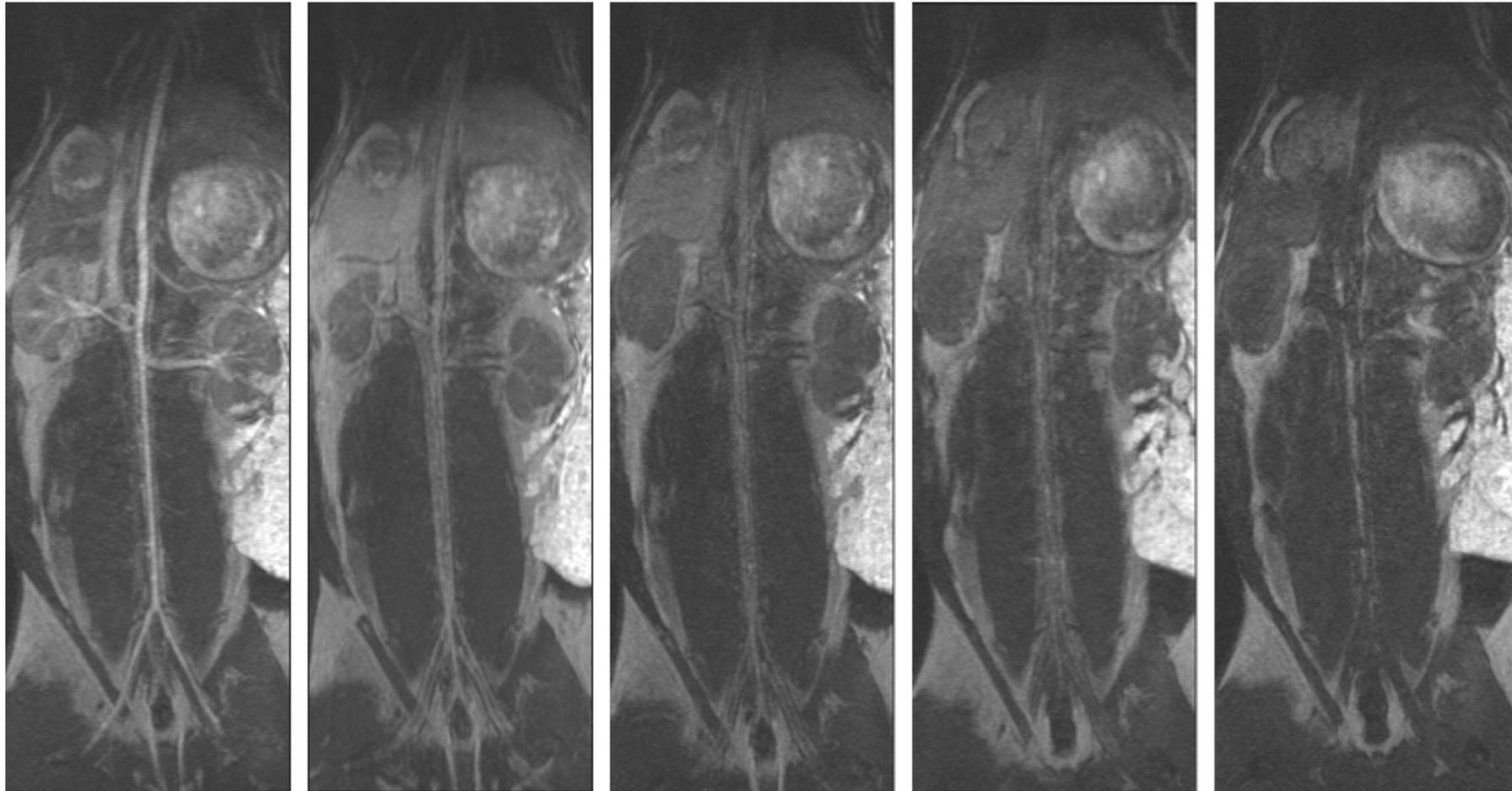
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 18: Fraktion M (20  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

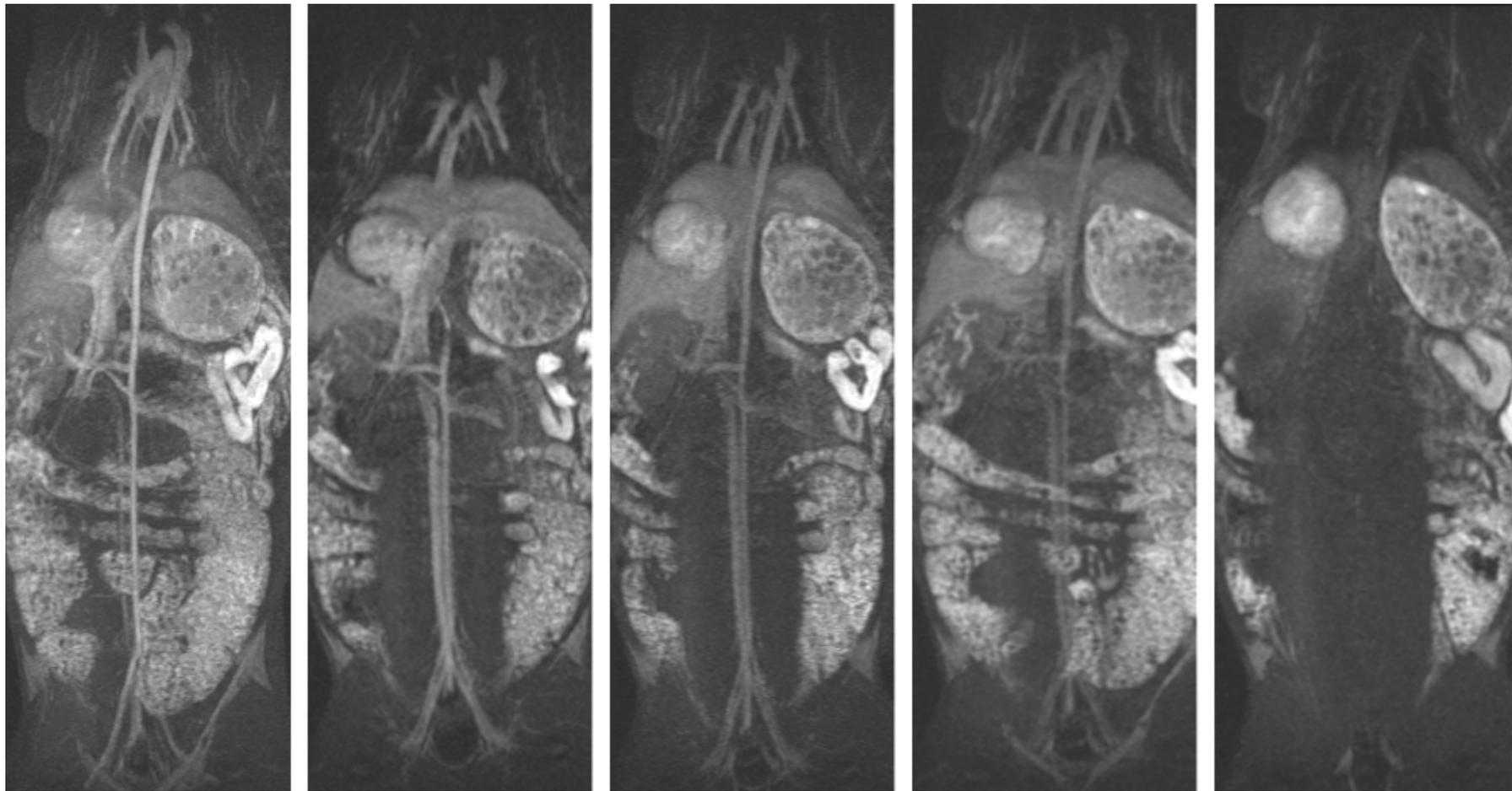
5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 19: Fraktion S (20  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 20: Resovist® (40 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation

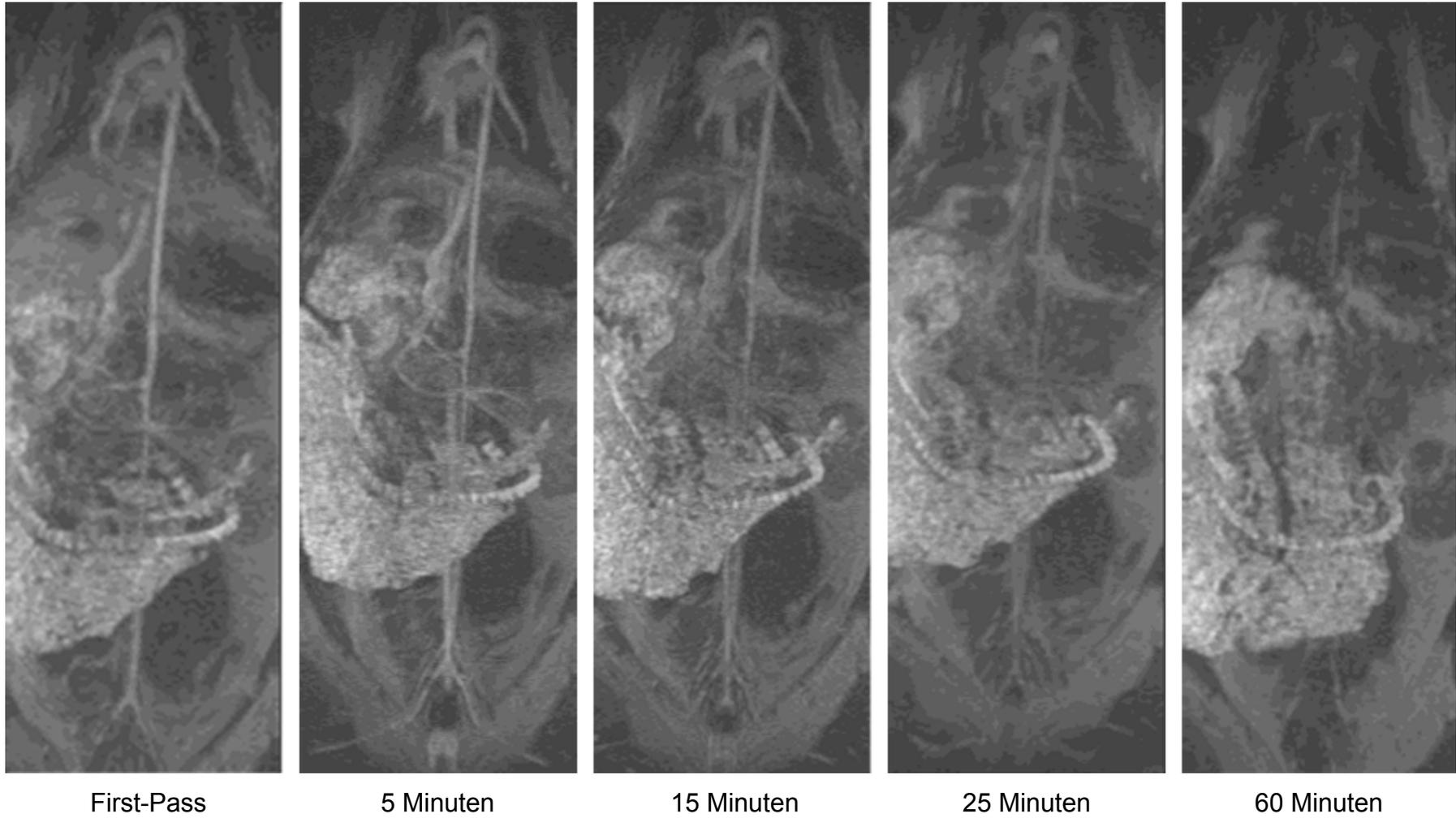
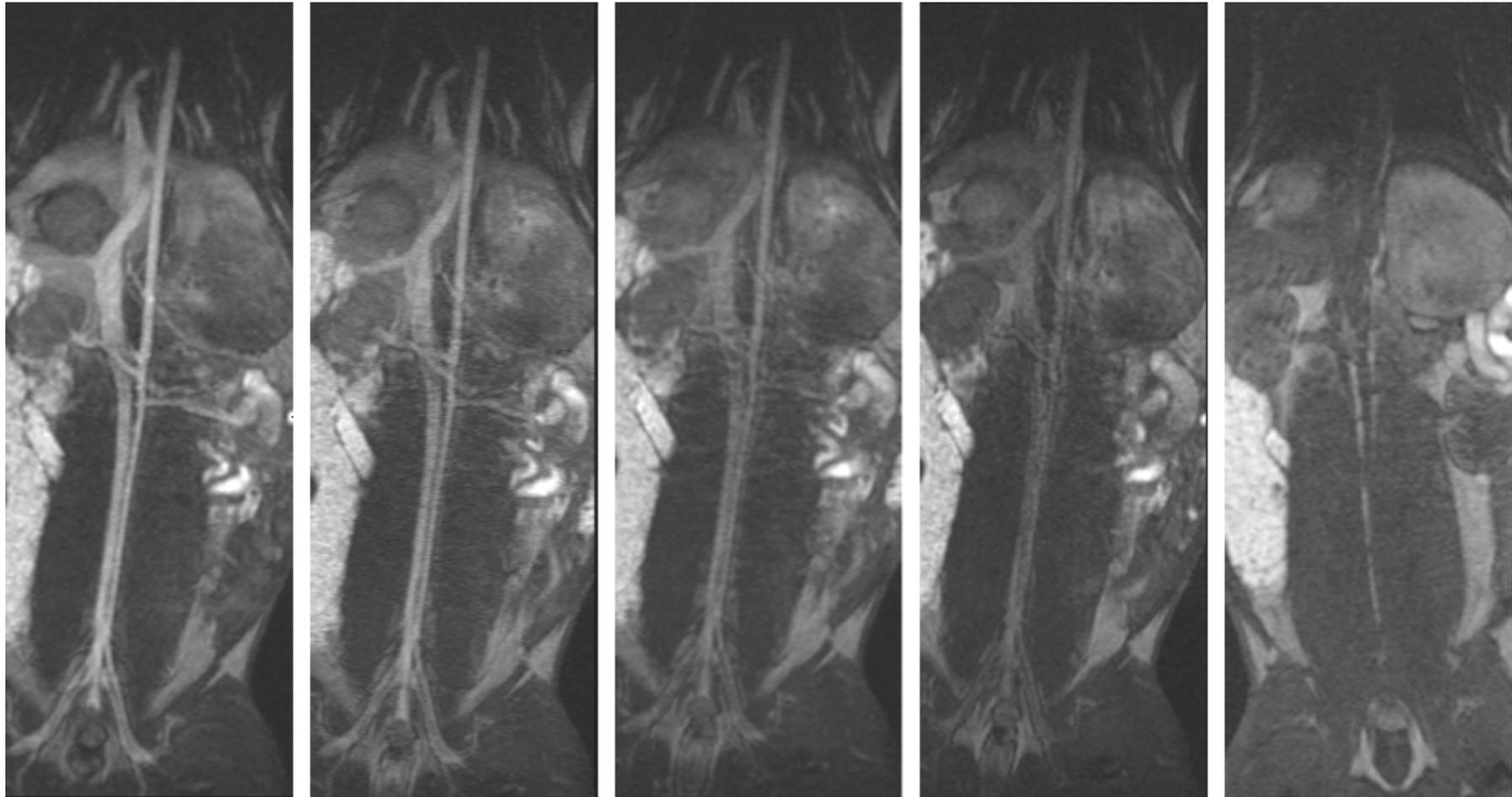


Abb. 21: Fraktion L (40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

Abb. 22: Fraktion M (40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation

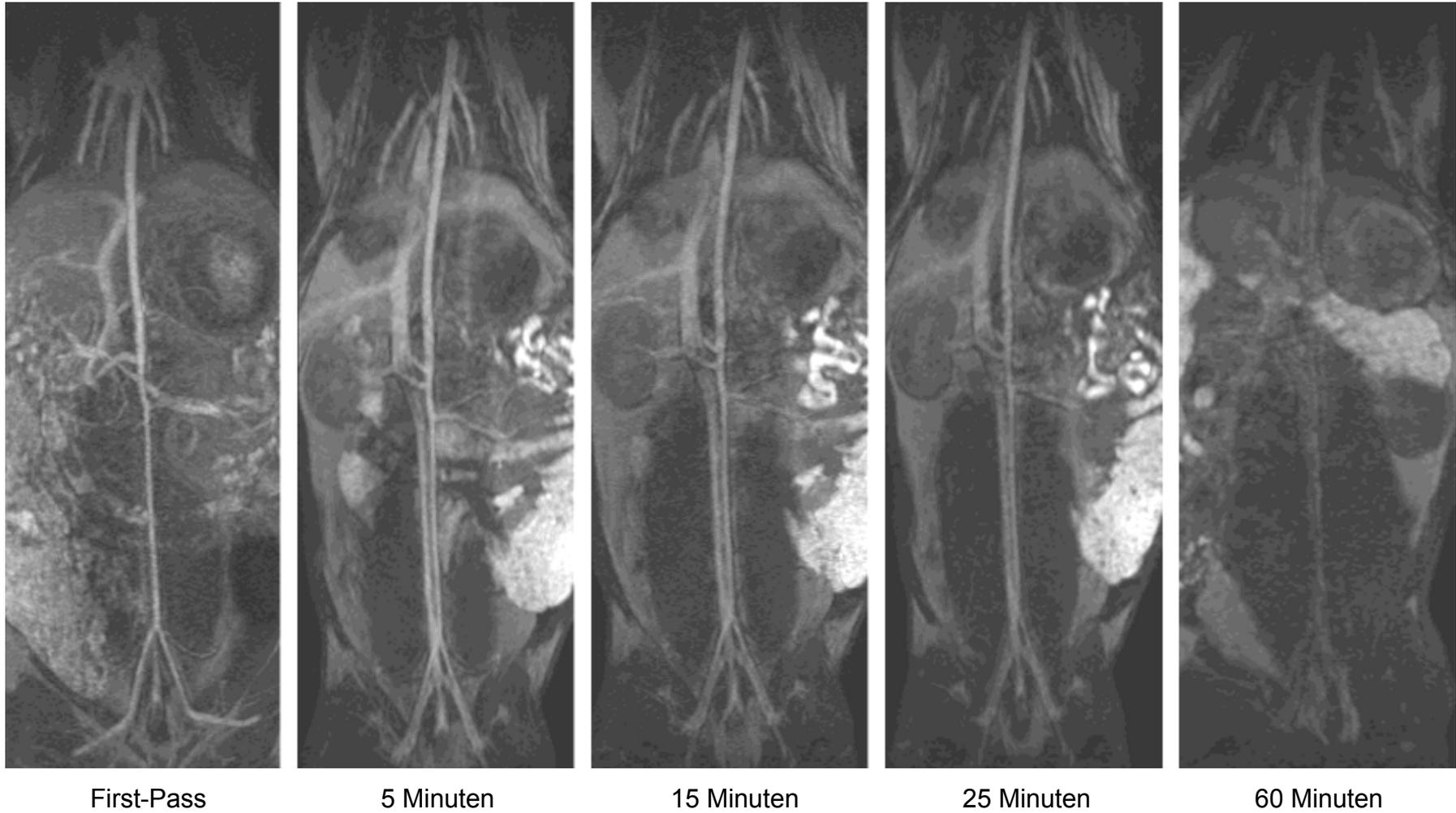
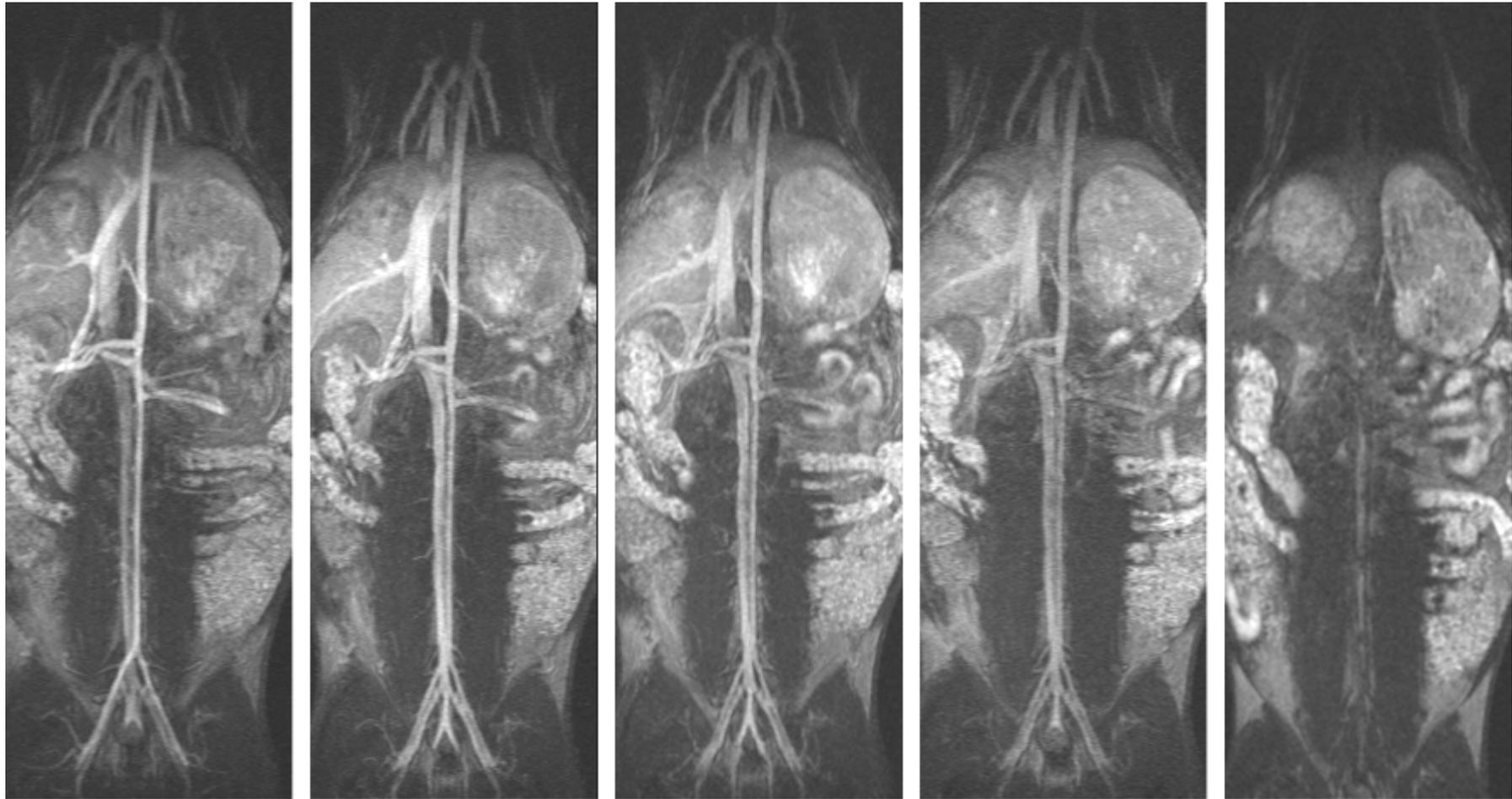


Abb. 23: Fraktion S (40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation



First-Pass

5 Minuten

15 Minuten

25 Minuten

60 Minuten

### 3.4.2. Enhancement

Parallel zur qualitativen Auswertung kann für alle getesteten KM-Gruppen und Konzentrationen in den untersuchten Gefäßen (Aorta abdominalis, Arteria renalis, Arteria iliaca, Vena cava) das jeweils stärkste ENH im First-Pass errechnet werden (Tabelle 9; Abb. 24, 25).

Die durchgeführten Berechnungen belegen, dass die Erhöhung der KM-Dosis und die gleichzeitige Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers nicht nur eine Zunahme des ENH im First-Pass und in der Verteilungsphase, sondern auch eine Verlängerung des Blutpool-Effektes bewirken (65 nm vs 21 nm,  $p < 0,01$ ). Ausgenommen hiervon sind lediglich die Iliacalgefäße bei einer Dosis von 10  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  (65 nm vs 21 nm,  $p > 0,01$ )

Für alle KM lässt sich das jeweilige ENH-Maximum im First-Pass und im Steady-State bei einer Dosis von 40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  berechnen (Tabelle 9; Abb. 24, 25).

Vergleicht man für die Aorta abdominalis im First-Pass das ENH benachbarter Partikelgruppen miteinander, so kann bei einer Dosis von 40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  ein signifikanter Unterschied zwischen Resovist® und den Fraktionen L und M (33 nm vs 46 nm,  $p < 0,01$ ; 46 nm vs 65 nm;  $p < 0,01$ ) festgestellt werden. Hingegen besteht zwischen den beiden kleinsten Fraktionen S und M kein signifikanter Unterschied.

In der Arteria renalis und der Arteria iliaca lässt sich bis zu einer Dosis von 20  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  ein deutlicher Unterschied zwischen Resovist® und den Fraktionen M und L (33 nm vs 46 nm;  $p < 0,01$ ; 46 nm vs 65 nm;  $p < 0,01$ ), nicht aber für die beiden kleinsten Partikelfraktionen feststellen, die wiederum ein nahezu identisches ENH aufzeigen (Tabelle 9).

Für diese beiden Fraktionen lässt sich ein signifikanter Unterschied im First-Pass in den Nierenarterien bei einer Dosis von 20  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  (21 nm vs 33 nm;  $p < 0,01$ ) ermitteln (Tabelle 9).

Die Vena cava zeigt im Vergleich zu den arteriellen Gefäßen einen verzögerten Anstieg des ENH, wobei für alle KM die jeweiligen ENH-Maxima erst nach dem First-Pass in der Blutpool-Phase berechenbar sind. Zurückzuführen ist dies auf die verlängerte venöse Kreislaufzeit der KM. Im Vergleich zu den arteriell

erzielten ENH-Maxima fallen die ENH-Werte für die Vena cava deutlich geringer aus (Tabelle 9). Erklärbar ist dies sowohl mit der KM-Umverteilung als auch mit dem venösen Verdünnungseffekt.

Jedoch bewirken auch in der Vena cava die Erhöhung der KM-Dosis und die Verkleinerung des hydrodynamischen Partikeldurchmessers eine Steigerung des ENH (Tabelle 9).

Während der Verteilungsphase kann in der Aorta abdominalis bei Konzentrationen von 20 und 40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  ein signifikant ( $p < 0,01$ ) höheres ENH für die beiden kleinsten Fraktionen M und S berechnet werden als im Vergleich zu Resovist® und der Fraktion L. Nach Applikation der Fraktion S ist in der Aorta abdominalis eine deutliche Verstärkung des ENH bis über 25 Minuten nachweisbar (Abb. 24, 25; Tabelle 9: ENH [%]: Aorta abdominalis: Fraktion S (40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ): First-Pass:  $1135,0 \pm 58,1$ ; nach 25 Minuten:  $532,9 \pm 66,4$ ).

Betrachtet man hingegen den ENH-Verlauf des Referenz-KM Magnevist®, so zeigt sich nach dem ENH-Maximum im First-Pass ein rascher SI-Verlust (Abb. 24, 25; Tabelle 9: ENH [%]: Aorta abdominalis: Magnevist® (0,2 mmol/kg KG): First-Pass:  $1253,6 \pm 86,3$ ; nach 25 Minuten:  $199,3 \pm 61,7$ ).

Parallel zur qualitativen Auswertung der MRA-Aufnahmen verdeutlicht auch die quantitative Auswertung, dass im Vergleich zu allen anderen KM-Gruppen für die Fraktion S bei einer Dosis von 40  $\mu\text{mol Fe/kg KG}$  das stärkste ENH im First-Pass und der längste, für die MRA nutzbare Blutpool-Effekt ermittelt werden kann.

Tabelle 9: Relatives Enhancement [%] von Resovist® und seinen drei Fraktionen nach Applikation der Höchstdosis von 40 µmol Fe/kg KG im Vergleich zum Referenz-KM Magnevist® (0,2 mmol/kg KG)

Gefäß und Zeit <sup>1</sup>	Resovist®	Fraktion L	Fraktion M	Fraktion S	Magnevist®
<b>Aorta abdominalis</b>					
0	637,1 ± 77,0	861,0 ± 43,7	1026,9 ± 83,3	1135,0 ± 58,1	1253,7 ± 86,3
5	506,8 ± 74,8	670,0 ± 76,4	803,0 ± 42,8	922,4 ± 53,7	446,6 ± 48,0
10	423,8 ± 60,0	517,6 ± 54,5	666,4 ± 67,2	778,9 ± 65,0	345,6 ± 27,4
15	345,9 ± 50,2	407,3 ± 73,7	598,6 ± 65,2	686,1 ± 76,5	295,0 ± 32,8
20	274,9 ± 46,3	347,2 ± 45,6	536,9 ± 73,6	605,9 ± 72,3	251,4 ± 33,2
25	208,9 ± 44,6	287,6 ± 32,3	445,0 ± 69,7	532,9 ± 66,4	199,3 ± 61,7
30	156,5 ± 48,9	223,4 ± 34,9	368,7 ± 76,2	439,0 ± 58,8	149,6 ± 68,1
40	109,3 ± 34,3	172,5 ± 25,6	278,6 ± 63,5	326,0 ± 63,7	129,5 ± 48,4
50	77,5 ± 35,9	121,7 ± 20,1	182,3 ± 32,2	246,9 ± 47,4	98,4 ± 40,7
60	53,7 ± 25,9	52,4 ± 18,7	107,2 ± 27,3	122,0 ± 29,8	59,7 ± 26,1
24 h	11,5 ± 5,5	5,3 ± 5,3	7,1 ± 3,3	8,1 ± 3,7	9,5 ± 4,3
<b>Arteria renalis</b>					
0	586,2 ± 87,7	756,2 ± 60,2	802,0 ± 81,6	893,7 ± 56,5	1145,5 ± 78,7
5	506,9 ± 74,4	596,0 ± 56,4	750,3 ± 49,4	788,3 ± 63,2	410,9 ± 43,9
10	423,3 ± 65,5	488,0 ± 93,9	664,3 ± 68,1	667,2 ± 73,5	372,9 ± 30,5
15	309,6 ± 56,2	359,1 ± 84,2	481,8 ± 98,1	564,5 ± 72,2	312,7 ± 29,1
20	251,4 ± 41,4	298,8 ± 57,1	402,4 ± 58,7	479,6 ± 72,8	275,3 ± 33,7
25	164,6 ± 42,8	288,1 ± 84,4	342,5 ± 69,1	425,0 ± 71,0	251,5 ± 22,8
30	127,9 ± 29,9	198,8 ± 73,3	289,5 ± 80,7	332,6 ± 74,4	233,0 ± 35,2
40	84,7 ± 26,6	146,1 ± 68,4	171,8 ± 33,8	230,6 ± 34,5	192,0 ± 46,8
50	55,9 ± 27,2	78,9 ± 33,3	102,9 ± 45,7	174,8 ± 37,6	157,5 ± 57,1
60	33,9 ± 18,8	34,7 ± 12,8	41,8 ± 14,5	99,0 ± 17,6	110,6 ± 45,3
24 h	7,1 ± 2,6	9,5 ± 3,8	10,8 ± 3,5	10,7 ± 4,2	13,7 ± 10,8
<b>Arteria iliaca</b>					
0	565,7 ± 51,6	786,1 ± 51,4	856,1 ± 40,1	896,3 ± 28,1	1016,1 ± 85,5
5	518,3 ± 60,2	628,7 ± 61,2	758,7 ± 40,2	769,0 ± 80,1	304,9 ± 58,8
10	455,2 ± 59,4	470,0 ± 37,6	636,8 ± 34,0	674,4 ± 75,0	264,3 ± 53,1
15	336,6 ± 41,9	368,6 ± 32,0	482,8 ± 72,2	563,4 ± 37,2	224,5 ± 51,8
20	227,2 ± 28,7	306,7 ± 28,1	383,7 ± 82,7	469,2 ± 69,7	194,2 ± 38,7
25	187,2 ± 25,5	244,9 ± 44,5	324,3 ± 94,3	378,0 ± 76,9	161,0 ± 41,1
30	124,2 ± 22,5	178,2 ± 37,0	247,5 ± 74,8	323,2 ± 77,2	132,9 ± 34,0
40	108,1 ± 15,0	134,4 ± 32,7	178,0 ± 45,4	242,1 ± 72,0	119,0 ± 38,5
50	66,3 ± 18,6	86,8 ± 31,7	130,4 ± 67,2	185,7 ± 64,0	98,9 ± 47,0
60	22,2 ± 14,5	46,8 ± 23,4	55,5 ± 30,5	80,0 ± 22,3	69,7 ± 30,3
24 h	6,1 ± 3,4	7,2 ± 3,3	9,9 ± 4,6	9,9 ± 4,8	9,5 ± 8,7
<b>Vena cava</b>					
0	283,4 ± 84,3	551,3 ± 38,9	561,3 ± 82,7	754,5 ± 66,3	336,6 ± 43,6
5	610,5 ± 85,5	693,9 ± 95,7	722,5 ± 70,3	901,0 ± 70,8	391,4 ± 60,1
10	471,4 ± 64,9	488,6 ± 82,1	608,6 ± 52,9	763,7 ± 47,7	367,9 ± 56,4
15	368,6 ± 65,8	384,3 ± 78,4	478,2 ± 70,6	689,7 ± 48,4	285,4 ± 57,5
20	294,4 ± 46,7	339,2 ± 67,3	409,4 ± 76,2	579,2 ± 56,1	226,4 ± 72,9
25	238,4 ± 42,9	268,3 ± 51,8	319,8 ± 81,5	492,8 ± 62,3	180,5 ± 75,1
30	171,5 ± 29,9	210,2 ± 41,3	258,6 ± 88,5	370,8 ± 32,7	138,7 ± 71,7
40	101,2 ± 26,1	155,7 ± 29,3	172,9 ± 62,0	307,7 ± 54,6	118,1 ± 61,7
50	64,5 ± 21,5	108,8 ± 33,5	117,3 ± 34,4	215,5 ± 58,3	96,6 ± 59,0
60	36,0 ± 16,7	55,6 ± 17,8	65,3 ± 20,8	110,7 ± 27,9	82,1 ± 46,9
24 h	0,8 ± 7,2	0,6 ± 13,3	1,6 ± 12,5	2,6 ± 12,7	0,4 ± 11,8

<sup>1</sup>Zeit in Minuten wenn nicht anders vermerkt; Der Zeitpunkt 0 Minuten entspricht dem First-Pass

Abb. 24: Relatives Enhancement [%] in der Aorta abdominalis: Resovist® und seine drei Fraktionen nach Applikation von 10, 20 und 40  $\mu\text{mol Fe kg/KG}$  im Vergleich zum Referenz-KM Magnevist® (0,2 mmol/kg KG); 3D-MRA-FLASH-Sequenz: TR: 5,8; TE: 1,8 (Tabelle 6)

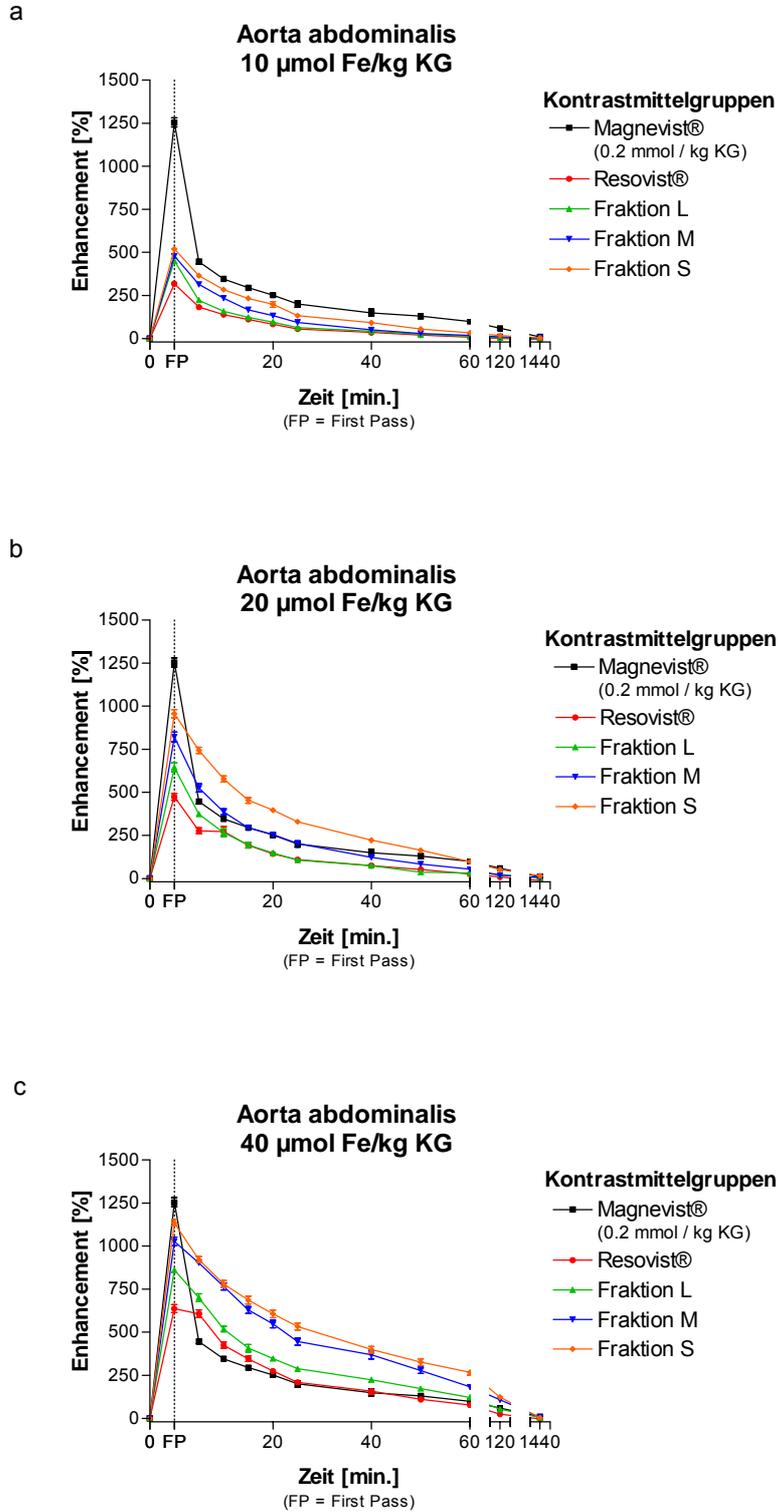
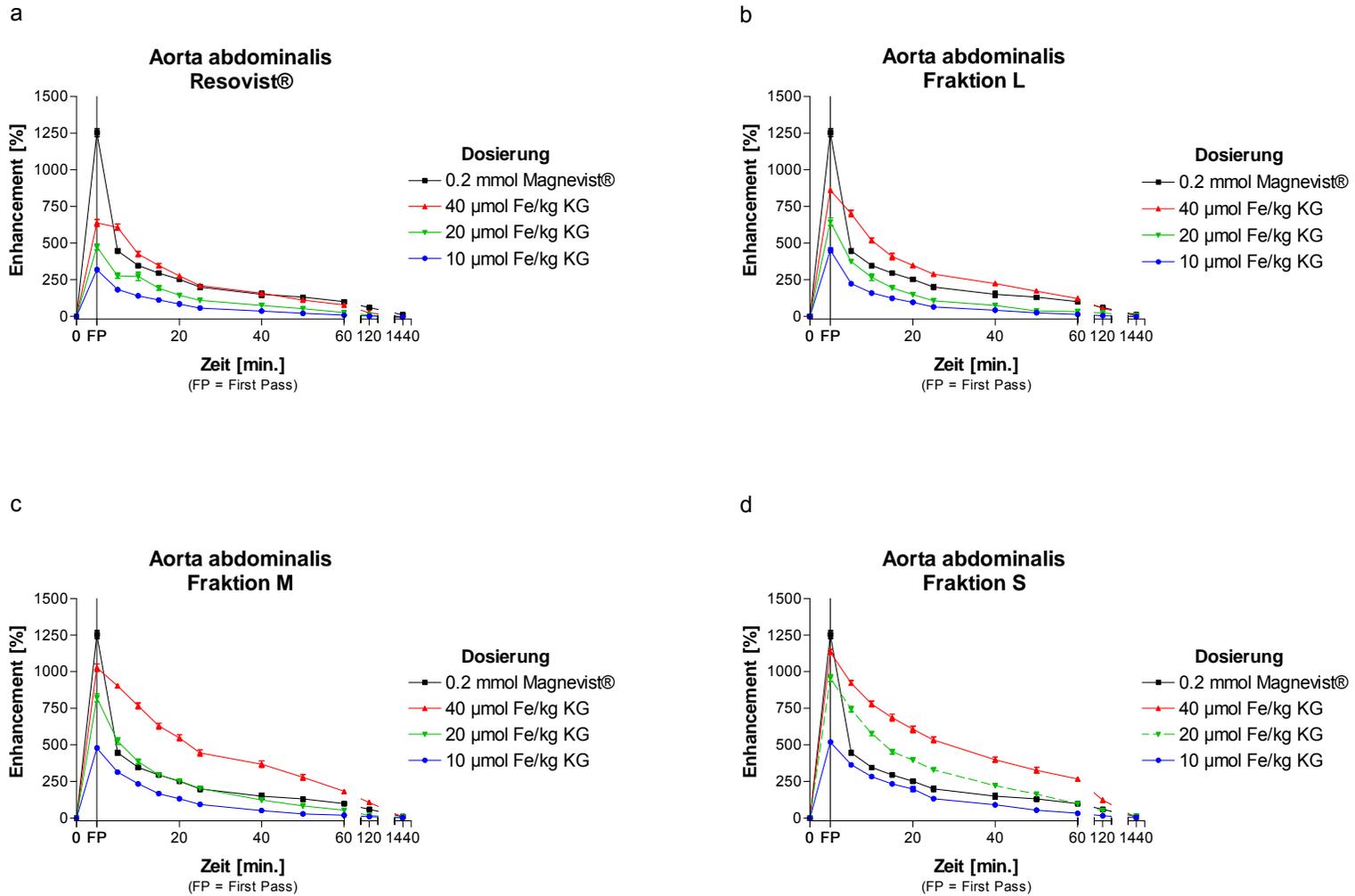


Abb. 25: Relatives Enhancement [%] in der Aorta abdominalis: Vergleich der KM-Dosierung von Resovist®, seinen drei Fraktionen und dem Referenz-KM Magnevist® (0,2 mmol/kg KG); 3D-MRA-FLASH-Sequenz: TR: 5,8; TE: 1,8 (Tabelle 6)



## 4. Diskussion

### 4.1. Kontrastmittelgestützte Magnetresonanzangiographie

Die zunehmende Relevanz der MRA in der bildgebenden Gefäßdiagnostik bedingt ein steigendes Interesse an dedizierten Blutpool-KM für die MRA. Bislang konnte die Anfertigung von MRA's beim Einsatz von Gd-haltigen KM nur im First-Pass erfolgen. Dieser nur kurzzeitig nutzbare Augenblick setzt hierbei ein exaktes Bolus-Timing für die Erstellung von aussagekräftigen Angiographien voraus und beschränkt auf Grund der daraus resultierenden kurzen Untersuchungszeit die Anfertigung von hochauflösenden Angiographien oder von Aufnahmen unterschiedlicher Körperregionen innerhalb einer Untersuchung.

Bei der Entwicklung von Blutpool-KM werden drei Gruppen unterschieden, die sich zur Zeit in der vorklinischen oder klinischen Entwicklungsphase befinden:

1. niedermolekulare, z. B. an Blut-Proteine bindende KM,
2. makromolekulare Gd-haltige KM,
3. kleine oder ultrakleine Eisenoxidpartikel (SPIO's, USPIO's).

In der Literatur finden sich vorwiegend Ansätze zur Optimierung von niedermolekularen paramagnetischen Gd-KM, wobei die Verlängerung des bislang nur kurzzeitig nutzbaren First-Pass-Effektes im Vordergrund steht.

Die irreversible Bindung von Gd-Chelaten an kovalente Polymere<sup>(11)</sup> und auch die reversible Bindung an Proteine sollte die intravaskuläre Verweildauer der paramagnetischen KM verlängern<sup>(12, 30, 48)</sup>.

In tierexperimentellen Studien konnten zwar irreversibel, an kovalente Polymere gebundene Gd-Chelaten eine Verlängerung der BHWZ erzielen, jedoch traten auf Grund der äußerst langen Zirkulationszeiten von Gd Probleme der Verträglichkeit, der renalen Exkretion und Toxizität auf<sup>(24, 25, 109)</sup>. Ablagerungen von Gd in Leber und Knochen waren bis zu mehreren Wochen nachweisbar<sup>(11)</sup>.

MS-325 (Epix, USA) zählt wie B-22956/1 (Bracco, Italien) zu den niedermolekularen Gd-Chelaten mit reversibler Plasmaalbuminbindung<sup>(30, 48)</sup>.

In ex-vivo Studien konnten *Caravan et al.* durch thermodynamische Stabilitätsuntersuchungen an MS-325 eine größere Stabilität des Gd-Komplexes nachweisen als im Vergleich zu Magnevist®. Durch Modifikation des Ethylendiamin-Komplexes, der die Albuminbindung promoted, konnte hier neben der chemischen Stabilität besonders die Relaxivität von MS-325 erhöht werden <sup>(14)</sup>.

Aussagen über die Verträglichkeit und Effizienz von MS-325 wurden von *Blühmke et al.* in einer Phase II-Studie mit dem erstmaligen Einsatz von MS-325 als Blutpool-KM für eine MRA der menschlichen Carotiden beschrieben. Die erzielten Ergebnisse bei einer Dosierung von 0,01 und 0,03 mmol/kg KG waren, wie auch schon zuvor von *Grist* und *Lauffer* <sup>(30, 48)</sup> in früheren in Studien demonstriert, mit denen extrazellulärer KM vergleichbar. Infolge des verstärkten Hintergrundsignals führte die Applikation der Höchstdosis jedoch zu einer niedrigeren Genauigkeit. Gravierende Nebenwirkungen oder Veränderungen von Laborparametern konnten nicht beobachtet werden <sup>(9)</sup>.

MS-325 befindet sich weltweit bereits in Phase III der klinischen Prüfung.

Im Vergleich zu konventionellen, extrazellulären KM ist die T<sub>1</sub>-Relaxivität von B-22956/1 etwa 6-mal höher. B-22956/1 besitzt eine sehr hohe Affinität für Serumproteine (Injektion einer 0,5 mm-Lösung B-22956/1: 94%-Bindung an humanes Serumalbumin; 90%-Bindung an Schweineserumalbumin). In einer tierexperimentellen Studie demonstrierten *Zheng et al.* die Detektion artifiziell erzeugter Lungenembolien in Schweinen. Gegenüber dem extrazellulären KM Gadoteridol (ProHance®, Bracco, Italien) konnte eine Steigerung der SI von 30 % erzielt werden <sup>(121)</sup>.

Ergebnisse bei den von *La Noce et al.* im Rahmen einer Phase-I-Studie durchgeführten Koronararterien-MRA's dokumentierten eine gute Verträglichkeit, ohne Auftreten von relevanten Nebenwirkungen <sup>(45)</sup>.

Ebenso wie die Bindung von Gd-Chelaten an Proteine und Polymere soll auch die Entwicklung von makromolekularen KM zu einer Verlängerung der Blutpool-Phase führen, um selektiv den Intravasalraum zu kontrastieren.

Um diese Anforderungen zu erfüllen, müssen zwei Bedingungen gegeben sein: Einerseits muss die Molekulargröße dieser KM groß genug sein, um eine Extravasation und die glomeruläre Filtration zu verzögern oder zu umgehen, andererseits sollte die schnelle Erkennung durch das mononukleare Phagozytosesystem (MPS) möglichst verzögert werden.

Bei einem normalen Gefäßstatus erfolgt eine erschwerte Extravasation von Substanzen ab einem Molekulargewicht (MG)  $\geq 5$  kDa. Ab einem MG  $\geq 10$  kDa wird diese verhindert. *Weissleder et al.* demonstrierten in einer Studie zur in-vivo Bildgebung von Tumorangiogenese, dass der rasche KM-Übertritt ins Interstitium auf Grund der erhöhten Gefäßpermeabilität bei Tumorgefäßen erst bei Einsatz von Polymeren mit einem MG  $\geq 120$  kDa zu einer Verlängerung des Blutpool-Effektes führte <sup>(114)</sup>.

P792 (Guerbet, Frankreich) und Gadomer-17 (SH L 643 A, Schering, Deutschland) zählen zur Gruppe der makromolekularen Blutpool-KM. P792 ist ein monodisperses, durch vier große hydrophile Molekülgruppen modifiziertes makromolekulares KM-Derivat von Gd-DOTA mit einem MG von 6,47 kDa und einem im Vergleich zu Gd-DOTA ca. fünfmal größeren Durchmesser. Gadomer-17 gehört zur Klasse der Cascaden-Polymere. Das Molekül weist 24 Gd-Komplexe an der Oberfläche eines Dendrimers mit sphärischer Konfiguration auf und besitzt ein MG von 17,45 kDa. Da Substanzen erst ab einem MG  $\geq 15$  kDa bedingt und ab einem MG  $\geq 50$  kDa überhaupt nicht mehr glomerulär filtriert werden, erfolgt für beide KM zwar eine renale Eliminierung, jedoch sind sie auf Grund ihres erhöhten MG bei normaler Gefäßpermeabilität für eine Extravasation zu groß <sup>(17, 59, 73, 74)</sup>.

Tierexperimentelle Studien, bei denen jeweils P792 und Gadomer-17 für eine MRA-Koronarangiographie eingesetzt wurden, zeigten einen vergleichbaren First-Pass-Effekt wie extrazelluläre Gd-Chelate und eine deutlich verlängerte, nutzbare Blutpool-Phase <sup>(17, 50, 59, 102)</sup>.

Eine andere Klasse von KM stellt die Gruppe der superparamagnetischen Eisenoxide für die MRA dar.

SPIO's wie AMI-25 und Resovist® wurden initial für funktionelle Untersuchungen RES-spezifischer Organe, wie z. B. für die Leber und die Milz, entwickelt (6, 23, 28, 29, 31, 34, 57, 58, 60, 80, 85, 99, 104, 108).

Neben ihrem bekannten und bereits klinisch genutzten  $T_2$ -Effekt weisen niedrig dosierte SPIO's bei Anwendung stark  $T_1$ -gewichteter Sequenzen jedoch auch einen  $T_1$ -Effekt auf, der bislang für die klinische Bildgebung nicht systematisch genutzt wurde (15, 28, 29, 35, 55, 60, 77, 89, 118).

Im Rahmen der durchgeführten Phase-III-Studie sollte an 20 Patienten die Durchführung einer KM-MRA mit Resovist® überprüft werden. Nach KM-Applikation kam es bei Anwendung der  $T_1$ -gewichteten 3D-MRA-FLASH-Sequenz zu einem biphasischen ENH-Verlauf in Leber und Milz (Abb. 3). Dieser biphasische Verlauf von Resovist® wurde bereits ausführlich in anderen Leberstudien beschrieben (80, 84, 86).

In der frühen KM-Anflutungszeit zeigte sich ein positives ENH. Da in dieser frühen Verteilungsphase das KM erst auf dem Blutweg anflutet, ist zu diesem Zeitpunkt die intrazelluläre KM-Konzentration im Leber- und Milzparenchym noch sehr gering. Im weiteren Verlauf erhöht sich die KM-Konzentration in den RES-Zellen der Leber (Kupferzellen), wodurch sich das Verhältnis von  $R_2/R_1$  des Leberparenchyms zum Vorteil von  $R_2$  verändert. Folglich ändert sich das Verhältnis des  $T_2$ -/ $T_1$ -Effektes zu Gunsten von  $T_2$  mit konsekutivem ENH-Abfall in der  $T_1$ -gewichteten Aufnahme der 3D-MRA-Sequenz (16, 60, 76, 80, 82).

Nach i.v.-Applikation von Resovist® konnte zwar ein Anstieg des ENH in allen untersuchten Gefäßregionen festgestellt werden (Abb. 2), jedoch zeigte sich, außer einer verbesserten Sichtbarkeit von Ästen des portalvenösen Systems (Tabelle 8), auf Grund der schnellen KM-Umverteilung von Resovist® weder eine ausreichende intravaskuläre SI im First-Pass noch in der Blutpool-Phase. MIP-Bilder konnten nicht angefertigt werden.

Die prinzipielle Möglichkeit der Anfertigung einer Resovist®-gestützten dynamischen MRA konnte zwar anhand der Patientenstudie demonstriert

werden, ein diagnostisch nutzbaren First-Pass- oder Blutpool-Effekt für die MRA blieb jedoch aus.

Die von der Schering AG durchgeführten R1- und R2-Relaxivitätsmessungen belegen, dass eine Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers sowohl zu einer Verringerung der R1- als auch der R2-Relaxivität führt. Folge der deutlich stärkeren Abnahme der R2-Relaxivität gegenüber der R1-Relaxivität (Tabelle 7) ist die Abnahme des R2/R1-Verhältnisses. Dies führt zu einer  $T_1$ -Effekt-Verstärkung.

Das geringste R2/R1-Verhältnis lässt sich dabei für die beiden Fraktionen M und S berechnen.

Im Rahmen der Phantomstudie sollte die Abhängigkeit des ENH vom hydrodynamischen Durchmesser, von der Eisenkonzentration und von unterschiedlichen Sequenzparametern ermittelt werden.

Die Ergebnisse dokumentieren, dass die Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers bei zunehmender  $T_1$ -Wichtung und bei geringen Konzentrationen eine deutliche Verstärkung des  $T_1$ -Effektes bewirkt (Abb. 4 – 10).

Die kleinste von Resovist® isolierte Fraktion S demonstriert bei allen getesteten Sequenzen und Konzentrationen den stärksten  $T_1$ -Effekt (Abb. 4 – 10).

Erklären lässt sich die Zunahme des ENH bei Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers mit der relativen Abnahme der R2-Relaxivität. Die sich ergebende Verringerung des R2/R1-Verhältnisses führt zu einer Verminderung des Suszeptibilitätseffektes und folglich zu einem verstärkten  $T_1$ -Effekt bei stark  $T_1$ -gewichteten Sequenzen.

Der erneute Abfall des Signals bei steigender KM-Konzentration lässt sich durch die Zunahme des R2/R1-Verhältnisses begründen. Dabei kommt es abermals zu einer relativen Verstärkung des  $T_2$ -Effektes gegenüber dem  $T_1$ -Effekt. Vergleicht man die einzelnen ENH-Verläufe der unterschiedlichen KM miteinander, so kann mit Vergrößerung des mittleren hydrodynamischen

Partikeldurchmessers ein verspäteter Abfall des Signals bei  $T_1$ -gewichteten Sequenzen festgestellt werden.

Nach *Josephson et al.* soll der erzielte  $T_1$ -Effekt auch von den sich in Lösung befindlichen Eisenoxidpartikel, vom engen Kontakt ihrer Oberflächen mit den sie umgebenden Wassermolekülen, abhängen <sup>(37)</sup>. Der wiederholte Abfall des  $T_1$ -Effektes bei  $T_1$ -gewichteten Sequenzen lässt sich somit mit einer Behinderung des Kontaktes zwischen KM-Partikel und Wassermolekülen bei steigenden KM-Konzentrationen und hydrodynamischen Partikeldurchmesser erklären.

Theoretisch könnte diese Erhöhung der  $T_2$ -Suszeptibilität aber auch auf so genannte Clusterbildung zurückzuführen sein. Cluster entstehen durch Aggregation von superparamagnetischen Eisenoxidkristallen. Dadurch nimmt die Kontaktfläche der Partikel wiederum für die Interaktion mit Wassermolekülen ab. Folglich verringert sich der  $T_1$ -Effekt, wodurch der  $R_2/R_1$ -Quotient erneut steigt und  $R_2$  zunimmt <sup>(37, 60)</sup>.

Hieraus würde sich, ab einer von der Wichtung der Sequenz abhängigen Konzentration, eine Verminderung der SI ergeben. Dieses Verhalten des ENH kann anhand der Sequenzen unserer Phantomstudie, bei zunehmendem hydrodynamischen Partikeldurchmesser und steigender Eisenkonzentration beobachtet werden (Abb. 4, 7, 8).

*Chambon et al.* haben aus experimentell bestimmten  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten theoretische Verläufe der relativen SI-Änderungen von AMI-25 (SPIO) und AMI-227 (USPIO) berechnet. Ebenso konnte auch für stark  $T_2$ -gewichtete Sequenzen (z. B.: SE (TR: 1800 ms; TE: 80 ms)) für geringe Konzentrationen (< 200  $\mu\text{mol Fe}$ ) ein positives ENH berechnet werden <sup>(15)</sup>. Entsprechend diesen Kalkulationen wäre für die in unserer Studie verwendeten  $T_2$ -gewichteten Sequenzen ein positives Signalverhalten bei geringen KM-Konzentrationen erwartet worden. Bei Anwendung stark  $T_2$ -gewichteten SE-Sequenzen zeigen Resovist® und die Fraktion L allerdings keine positiven SI-Veränderungen. Lediglich für die zwei kleineren Fraktionen S und M konnte bei einer

Eisenkonzentration von 500  $\mu\text{mol Fe/l}$  ein Anstieg des ENH auf ca. 12 % und 4 % berechnet werden. Verglichen mit den für diese Konzentration theoretisch berechneten ENH für AMI-227 (ENH: ca. 50%) fallen unsere Ergebnisse deutlich geringer aus. Dies lässt sich anscheinend auf das höhere Verhältnis von R2/R1 der Fraktionen S und M gegenüber AMI-227 zurückführen (R2/R1-Verhältnis: AMI-227: 2,2 < Fraktion S: 2,7 < Fraktion M: 3,3 < AMI-25: 4,0 < Fraktion L: 5,8 < Resovist®: 6,6).

Demgemäß wäre für die Fraktionen M und S ein stärkerer Anstieg des ENH bei noch niedrigeren Konzentrationen erwartet worden als wir in unserer Studie untersucht haben (z. B. < 100  $\mu\text{mol Fe}$ ).

In der tierexperimentellen Studie sollte der Einfluss von Partikelgröße und KM-Dosis während des First-Pass und der Blutpool-Phase ermittelt und die Ergebnisse mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden.

Wie schon zuvor in der Modellstudie demonstriert, zeigen auch die Ergebnisse der Tierstudie, dass die Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers eine Verstärkung des erwünschten T<sub>1</sub>-Effektes im First-Pass und in der Verteilungsphase bewirkt.

Die Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers führt, wie zuvor auch in anderen Studien beobachtet, zu einer verlangsamten Phagozytose der Eisenoxidpartikel durch Zellen des MPS. Folglich konnte eine deutliche Verlängerung der BHWZ erzielt werden <sup>(1, 11, 30, 48, 55, 56, 110)</sup>.

Unter allen getesteten KM demonstriert wiederum die Fraktion S als kleinste von Resovist® isolierte Partikelfraktion nicht nur das stärkste ENH im First-Pass und im Steady-State, sondern auch den am längsten nutzbare Blutpool-Effekt. Die Kombination aus verstärkten First-Pass-Effekt und verlängerter BHWZ stellt somit die Fraktion S als optimales Blutpool-KM für die MRA dar <sup>(43)</sup>.

Anhand der durchgeführten Relaxivitätsmessungen konnte für die beiden kleinsten Fraktionen M und S, auf Grund der stärkeren Abnahme von R2 gegenüber R1 bei Verkleinerung des hydrodynamischen Partikeldurchmessers, das niedrigste R2/R1-Verhältnis berechnet werden (Tabelle 7).

Diese Ergebnisse stimmen mit denen früherer Studien überein <sup>(37, 115)</sup>. In diesen wurde demonstriert, dass die Relaxivität als eine Funktion der Eisenoxidpartikelgröße anzusehen ist.

Neben dem Einfluss der Partikelgröße auf Relaxivität und intravasale Verweildauer, dokumentieren verschiedene Studien, dass auch das individuelle Coating der Eisenkerne einen entscheidenden Einfluss auf die Pharmakokinetik und Biodistribution ausübt. Hierbei spielen Faktoren, wie z. B. die Oberflächenladung, die Interaktion mit Proteinen (z. B. Albuminbindung) und der Opsonisierung eine Rolle <sup>(115)</sup>.

Studien, in denen eine Vielzahl von Eisenoxiden mit modifizierten Oberflächeneigenschaften untersucht wurden, zeigten, dass auch hier eine möglichst kleine Oberflächenhülle und somit eine möglichst kleine Partikelgröße sowohl die Adsorption der Eisenoxidpartikel durch Proteine und Zellen reduziert als auch Eisenoxidpartikel gegenüber Zellen des RES maskiert und dadurch schwieriger opsonisiert werden. Folglich können Organe wie die Leber und die Milz die Partikel nicht mehr phagozytieren <sup>(2, 8, 10, 25, 42, 51, 53, 55, 56, 83, 90, 103, 112, 115, 117, 118, 120)</sup>.

Weiterführende Studien zeigten, dass Eisenoxide mit verkleinertem hydrodynamischen Durchmesser, wie zum Beispiel MION-37, MION-46, NC100150 oder AMI-227 als Weiterentwicklung von AMI-25, einen signifikant stärkeren  $T_1$ -Effekt und eine deutliche Verlängerung der BHWZ aufweisen <sup>(25, 40, 41, 42, 53, 55, 56, 115)</sup>.

NC100150 stellt das bislang kleinste getestete Eisenoxid mit einem hydrodynamischen Durchmesser von nur 11,9 nm und einem R2/R1-Verhältnis von 1,6 dar.

Da die Abnahme von R1 mit steigender Feldstärke umso stärker wird, je größer das Verhältnis von R2/R1 ist, würde sich NC100150 als optimales Blutpool-KM, insbesondere bei hohen Feldstärken, anbieten.

Vergleichsstudien belegen, dass das R2/R1-Verhältnis von NC100150 und MION-46, gemessen bei einer Frequenz von 20 MHz, annähernd ähnliche Werte aufweisen, wie bei der Fraktion S und AMI-227. Jedoch konnte bei einer

Frequenz von 50 MHz für NC100150 eine um 36 % größere R1-Relaxivität ermittelt werden als für Mion-46<sup>(51)</sup>.

Im Hinblick auf eine klinische Anwendbarkeit von optimierten USPIO's ist als weiterer zu berücksichtigender Aspekt ihre ungleichmäßige räumliche Verteilung im intravasalen Raum zu diskutieren, wodurch Suszeptibilitätsartefakte, unabhängig von ihrem R2/R1-Verhältnis, entstehen können. Diese Suszeptibilitätsartefakte sind einerseits von der Eisenoxidkonzentration im Blut und andererseits aber auch von ihrer durch die Feldstärke bestimmte Magnetisierung abhängig. Für NC100150 liegt die Magnetisierungsgrenze bei einer Frequenz von 50 MHz um 18 % höher als für MION-46.

Der Einsatz von NC100150 bei Myokardperfusionsuntersuchungen verdeutlichte die Notwendigkeit niedrigerer Konzentrationen von NC100150 in Kombination mit kurzen Echozeiten, um den  $T_2^*$ -Effekt möglichst zu minimieren. Dieser beeinflusst hauptsächlich bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla das intravasale Signal bei höheren KM-Konzentrationen (3 - 4 mg Fe/kg KG)<sup>(72)</sup>.

Innerhalb unserer Studien konnten für alle getesteten Eisenoxide bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla keine auf Suszeptibilitätseffekte beruhenden Artefakte beobachtet werden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der KM-Bolus nicht zeitaufgelöst (Time-resolved) untersucht wurde.

Alle Ergebnisse zusammenfassend, demonstriert die kleinste von Resovist® getrennte Partikelfraktion S den für die  $T_1$ -gewichteten MRA stärksten First-Pass- und längsten Blutpool-Effekt. Diese Kombination stellt optimale Eigenschaften für eine Anwendung als Blutpool-KM für die  $T_1$ -gewichtete MRA dar.

Resovist® ist in Europa für die Leber-MRT zugelassen. In zahlreichen Studien zeigte sich Resovist® als ein sicheres und effektives KM, welches, im Gegensatz zu den Eisenoxiden AMI-25 und AMI-227, im Bolus ohne relevante Nebenwirkungen appliziert werden kann. Eisenoxide wie AMI-25 oder AMI-227 können auf Grund kardiovaskulärer Nebenwirkungen und starker Schmerzen im

Bereich der Lendenwirbelsäule nicht als Bolus appliziert werden. Präparate wie MION-37 und MION-46 wurden bislang nur in Tierstudien getestet <sup>(56, 113)</sup>.

Die Fraktion S (Resovist C®; Schering AG, Deutschland) befindet sich in Phase-III der klinischen Zulassung. Resovist C® wurde Studienteilnehmern als Bolus injiziert, wobei keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet werden konnten <sup>(106)</sup>. In naher Zukunft dürften weitere Ergebnisse in Hinblick auf Sicherheit, Biodistribution, Pharmakokinetik und Effektivität verfügbar sein.

#### **4.2. Defizite der Arbeit**

Bei kritischer Betrachtung der Konzeption dieser Arbeit lassen sich Einschränkungen feststellen:

Die homogene Verteilung der Eisenoxidpartikel im Phantom spiegelt nicht die anzunehmende inhomogene Verteilung im vaskulären System wieder, so dass eine direkte Übertragung der Ergebnisse der Phantomstudie auf die Ergebnisse der Tierstudie bzw. auf fortführende Patientenstudien nicht uneingeschränkt möglich ist. Eine Übertragung von Prinzipien sollte jedoch valide sein.

In der durchgeführten Tierstudie wurde die Eisenkinetik der applizierten KM nicht studiert, da die internen physiologischen Eisenspeicher im Blut zu einem signifikanten Hintergrundsignal führten, was eine verlässliche Quantifizierung der Eisenmessungen behinderte. Ferner hätten die häufigen Blutentnahmen aus dem geringen Kreislaufvolumen der Hasen und die anschließende notwendige Substitution zu einer Verdünnung des Blut-/Eisenverhältnisses und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt.

Ebenso ist zu berücksichtigen, dass sowohl die zeitliche als auch die räumliche Auflösung für Bildakquisitionen im First-Pass bei Kaninchen auf Grund der sehr kurzen Kreislaufzeiten im Vergleich zum Menschen limitiert ist <sup>(105)</sup>.

Ferner wurde für die unterschiedlichen KM-Gruppen nicht die jeweilige Sättigungsdosis untersucht, womit es unklar bleibt, ob KM-Konzentrationen höher als 40 µmol Fe/kg KG das initiale ENH im First-Pass verstärken und den

Blutpool-Effekt verlängern, oder aber ob eine höhere Dosis im First-Pass zu Suszeptibilitätsartefakten führen würde.

#### **4.3. Fazit / Ausblick**

Die Möglichkeit der Bolusgabe von USPIO's, wie z. B. der Fraktion S (Resovist C®; SH U 555 C), verbunden mit einem starken First-Pass-Effekt ermöglicht die Anfertigung von MRA's mit einem exzellenten Blut-/Gewebekontrast und bietet dadurch zusätzlich die Möglichkeit der Durchführung von Gewebepfusionsstudien.

Darüber hinaus erlaubt die verlängerte Verteilungsphase die Anfertigung von hochauflösenden MRA-Aufnahmen im Steady-State sowie die Untersuchung mehrerer Körperregionen, wie z.B. des Beckens und der unteren Extremität, innerhalb einer Sitzung.

Zusätzlich könnte die verlängerte Blutpool-Phase auch bei der Planung und der Durchführung von MRA's der Koronar- oder Pulmonalgefäße einen großen Nutzen darstellen, weil bei diesen Untersuchungsmethoden die Akquisitionszeiten durch kardiale oder atemabhängige MR-Triggerungen stark verlängert sind.

## 5. Zusammenfassung

In der MRT wurden bislang für die Erstellung von MR-Angiographien niedermolekulare, extrazelluläre Gd-KM verwendet.

Gd-haltige KM können im Bolus injiziert werden und zeigen bei Anwendung  $T_1$ -gewichteter Sequenzen eine deutliche Verstärkung der intravasalen SI im First-Pass. Ein großer Nachteil findet sich jedoch in ihrem rapiden Übertritt vom intravasalen in den extravasalen Raum, wodurch es zu einem raschen intravaskulären SI-Verlust kommt. Die nutzbare Zeit für MRA-Untersuchungen wird dadurch eingeschränkt und setzt ein präzises Bolus-Timing voraus.

Superparamagnetische KM stellen eine weitere KM-Klasse für die MRT dar und werden wegen ihres ausgeprägten  $T_2$ -Effektes bislang nur in Verbindung mit  $T_2$ -gewichteten Sequenzen als negative KM in der Leber-MRT eingesetzt. Neben diesem bekannten und bereits klinisch genutzten starken  $T_2$ -Effektes zeigen SPIO's, wie Resovist®, in geringen Konzentrationen auch bei stark  $T_1$ -gewichteten Sequenzen ein positives und in höheren Konzentrationen ein negatives ENH. Dieser Effekt wurde bislang nicht für die klinische Diagnostik genutzt.

Im Rahmen einer klinischen Phase-III-Studie wurde an 20 Patienten zunächst die prinzipielle Möglichkeit einer Resovist®-gestützten,  $T_1$ -gewichteten-MRA überprüft.

Nach Applikation von Resovist® konnte ein Anstieg des ENH und somit die prinzipielle Möglichkeit der Anfertigung einer Resovist®-gestützten dynamischen MRA demonstriert werden. Ein für die MRA diagnostisch nutzbarer First-Pass- oder Blutpool-Effekt konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Mit der Reduktion des hydrodynamischen Partikeldurchmessers der Eisenoxide konnte in weiteren Studien eine Verbesserung der  $T_1$ -Relaxivität belegt werden. Auf Grund dieser Kenntnis sollte zuerst mittels der Phantomstudie der Einfluss von hydrodynamischem Durchmesser, Eisenkonzentration und verschiedenen Sequenzparametern auf das ENH unter Verwendung von Resovist® und drei seiner Sub-Fractionen mit geringeren hydrodynamischen Durchmessern untersucht werden.

Folge der Verkleinerung des hydrodynamischen Durchmessers und einer zunehmenden  $T_1$ -Wichtung war eine deutliche Verstärkung des erwünschten  $T_1$ -Effektes. Unter allen getesteten KM-Gruppen demonstrierte die Fraktion S mit dem kleinsten hydrodynamischen Partikeldurchmesser bei allen getesteten Sequenzen das jeweils stärkste ENH. Der stärkste  $T_1$ -Effekt wurde bei Anwendung einer stark  $T_1$ -gewichteten 3D-MRA-FLASH-Sequenz (TR: 1,8; TE: 5,8; Flipwinkel: 90°; Matrix: 256 x 512) bei einer Konzentration von 20 mmol Fe/l erzielt. Stark  $T_2$ -gewichtete SE-, TSE- und FLASH-Sequenzen löschten bei gleicher Konzentration das Signal völlig aus.

Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses sollte im Rahmen der Tierstudie die Abhängigkeit von Partikelgröße und KM-Dosis für die  $T_1$ -gewichtete MRA im First-Pass und im Steady-State ermittelt und mit denen der Magnevist®-Kontrollgruppe verglichen werden.

In der tierexperimentellen Studie (Aktenzeichen 23.0835.1.0 (67/96); 10.12.1996) zeigte die Verkleinerung des hydrodynamischen Partikeldurchmessers neben einer SI-Verstärkung im First-Pass auch eine deutliche Verlängerung der Blutpool-Phase.

Zusammenfassend demonstrierte auch hier die kleinste von Resovist® getrennte Fraktion S bei Anwendung stark  $T_1$ -gewichteter Sequenzen einen vergleichbar starken First-Pass-Effekt wie Magnevist® und zusätzlich den am längsten nutzbaren Blutpool-Effekt mit bis zu 25 Minuten nach KM-Gabe.

Die Möglichkeit der Bolusgabe der Fraktion S (Resovist C®; SH U 555 C; Schering AG, Deutschland), verbunden mit einem starken First-Pass-Effekt ermöglicht somit die Anfertigung von MRA's mit einem exzellenten Blut-/Gewebekontrast und bietet dadurch zusätzlich die Möglichkeit der Durchführung von Gewebepfusionsstudien. Der verlängerte Blutpool-Effekt kann zudem die Erstellung von hochauflösenden MRA's im Steady-State sowie die Untersuchung mehrerer Körperregionen innerhalb einer Sitzung ermöglichen.

Die Fraktion S (Resovist C®, SH U 555 C; Schering AG, Deutschland) befindet sich z. Z. in Phase-III der klinischen Überprüfung.

## 6. Verzeichnis der Abbildungen, Gleichungen und Tabellen

### Abbildungen:

Abb. 1:	Phantomstudie: Modell mit in Dubliplast® eingegossenen Polystyrol-Reagenzgläsern	10
Abb. 2:	Patientenstudie: Enhancement [%] nach Resovist®-Bolusgabe: Aorta abdominalis, Vena cava und portalvenöses System	22
Abb. 3:	Patientenstudie: Enhancement [%] nach Resovist®-Bolusgabe: Leber und Milz	22
Abb. 4:	Phantomstudie: T <sub>1</sub> -gewichtete SE-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 500 ms)	26
Abb. 5:	Phantomstudie: T <sub>2</sub> -gewichtete SE-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 3000 ms)	27
Abb. 6:	Phantomstudie: T <sub>2</sub> -gewichtete TSE-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 3500 ms)	28
Abb. 7:	Phantomstudie: T <sub>1</sub> -gewichtete FLASH-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 100 ms)	29
Abb. 8:	Phantomstudie: T <sub>2</sub> -gewichtete FLASH-Sequenzen: Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und der TE-Wichtung (TR: 100 ms)	30
Abb. 9:	Phantomstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenzen (Matrix: 128 x 256; TR: 5 ms; TE: 2 ms): Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und des Flipwinkels	31
Abb. 10:	Phantomstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenzen (Matrix: 256 x 512; TR: 1.8 ms; TE: 5.8 ms): Enhancement von Resovist® und seinen Fraktionen in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration und des Flipwinkels	32
Abb. 11:	Gd-DTPA (0,2 mmol/kg KG): MRA durchgeführt zu den unten angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	35
Abb. 12:	Resovist® (10 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	36
Abb. 13:	Fraktion L (10 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	37
Abb. 14:	Fraktion M (10 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	38
Abb. 15:	Fraktion S (10 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	39
Abb. 16:	Resovist® (20 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	40

Abb. 17: Fraktion L (20 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	41
Abb. 18: Fraktion M (20 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	42
Abb. 19: Fraktion S (20 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	43
Abb. 20: Resovist® (40 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	44
Abb. 21: Fraktion L (40 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	45
Abb. 22: Fraktion M (40 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	46
Abb. 23: Fraktion S (40 µmol Fe/kg KG): MRA durchgeführt zu den angegebenen Zeitintervallen nach KM-Applikation	47
Abb. 24: Relatives Enhancement [%] in der Aorta abdominalis: Resovist® und seine drei Fraktionen nach Applikation von 10, 20 und 40 µmol Fe/kg KG im Vergleich zum Referenz-KM Magnevist® (0,2 mmol/kg KG); 3D-MRA-FLASH-Sequenz: TR: 5,8; TE: 1,8 (Tabelle 6)	51
Abb. 25: Relatives Enhancement [%] in der Aorta abdominalis: Vergleich der KM-Dosierung von Resovist®, seinen drei Fraktionen und dem Referenz-KM Magnevist® (0,2 mmol/kg KG); 3D-MRA-FLASH-Sequenz: TR: 5,8; TE: 1,8 (Tabelle 6)	52

## Gleichungen:

Gleichung 1: Relatives Enhancement (ENH) in Prozent	18
Gleichung 2: Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ )	19
Gleichung 3: Standardabweichung (S)	19
Gleichung 4: Standardabweichung des mittleren Fehlers ( $s_{\bar{x}} = SEM$ )	19

## Tabellen:

Tabelle 1: Patientenstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenz	9
Tabelle 2: Phantomstudie: Konzentrationsabstufungen der Verdünnungsreihen	11
Tabelle 3: Phantomstudie: MRT-Sequenzen: Parametervariationen	12
Tabelle 4: Phantomstudie: MRT-Sequenzen	13
Tabelle 5: Tierstudie: Tiergruppenaufteilung	14
Tabelle 6: Tierstudie: 3D-MRA-FLASH-Sequenz	16
Tabelle 7: Relaxivitätsmessungen: Physikalische Eigenschaften der einzelnen KM	20
Tabelle 8: Sichtbarkeit [%] der Gefäße des portalvenösen Systems	21
Tabelle 9: Relatives Enhancement [%] von Resovist® und seinen drei Fraktionen nach Applikation der Höchstdosis von 40 µmol Fe/kg KG im Vergleich zum Referenz-KM Magnevist® (0,2 mmol/kg KG)	50

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adam G, Neuerburg J, Spuntrup E, Muhler A, Scherer K, Günther RW, (1994). Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the upper abdomen: enhancement properties of gadobutrol, gadolinium-DTPA-polylysine, and gadolinium-DTPA-cascade-polymer. *Magn Reson Med* 32: 622-8.
2. Ahlstrom KH, Johansson LO, Rodenburg JB, Ragnarsson AS, Akeson P, Borseth A, (1999). Pulmonary MR angiography with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles as a blood pool agent and a navigator echo for respiratory gating: pilot study. *Radiology* 211: 865-9.
3. Anzai Y, Prince MR, Chenevert TL, Maki JH, Londy F, London M, McLachlan SJ, (1997). MR angiography with an ultrasmall superparamagnetic iron oxide blood pool agent. *JMRI* 7: 209-14.
4. Arlart IP, Guhl L, Fauser L, Edelman RR, Kim D, Laub G, (1991). MR-Angiographie (MRA) der Abdominalvenen. *Radiologe* 31: 192-201.
5. Arlart IP, Guhl L, Fauser L, Laub G, Edelman RR, (1991). MR-Angiographie der Abdominalaorta: Erste Erfahrungen. *RöFo* 154: 488-94.
6. Bellin MF, Zaim S, Auberton E, Sarfati G, Duron JJ, Khayat D, Grellet J, (1994). Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* 193: 657-63.
7. Benderbous S, Bonnemain B, (1995). Superparamagnetic nanoparticles as blood-pool contrast agents. Contribution to MRI preclinical investigations. *Radiologe* 35: S248-52.
8. Bengel HH, Palmacci S, Rogers J, Jung CW, Crenshaw J, Josephson L, (1994). Biodistribution of an ultrasmall superparamagnetic iron oxide colloid, BMS 180549, by different routes of administration. *Magn Reson Imaging* 12: 433-42.
9. Bluemke DA, Stillman AE, Bis KG, Grist TM, Baum RA, D'Agostino R, Malden ES, Pierro JA, Yucel EK, (2001). Carotid MR angiography: phase II study of safety and efficacy for MS-325. *Radiology* 219: 114-22.
10. Böck JC, Knollmann FD, Teltenkötter S, Wlodarczyk W, Mühler A, Vogl TJ, Felix R, (1997). Eisenoxidkontrastmittel verbessern die kernspintomographische Darstellung des portalvenösen Systems - eine tierexperimentelle Untersuchung. *RöFo* 166: 153-8.
11. Bogdanov AA Jr, Weissleder R, Frank HW, Bogdanova AV, Nossif N, Schaffer BK, Tsai E, Papisov MI, Brady TJ, (1993). A new macromolecule as a contrast agent for MR angiography: preparation, properties, and animal studies. *Radiology* 187: 701-6.
12. Brasch RC, (1991). Rationale and applications for macromolecular Gd-based contrast agents. *Magn Reson Med* 22: 282-7; discussion 300-3.
13. Bremer C, Allkemper T, Baermig J, Reimer P, (1999). RES-specific imaging of the liver and spleen with iron oxide particles designed for blood pool MR-angiography. *JMRI* 10: 461-7.
14. Caravan P, Comuzzi C, Crooks W, McMurphy TJ, Choppin GR, Woulfe SR, (2001). Thermodynamic stability and kinetic inertness of MS-325, a new blood pool agent for magnetic resonance imaging. *Inorg Chem* 40: 2170-6.

15. Chambon C, Clement O, Le Blanche A, Schouman-Claeys E, Fria G, (1993). Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging 11*: 509-19.
16. Daldrup HE, Reimer P, Rummeny EJ, Tombach B, Berns T, Balzer T, Schimpfky C, Peters PE, (1995). Neue superparamagnetische Eisenpartikel für die MRT. Phase-II-Studie bei malignen Lebertumoren. *Radiologe 35*: 486-93.
17. Dong Q, Hurst DR, Weinmann HJ, Chenevert TL, Londy FJ, Prince MR, (1998). Magnetic resonance angiography with gadomer-17. An animal study original investigation. *Invest Radiol 33*: 699-708.
18. Duda SH, Laniado M, Kopp AF, Gronewaller E, Aicher KP, Pavone P, Jehle E, Claussen CD, (1994). Superparamagnetic iron oxide: detection of focal liver lesions at high- field-strength MR imaging. *JMRI 4*: 309-14.
19. Edelman RR, (1993). MR angiography: present and future. *AJR 161*: 1-11.
20. Engelbrecht MR, Saeed M, Wendland MF, Canet E, Oksendal AN, Higgins CB, (1998). Contrast-enhanced 3D-TOF MRA of peripheral vessels: intravascular versus extracellular MR contrast media. *JMRI 8*: 616-21.
21. Engelstad BL, White DL, Moseley ME, Stark DD, (1990). Localization of P-31 MR signal with use of superparamagnetic iron oxide particles. *Radiology 176*: 467-72.
22. Fahlvik AK, Klaveness J, Stark DD, (1993). Iron oxides as MR imaging contrast agents. *JMRI 3*: 187-94.
23. Finazzo M, Midiri M, Gallo C, Bartolotta TV, Luca A, (1998). Focal liver lesions. A comparison between magnetic resonance under base conditions and after a superparamagnetic contrast medium. *Radiol Med (Torino) 95*: 599-607.
24. Frank H, Weissleder R, Bogdanov AA, Jr., Brady TJ, (1994). Detection of pulmonary emboli by using MR angiography with MPEG-PL-GdDTPA: an experimental study in rabbits. *AJR 162*: 1041-6.
25. Frank H, Weissleder R, Brady TJ, (1994). Enhancement of MR angiography with iron oxide: preliminary studies in whole-blood phantom and in animals. *AJR 162*: 209-13.
26. Gandon Y, Heautot JF, Brunet F, Guyader D, Deugnier Y, Carsin M, (1991). Superparamagnetic iron oxide: clinical time-response study. *Eur Radiol 12*: 195-200.
27. Goldberg MA, Hahn PF, Saini S, Cohen MS, Reimer P, Brady TJ, Mueller PR, (1993). Value of T1 and T2 relaxation times from echoplanar MR imaging in the characterization of focal hepatic lesions. *AJR 160*: 1011-7.
28. Grandin C, Van Beers BE, Robert A, Gigot JF, Geubel A, Pringot J, (1995). Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *JCAT 19*: 412-8.
29. Grangier C, Tourniaire J, Mentha G, Schiau R, Howarth N, Chachuat A, Grossholz M, Terrier F, (1994). Enhancement of liver hemangiomas on T1-weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles. *JCAT 18*: 888-96.

30. Grist TM, Korosec FR, Peters DC, Witte S, Walovitch RC, Dolan RP, Bridson WE, Yucel EK, Mistretta CA, (1998). Steady-state and dynamic MR angiography with MS-325: initial experience in humans. *Radiology* 207: 539-44.
31. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B, (1995). Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 196: 471-8.
32. Hamm B, Staks T, Taupitz M, (1994). SHU 555A. A new superparamagnetic iron oxide contrast agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 29 Suppl 2: S87-9.
33. Hamm B, Staks T, Taupitz M, Maibauer R, Speidel A, Huppertz A, Frenzel T, Lawaczek R, Wolf KJ, Lange L, (1994). Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. *JMRI* 4: 659-68.
34. Hammerstingl R, Vogl TJ, Schwarz W, Kümmel S, Balzer T, Neuhaus P, Felix R, (1998). Contrast-enhanced MRI of focal liver lesions: differentiation and detection of primary and secondary liver lesions using Resovist-enhanced versus gadolinium-enhanced MRI in the same patient. *Acad Radiol* 5 Suppl 1: S75-9; discussion S93-4.
35. Hendrick RE, Haacke EM, (1993). Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast. *JMRI* 3: 137-48.
36. Josephson L, Groman EV, Menz E, Lewis JM, Bengel H, (1990). A functionalized superparamagnetic iron oxide colloid as a receptor directed MR contrast agent. *Magn Reson Imaging* 8: 637-46.
37. Josephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn PF, Stark DD, (1988). The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imaging* 6: 647-53.
38. Jung CW, (1995). Surface properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents: ferumoxides, ferumoxtran, ferumoxsil. *Magn Reson Imaging* 13: 675-91.
39. Jung CW, Jacobs P, (1995). Physical and chemical properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents: ferumoxides, ferumoxtran, ferumoxsil. *Magn Reson Imaging* 13: 661-74.
40. Kellar KE, Fujii DK, Gunther WH, Briley-Saebo K, Bjornerud A, Spiller M, Koenig SH, (2000). NC100150 Injection, a preparation of optimized iron oxide nanoparticles for positive-contrast MR angiography. *JMRI* 11: 488-94.
41. Kellar KE, Fujii DK, Gunther WH, Briley-Saebo K, Spiller M, Koenig SH, (1999). 'NC100150', a preparation of iron oxide nanoparticles ideal for positive-contrast MR angiography. *Magma* 8: 207-13.
42. Knollmann FD, Böck JC, Rautenberg K, Beier J, Ebert W, Felix R, (1998). Differences in predominant enhancement mechanisms of superparamagnetic iron oxide and ultrasmall superparamagnetic iron oxide for contrast-enhanced portal magnetic resonance angiography. Preliminary results of an animal study original investigation. *Invest Radiol* 33: 637-43.
43. Koenig SH, Kellar KE, (1995). Theory of 1/T1 and 1/T2 NMRD profiles of solutions of magnetic nanoparticles. *Magn Reson Med* 34: 227-33.

44. Kramer J, Wimberger D, Heimberger K, Marosi L, Laub G, Imhof H, (1990). MR-angiography of the carotid artery. *Vasa. Supplementum 30*: 103-7.
45. La Noce A, Scheffler K, Henning J, Maier Lenz H, La Ferla R, Lorusso V, Maggioni F, Cavagna F, (2001). B22956/1, a New Intravascular Contrast Agent for MRI. First Administration to Humans: Preliminary Results. Capri, Italy: Contrast Media Research, CMR 2001, 5.
46. Laniado M, Chachuat A, (1995). Toleranzprofil von Endorem. *Radiologe 35*: S266-70.
47. Laub G, (1994). Grundlagen der MR-Angiographie. Eine Einführung. *Radiologe 34*: 416-22.
48. Lauffer RB, Parmelee DJ, Dunham SU, Ouellet HS, Dolan RP, Witte S, McMurry TJ, Walovitch RC, (1998). MS-325: albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology 207*: 529-38.
49. Leung DA, Debatin JF, (1997). Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol 7*: 981-9.
50. Li D, Zheng J, Weinmann HJ, (2001). Contrast-enhanced MR imaging of coronary arteries: comparison of intra- and extravascular contrast agents in swine. *Radiology 218*: 670-8.
51. Loubeyre P, Zhao S, Canet E, Abidi H, Benderbous S, Revel D, (1997). Ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (AMI 227) as a blood pool contrast agent for MR angiography: experimental study in rabbits. *JMRI 7*: 958-62.
52. Majumdar S, Zoghbi SS, Gore JC, (1990). Pharmacokinetics of superparamagnetic iron-oxide MR contrast agents in the rat. *Invest Radiol 25*: 771-7.
53. Mandeville JB, Moore J, Chesler DA, Garrido L, Weissleder R, Weisskoff RM, (1997). Dynamic liver imaging with iron oxide agents: effects of size and biodistribution on contrast. *Magn Reson Med 37*: 885-90.
54. May DA, Pennington DJ, (2000). Effect of gadolinium concentration on renal signal intensity: An in vitro study with a saline bag model. *Radiology 216*: 232-6.
55. Mayo-Smith WW, Saini S, Slater G, Kaufman JA, Sharma P, Hahn PF, (1996). MR contrast material for vascular enhancement: value of superparamagnetic iron oxide. *AJR 166*: 73-7.
56. McLachlan SJ, Morris MR, Lucas MA, Fisco RA, Eakins MN, Fowler DR, Scheetz RB, Olukotun AY, (1994). Phase I clinical evaluation of a new iron oxide MR contrast agent. *JMRI 4*: 301-7.
57. Mergo PJ, Engelken JD, Helmberger T, Ros PR, (1998). MRI in focal liver disease: a comparison of small and ultra-small superparamagnetic iron oxide as hepatic contrast agents. *JMRI 8*: 1073-8.
58. Mergo PJ, Helmberger T, Nicolas AI, Ros PR, (1996). Ring enhancement in ultrasmall superparamagnetic iron oxide MR imaging: a potential new sign for characterization of liver lesions. *AJR 166*: 379-84.
59. Misselwitz B, Schmitt-Willich H, Ebert W, Frenzel T, Weinmann HJ, (2001). Pharmacokinetics of Gadomer-17, a new dendritic magnetic resonance contrast agent. *Magma 12*: 128-34.

60. Müller M, Reimer P, Wiedermann D, Allkemper T, Marx C, Tombach B, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Peters PE, (1998). T1-gewichtete dynamische MRT mit neuen superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln (Resovist): Ergebnisse einer Studie am Phantom sowie an 25 Patienten. *RöFo* 168: 228-36.
61. Muller MF, Edelman RR, (1995). Magnetic resonance angiography of the abdomen. *Gastroenterology Clinics of North America* 24: 435-56.
62. Muller R, (1995). *Encyclopedia of nuclear magnetic resonance*. New York: Wiley.
63. Niendorf HP, Alhassan A, Geens VR, Clauss W, (1994). Safety review of gadopentetate dimeglumine. Extended clinical experience after more than five million applications. *Invest Radiol* 29 Suppl 2: S179-82.
64. Niendorf HP, Brasch RC, (1997). Gadolinium-DTPA: Toleranz und Klinische Sicherheit. *Röntgenpraxis* 50: 354-63.
65. Niendorf HP, Dinger JC, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W, (1991). Tolerance data of Gd-DTPA: a review. *Eur J Radiol* 13: 15-20.
66. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W, (1991). Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med* 22: 222-8; discussion 229-32.
67. Niendorf HP, Haustein J, Louton T, Beck W, Laniado M, (1991). Safety and tolerance after intravenous administration of 0.3 mmol/kg Gd-DTPA. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Invest Radiol* 26 Suppl 1: S221-3; discussion S232-5.
68. Niendorf RD, JC. Haustein, J. Cornelius, I. Alhassan, A. Clauß, W., (1990). *Tolerance of Gd-DTPA: clinical experience*. The Netherlands: Medicom Europe.
69. Nolte-Ernsting C, Adam G, Bücken A, Berges S, Bjørnerud A, Günther RW, (1998). Abdominal MR angiography performed using blood pool contrast agents: comparison of a new superparamagnetic iron oxide nanoparticle and a linear gadolinium polymer. *AJR* 171: 107-13.
70. Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, Yokoyama H, (2001). Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiol* 42: 339-41.
71. Oudkerk M, Sijens PE, Van Beek EJ, Kuijpers TJ, (1995). Safety and efficacy of dotarem (Gd-DOTA) versus magnevist (Gd-DTPA) in magnetic resonance imaging of the central nervous system. *Invest Radiol* 30: 75-8.
72. Panting JR, Taylor AM, Gatehouse PD, Keegan J, Yang GZ, McGill S, Francis JM, Burman ED, Firmin DN, Pennell DJ, (1999). First-pass myocardial perfusion imaging and equilibrium signal changes using the intravascular contrast agent NC100150 injection. *JMRI* 10: 404-10.
73. Port M, Corot C, Raynal I, Idee JM, Dencausse A, Lancelot E, Meyer D, Bonnemain B, Lautrou J, (2001). Physicochemical and biological evaluation of P792, a rapid-clearance blood-pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 36: 445-54.
74. Port M, Corot C, Rousseaux O, Raynal I, Devoldere L, Idee JM, Dencausse A, Le Greneur S, Simonot C, Meyer D, (2001). P792: a rapid clearance blood pool agent for magnetic resonance imaging: preliminary results. *Magma* 12: 121-7.

75. Pouliquen D, Le Jeune JJ, Perdrisot R, Ermias A, Jallet P, (1991). Iron oxide nanoparticles for use as an MRI contrast agent: pharmacokinetics and metabolism. *Magn Reson Imaging* 9: 275-83.
76. Pouliquen D, Perdrisot R, Ermias A, Akoka S, Jallet P, Le Jeune JJ, (1989). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a liver MRI contrast agent: contribution of microencapsulation to improved biodistribution. *Magn Reson Imaging* 7: 619-27.
77. Pouliquen D, Perroud H, Calza F, Jallet P, Le Jeune JJ, (1992). Investigation of the magnetic properties of iron oxide nanoparticles used as contrast agent for MRI. *Magn Reson Med* 24: 75-84.
78. Prince MR, (1994). Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 191: 155-64.
79. Prince MR, Yucel EK, Kaufman JA, Harrison DC, Geller SC, (1993). Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography. *JMRI* 3: 877-81.
80. Reimer P, Allkemper T, Matuszewski L, Balzer T, (1999). Contrast-enhanced 3D-MRA of the upper abdomen with a bolus-injectable SPIO (SH U 555 A). *JMRI* 10: 65-71.
81. Reimer P, Bongartz GM, (1993). *Skript MR Basiskurs*. Universitätsklinikum Münster: Peters, P. E., Institut für Klinische Radiologie.
82. Reimer P, Kwong KK, Weisskoff R, Cohen MS, Brady TJ, Weissleder R, (1992). Dynamic signal intensity changes in liver with superparamagnetic MR contrast agents. *JMRI* 2: 177-81.
83. Reimer P, Marx C, Rummeny EJ, Müller M, Lentschig M, Balzer T, Dietl KH, Sulkowski U, Berns T, Shamsi K, Peters PE, (1997). SPIO-enhanced 2D-TOF MR angiography of the portal venous system: results of an intraindividual comparison. *JMRI* 7: 945-9.
84. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Balzer T, Tombach B, Berns T, Peters PE, (1995). Clinical results with Resovist: a phase 2 clinical trial. *Radiology* 195: 489-96.
85. Reimer P, Tombach B, (1998). Hepatic MRI with SPIO: detection and characterization of focal liver lesions. *Eur Radiol* 8: 1198-204.
86. Reimer P, Tombach B, Daldrup H, Hesse T, Sander G, Balzer T, Shamsi K, Berns T, Rummeny EJ, Peters PE, (1996). Neue MR-Kontrastmittel in der Leberdiagnostik. *Radiologe* 36: 124-33.
87. Reiser M, Bongartz G, (1994). Magnetresonanzangiographie. *Radiologe* 34: 415.
88. Rofsky NM, Weinreb JC, Bosniak MA, Libes RB, Birnbaum BA, (1991). Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. *Radiology* 180: 85-9.
89. Rogers J, Lewis J, Josephson L, (1994). Use of AMI-227 as an oral MR contrast agent. *Magn Reson Imaging* 12: 631-9.
90. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Sorensen L, Bjornerud A, Briley Saebo K, Gyldensted C, (1998). NC100150-Enhanced 3D-SPGR MR Angiography of The Common Carotid Artery in a Pig Vascular Stenosis Model. *Acta Radiol*: 282-290.

91. Saini S, Edelman RR, Li W, Petersein J, Hahn PF, (1996). Clinical evaluation of ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles for liver imaging. *Acad Radiol 3 Suppl 2*: S409-12.
92. SCHERING, (1999). Magnevist - Prescribing Info -. *Online Service*.
93. SCHERING, (1999). MAGNEVIST-Fachinfo. *Rote Liste 1999*.
94. SCHERING, (2001). Resovist: 0.5 mmol Fe/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Gebrauchsinformationen. *SCHERING AG*: 2.
95. Schild H, (1990). *MRI - made easy*. Berlin: Schering AG Berlin.
96. Schmiedl U, Ogan M, Paajanen H, Marotti M, Crooks LE, Brito AC, Brasch RC, (1987). Albumin labeled with Gd-DTPA as an intravascular, blood pool-enhancing agent for MR imaging: biodistribution and imaging studies. *Radiology 162*: 205-10.
97. Schwartz LH, Seltzer SE, Tempany CM, Silverman SG, Piwnica-Worms DR, Adams DF, Herman L, Herman LA, Hooshmand R, (1995). Superparamagnetic iron oxide hepatic MR imaging: efficacy and safety using conventional and fast spin-echo pulse sequences. *JMRI 5*: 566-70.
98. Shellock FG, Kanal E, (1999). Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *JMRI 10*: 477-84.
99. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Hahn PF, Saini S, Todd LE, Wittenberg J, Ferrucci JT, (1988). Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology 168*: 297-301.
100. Stillman AE, Wilke N, Li D, Haacke M, McLachlan S, (1996). Ultrasmall superparamagnetic iron oxide to enhance MRA of the renal and coronary arteries: studies in human patients. *JCAT 20*: 51-5.
101. Tanimoto A, Yuasa Y, Hiramatsu K, (1998). Enhancement of phase-contrast MR angiography with superparamagnetic iron oxide. *JMRI 8*: 446-50.
102. Taupitz M, Schnorr J, Wagner S, Kivelitz D, Rogalla P, Claassen G, Dewey M, Robert P, Corot C, Hamm B, (2001). Coronary magnetic resonance angiography: experimental evaluation of the new rapid clearance blood pool contrast medium P792. *Magn Reson Med 46*: 932-8.
103. Taylor AM, Panting JR, Keegan J, Gatehouse PD, Amin D, Jhooti P, Yang GZ, McGill S, Burman ED, Francis JM, Firmin DN, Pennell DJ, (1999). Safety and preliminary findings with the intravascular contrast agent NC100150 injection for MR coronary angiography. *JMRI 9*: 220-7.
104. Taylor PM, Hawnaur JM, Hutchinson CE, (1995). Superparamagnetic iron oxide imaging of focal liver disease. *Clinical Radiology 50*: 215-9.
105. Tombach B, Reimer P, Prümer B, Allkemper T, Bremer C, Muhler A, Heindel W, (1999). Does a higher concentration of gadolinium chelates improve first-pass cardiac signal changes? *JMRI 10*: 806-12.
106. Tombach BR, P; Bremer, C; Allkemper, T; Mahler, M; Heindel, W, (1999). Phase I clinical trial of new ultra-small iron oxide particles designed for blood-pool MRA: safety and efficacy for MRA of the aortoiliac region in 16 volunteers. *Radiology 203p*: 405.
107. Urhahn R, Adam G, Busch N, Chen JH, Euringer W, Gunther RW, (1996). Superparamagnetische Eisenoxidpartikel: Welchen Stellenwert hat der T1-Effekt für die MR-Diagnostik fokaler Leberläsionen? *RöFo 165*: 364-70.

108. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, Kümmel S, Müller PK, Balzer T, Lauten MJ, Balzer JO, Mack MG, Schimpfky C, Schrem H, Bechstein WO, Neuhaus P, Felix R, (1996). Magnetic resonance imaging of focal liver lesions. Comparison of the superparamagnetic iron oxide resovist versus gadolinium-DTPA in the same patient. *Invest Radiol* 31: 696-708.
109. Vogl TJ, Hoffmann Y, Muhler A, Felix R, (1994). Kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie. *Radiologe* 34: 423-9.
110. Wang SC, Wikstrom MG, White DL, Klaveness J, Holtz E, Rongved P, Moseley ME, Brasch RC, (1990). Evaluation of Gd-DTPA-labeled dextran as an intravascular MR contrast agent: imaging characteristics in normal rat tissues. *Radiology* 175: 483-8.
111. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE, (1984). Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR* 142: 619-24.
112. Weishaupt D, Hilfiker PR, Schmidt M, Debatin JF, (1999). Pulmonary hemorrhage: imaging with a new magnetic resonance blood pool agent in conjunction with breathheld three-dimensional magnetic resonance angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22: 321-5.
113. Weissleder R, (1994). Liver MR imaging with iron oxides: toward consensus and clinical practice. *Radiology* 193: 593-5.
114. Weissleder R, Bogdanov A, Jr., Tung CH, Weinmann HJ, (2001). Size optimization of synthetic graft copolymers for in vivo angiogenesis imaging. *Bioconjug Chem* 12: 213-9.
115. Weissleder R, Bogdanov A, Neuwelt EA, Papisov M, (1995). Long-circulating iron oxides for MR imaging. *Advanced Drug Delivery Review* 16 (1995) 321-334: 14.
116. Weissleder R, Elizondo G, Stark DD, Hahn PF, Marfil J, Gonzalez JF, Saini S, Todd LE, Ferrucci JT, (1989). The diagnosis of splenic lymphoma by MR imaging: value of superparamagnetic iron oxide. *AJR* 152: 175-80.
117. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Lee AS, Josephson L, Brady TJ, (1990). Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: an intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging. *Radiology* 175: 494-8.
118. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Rabito CA, Bengele HH, Josephson L, (1990). Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 175: 489-93.
119. Weissleder R, Stark DD, (1989). Magnetic resonance imaging of the liver. *Magn Reson Q* 5: 97-121.
120. Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, Bacon BR, Compton CC, White DL, Jacobs P, Lewis J, (1989). Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 152: 167-73.
121. Zheng J, Carr J, Harris K, Saker MB, Cavagna FM, Maggioni F, Laub G, Li D, Finn JP, (2001). Three-dimensional MR pulmonary perfusion imaging and angiography with an injection of a new blood pool contrast agent B-22956/1. *JMRI* 14: 425-32.

## 8. Kopie des Genehmigungsbescheids der Tierstudie

### Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster . 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Institut für klinische Radiologie  
Herrn Priv.Do. Dr. P. Reimer  
Albert-Schweitzer-Straße 33

48129 Münster

Dienstgebäude  
Alter Steinweg 22-24  
Telefon: (0251) 411-0  
Durchwahl: 2110  
Zimmer: G 106  
Frau Möllers

Aktenzeichen  
23.0835.1.0 ( 67/96 )

 Dezember 1996

Betr.: Tierschutz;  
hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 14.11.1996

#### G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d :

Sehr geehrter Herr Dr. Reimer,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Neufassung vom 17. Februar 1993 (BGBl. I S. 254) in geltender Fassung wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

**Bildgebungsqualität der Kontrastmittel-gestützten Magnetresonanztomographie mit ultrakleinen Eisenoxydpartikeln selektiver Partikelgröße und Relaxivität im Kleintiermodell.**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr  
Priv.Do. Dr. P. Reimer  
Institut für  
klinische Radiologie  
Albert-Schweitzer-Str. 33

48129 Münster

Herr  
Priv.Do. Dr. E. Rummeny  
Institut für  
klinische Radiologie  
Albert-Schweitzer-Str. 33

48129 Münster

Diese Genehmigung gilt bis zum 31. 12. 1997.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

60 Kaninchen.

Auflagen:

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

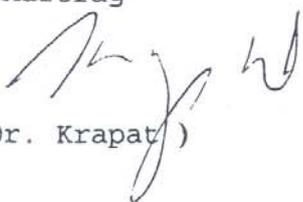
Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

  
( Dr. Krapatz )

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Lars Matuszewski
Geburtsdatum	04. Mai 1972
Geburtsort	Recklinghausen
Eltern	Karl-Heinz Matuszewski, Unternehmer Doris Karola Matuszewski, geb. Hartmann, Hausfrau
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand	ledig

### Ausbildung

Schule	1979 - 1983	Grundschule in Oer-Erkenschwick,
	1983 - 1992	Willy-Brandt-Gymnasium, Oer-Erkenschwick
	Juni 1992	Abitur
Zivildienst	1992 – 1994	Förderschulinternat für Flüchtlinge und Spätaussiedler in Datteln
Studium	1994 - 2001	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
Examina	März 1996	Physikum
	März 1997	1. Staatsexamen
	April 1999	2. Staatsexamen
	November 2001	3. Staatsexamen
Akademisches Jahr	Juni 1999 – Sept. 2000	Center for Molecular Imaging Research Massachusetts General Hospital Harvard Medical School

AiP	Januar 2002 - Juni 2003	Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster
Assistenzarzt	seit Juli 2003	Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

### Publikationen und Vorträge:

Reimer P, Allkemper T, **Matuszewski L**, Bremer C, Balzer T, Shamsi K, Rummeny EJ  
 Contrast-enhanced 3D-MRA of the liver with a bolus-injectable SPIO (SH U 555A): A step Towards a comprehensive liver study?  
 6<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; 18.-24. Apr. 1998, Sydney (Australien)  
 Proc Int Soc Mag Res Med 1, 75 (1998)

Allkemper T, Bremer C, **Matuszewski L**, Ebert W, Weinmann H J, Reimer P  
 Optimization of iron oxides for contrast-enhanced MRA: results of an experimental study  
 European Congress of Radiology, 7.-12. März 1999, Wien (Österreich)  
 Eur Radiol 9 (Suppl 1), S 76 (1999)

Allkemper T, Bremer C, **Matuszewski L**, Berns T, Balzer T, Reimer P  
 Dynamic 3D-MRA of the upper abdomen with a bolus injectable SPIO  
 European Congress of Radiology, 7.-12. März 1999, Wien (Österreich)  
 Eur Radiol 9 (Suppl 1), S 302 (1999)

Allkemper T, Bremer C, **Matuszewski L**, Ebert W, Weinmann H J, Reimer P  
 Optimierung von Eisenoxiden für die kontrastmittelgestützte MRA:  
 Ergebnisse einer experimentellen Studie  
 80. Deutscher Röntgenkongress, 12.-15. Mai 1999, Wiesbaden  
 RöFo 170, S71 (1999)

Reimer P, Allkemper T, **Matuszewski L**, Balzer T  
 Contrast-enhanced 3D-magnet resonanz angiographie (MRA) of the upper abdomen with a bolus injectable SPIO (SH U 555 A)  
 JMRI, Vol 10, Number 1, Juli 1999, S.65-71

- Allkemper T, Bremer C, **Matuszewski L**, Ebert W, Weinmann H, Reimer P  
 Optimization of iron oxides for contrast-enhanced MRA: Results of an experimental study with four compounds  
 85<sup>th</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting of the RSNA  
 28 Nov. – 3. Dez. 1999, Chicago, IL (USA)  
 Radiology 213, 437 (1999)
- Wunderbaldinger P, Bremer C, **Matuszewski L**, Marten K, Turetschek K, Rand T  
 Efficient radiological assessment of the internal snapping hip syndrome  
 European Radiology, Vol 11, Issue 9, S.1743-7, May 2001
- Bogdanov A, **Matuszewski L**, Bremer Christoph, Weissleder R  
 Oxidoreductase-induced magnetic resonance signal amplification  
 International Symposium on Molecular Radiology  
 21. – 22. October 2000, Marburg, Germany
- Bogdanov A, **Matuszewski L**, Bremer C, Petrovsky A, Weissleder R  
 Oligomerization of paramagnetic substrates result in signal amplification and can be used for MR imaging of molecular targets  
 Molecular Imaging, Vol 1, Issue 1, January - March 2002, Pages 16 - 23
- Bogdanov A, Lin C, Simonova M, **Matuszewski L**, Weissleder R  
 Cellular activation of the self-quenched fluorescent reporter probe in tumor  
 Neoplasia, Vol 4, Issue 3; May – Juny 2002, Pages 428 - 36
- Allkemper T, Bremer C, **Matuszewski L**, Ebert W, Reimer P  
 Contrast-enhanced blood-pool MR angiography with optimized iron oxides: effect of size and dose on vascular contrast enhancement in rabbits  
 Radiology, Vol 223, Issue 2, Pages 432 – 8; May 2002.
- Bremer C, **Matuszewski L**, Ebert W, Better B, Reimer P  
 Prolonged blood pool effect of minimized iron oxide particles for MRA  
 European Congress of Radiology, 1.-5. März 2002, Wien (Österreich)  
 Eur Radiol Suppl 1 to Vol 12, S 330 (2002)
- Matuszewski L**, Wall A, Schwindt W, Tombach B, Fobker M, Poremba C, Heindel, W, Bremer C  
 Cell tagging with iron oxide particle: Impact of particle size on labeling efficiency  
 European Congress of Radiology, 7 – 11 März 2003, Wien (Österreich)  
 Eur Radiol Suppl 1 to Vol 13, S 130 (2003)

Wall A, Bremer C, **Matuszewski L**, Häupl T, Pfister M, Heindel W  
New multichannel fluorescence reflectance imaging system for small  
animal applications  
European Congress of Radiology, 7 – 11 März 2003, Wien (Österreich)  
Eur Radiol Suppl 1 to Vol 13, S 302 (2003)

Wall A, Mainz D, Krämer S, Kugel H, **Matuszewski L**, Heindel W  
3 T vs. 1.5 T MR angiography: In vitro comparison of intravascular stent  
artifacts  
European Congress of Radiology, 7 – 11 März 2003, Wien (Österreich)  
Eur Radiol Suppl 1 to Vol 13, S 560 (2003)

**Matuszewski L**, Wall A, Schwindt W, Tombach B, Fobker M, Poremba Ch,  
Heindel W, Bremer Ch  
Zellmarkierung mit Eisenoxiden unterschiedlicher Partikelgrößen:  
Einfluss des hydrodynamischen Partikeldurchmessers auf die  
Markierungseffizienz  
84. Deutscher Röntgenkongress, 28.- 31. Mai 2003, Wiesbaden  
RöFo 175, S236 (2003)

Wall A, Bremer C, **Matuszewski L**, Häupl T, Pfister M, Heindel W  
Konzeption eines Mehrkanalgerätes zur optischen  
Fluoreszenzbildgebung  
84. Deutscher Röntgenkongress, 28.- 31. Mai 2003, Wiesbaden  
RöFo 175, S219 (2003)

Münster, den 27. August 2003

## 10. Erklärung

Ich gebe hiermit die eidesstattliche Erklärung ab,  
dass ich meine Dissertation

**Kontrastmittelgestützte Magnetresonanzangiographie  
mit Eisenoxidpartikeln  
Einfluss von Dosis und Partikelgröße**

im  
Institut für Klinische Radiologie des  
Universitätsklinikums Münsters  
unter der Leitung  
von

Prof. Dr. med. Peter Reimer

1. selbständig angefertigt,
2. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
3. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
4. sie weder in der gegenwärtigen, noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zu Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 27. August 2003

Lars Matuszewski  
Gasselstiege 52  
48159 Münster

## 11. Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle:

Herrn Prof. Dr. med. Peter Reimer, Leiter des Zentralinstitutes für Bildgebende Diagnostik des Städtischen Klinikums Karlsruhe, dem ich neben der Überlassung des Themas eine umfassende Einführung in wissenschaftliches Arbeiten, zahlreiche Hilfestellungen, wertvolle Ideen und Hinweise und mein Akademisches Jahr im Center for Molecular Imaging Research, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School zu verdanken habe.

Herrn PD Dr. med. Christoph Bremer, für seine Unterstützung bei der Durchführung der tierexperimentellen Studie, für seine Betreuung während meines Akademischen Jahres in den USA und der mich zur wissenschaftlichen Arbeit angeregt und freundschaftlich unterstützt hat.

Herrn Dr. med. Thomas Allkemper für seine Hilfe bei der Durchführung der tierexperimentellen Studie.

Den Ärzten und medizinisch technischen Assistentinnen des Institutes für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster für Ihre Unterstützung.

Insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder für die stetige Ermutigung, Unterstützung und Rücksichtnahme.

