

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

Einfluss der Feldstärke auf die  
Magnetresonanzangiographie:  
Vergleich des leberspezifischen Kontrastmittels  
Gd-EOB-DTPA mit Gd-DTPA an Kaninchen  
bei 1,5 und 3 Tesla

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Nora Wieloch  
aus Tubarao (Brasilien)  
2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. T. Allkemper

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Tombach

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für klinische Radiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W.L. Heindel  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. T. Allkemper  
Koreferent: Prof. Dr. med. B. Tombach

### ZUSAMMENFASSUNG

Einfluss der Feldstärke auf die Magnetresonanztomographie:  
Vergleich des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA mit Gd-DTPA  
an Kaninchen bei 1,5 und 3 Tesla

Wieloch  
Nora

Ziel dieser Tierstudie (Az 50.0835.1.0 G34/2002) war es, das für die bildgebende Diagnostik der Leber entwickelte Kontrastmittel Gadoliniummethoxybenzyl-diethylenetriamin-pentaacetat (Gd-EOB-DTPA) hinsichtlich seiner angiographischen Eigenschaften für die kontrastmittelgestützte MRA (CE-MRA) im Vergleich zum Standardkontrastmittel Gadopentetat-dimeglumine (Gd-DTPA) bei den Feldstärken 1,5 und 3 Tesla zu untersuchen. Da sich mit steigender Feldstärke die T1-Relaxationszeit ändert, sollte eine Dosisoptimierung des Kontrastmittels stattfinden. Von Interesse war ebenfalls, ob die reversiblen temporären Wechselbeziehungen, die Gd-EOB-DTPA mit Plasmaproteinen eingeht, sich vorteilhaft auf die CE-MRA auswirken könnten.

Die CE-MRA bei 1,5 und 3 T wurde zu verschiedenen Zeitpunkten (50 Sekunden, 5, 10, 20 und 30 Minuten) nach manueller intravenöser Injektion von 0,1 mmol/kg Körpergewicht bzw. 0,05 mmol/kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA (Primovist; Bayer-Vital AG, Leverkusen) oder Gd-DTPA (Magnevist; Schering AG, Berlin, Germany) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten mit 1,5 und 3 T Ganzkörpermagneten (beide: Gyroscan Intera<sup>®</sup>, Philips Medical Systems, Hamburg). Bei beiden Feldstärken wurden möglichst vergleichbare Akquisitionsparameter verwendet (1,5 T: TR/TE/ $\alpha$ : 5,5/1,7 Millisekunden/40 Grad; 3,0 T: TR/TE/ $\alpha$ : 5,1/1,8 Millisekunden/40 Grad). Insgesamt wurden 48 Versuchstiere (n=48) in Gruppen von je 6 Kaninchen bei beiden Feldstärken mit jeweils einem Kontrastmittel in zwei Dosierungsgruppen untersucht. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) wurden mittels Messungen der Signalintensität der Aorta abdominalis berechnet.

Im Vergleich zu 1,5 T stiegen das SNR und das CNR von Gd-EOB-DTPA bei 3 T (50 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation) signifikant um 36,2 bzw. 41,5% bei Gabe der Standarddosis und um 62,8 bzw. 110,3% bei Gabe der halben Dosierung an. Bei Gd-DTPA zeigte sich mit steigender Feldstärke von 1,5 zu 3 T 50 Sekunden nach Kontrastmittelgabe ein SNR-Zuwachs um 116,5% und einen CNR-Zuwachs um 127%.

Im Gegensatz zu Gd-EOB-DTPA zeigte Gd-DTPA mit steigender Feldstärke einen größeren SNR- und CNR-Zuwachs. Allerdings zeigte Gd-EOB-DTPA bei 1,5 T im Vergleich zu Gd-DTPA einen deutlich höheren CNR und SNR, was zu einem erheblich verbesserten Kontrast der Gefäße führte. Wir konnten des Weiteren zeigen, dass bei 3 T mit Halbierung der Dosierung von Gd-EOB-DTPA im Vergleich mit der Standarddosierung bei 1,5 T ein gleich hohes SNR und CNR erzielt werden kann. Für die klinische Routinebildgebung hätte dies den Vorteil, dass bei 3,0 T mit Hilfe der Gd-EOB-DTPA-basierten CE-MRA auch mit der halben Dosierung ein mit der Bildgebung bei 1,5 T vergleichbares SNR und CNR erzielt werden kann, wodurch sich das Risiko kontrastmittelinduzierter Nebenwirkungen und Komplikationen wie z.B. der Nephrogenen Systemischen Fibrose sich weiter vermindern lassen sollte.

**Widmung**

**Meinen Eltern und meinem Opa für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen und theoretische Überlegungen</b>	<b>5</b>
2.1 Historischer Hintergrund der Magnetresonanztomographie	5
2.2 Physikalische Grundlagen	6
2.2.1 Magnetismus und Suszeptibilität	6
2.2.2 Magnetische Suszeptibilität	6
2.2.3 Diamagnetismus	6
2.2.4 Paramagnetismus	7
2.2.5 Ferromagnetismus	7
2.2.6 Superparamagnetismus	7
2.2.7 Zusammenhang mit der MRT	7
2.2.8 Relaxivität	9
2.2.9 Relaxivität in Lösungen	11
2.2.10 Relaxivität im Gewebe	12
2.3 Magnetresonanzangiographie	12
2.3.1 Kontrastmittel unterstützte MRA	14
2.3.2 Kontrastmittel-Substanzklassen	14
2.3.2.1 Extrazelluläre paramagnetische Kontrastmittel	14
2.3.2.2 Gewebeorganspezifische (intrazelluläre) Kontrastmittel	16
2.3.2.3 Spezielle Eigenschaften von Gd-EOB-DTPA	17
2.3.3 Kontrastformeln	21
2.3.4 Vergleich 1,5 und 3 Tesla	22
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>25</b>
3.1 Versuchstiere und Messungen	25
3.2 Versuchsablauf	26
3.2.1 Narkose	26

3.2.2	Kontrastmittelgabe	27
3.2.3	MR-Untersuchungstechnik	27
3.3	Bildanalyse	28
3.3.1	Quantitative Analyse	28
3.3.2	Statistische Analyse	28
<b>4</b>	<b>Ergebnisse, quantitative Auswertung</b>	<b>29</b>
4.1	Gd-DTPA (Magnevist®), 1,5 vs. 3 T, Standarddosis	29
4.2	Gd-EOB-DTPA (Primovist®), 1,5 vs. 3 T, Standarddosis	30
4.3	Gd-EOB-DTPA (Primovist®), 1,5 vs. 3 T, halbe Dosis	32
4.4	Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 1,5 T	33
4.5	Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 3 T	35
4.6	Gd-EOB-DTPA, Standarddosis 1,5 T vs. halbe Dosis 3 T	36
4.7	Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T	38
4.8	Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T	39
4.9	Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 3 T	41
4.10	Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 3 T	43
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
5.1	Gd-DTPA (Magnevist®), 1,5 vs. 3 T, Standarddosis	46
5.2	Gd-EOB-DTPA (Primovist®), halbe vs. Standarddosis 1,5 und 3 T	48
5.3	Gd-EOB-DTPA, 1,5 vs. 3 T (halbe und Standarddosis)	49
5.4	Gd-EOB-DTPA (Standard- und halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 und 3 T	50
5.5	Limitationen der Studie	52
5.6	Zusammenfassung	53
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>61</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>62</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Strukturformeln nicht-spezifischer Gadoliniumkomplexe.....	15
Abb. 2:	Pharmakokinetik von Gd-DTPA, Mittelwerte der Gd-DTPA Plasmakonzentration von 5 gesunden Probanden nach i.v. Injektion [76] ....	16
Abb. 3:	Strukturformel von Gd-EOB-DTPA [112] .....	17
Abb. 4:	SNR von Gd-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T .....	29
Abb. 5:	CNR von Gd-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T.....	30
Abb. 6:	SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T .....	31
Abb. 7:	CNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T .....	31
Abb. 8:	SNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis), 1,5 vs. 3 T .....	32
Abb. 9:	CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis), 1,5 vs. 3 Tesla.....	33
Abb. 10:	SNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 1,5 T.....	34
Abb. 11:	CNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 1,5 T .....	34
Abb. 12:	SNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 3 T.....	35
Abb. 13:	CNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 3 T .....	36
Abb. 14:	SNR von Gd-EOB-DTPA, Standarddosis 1,5 T vs. halbe Dosis 3 T .....	37
Abb. 15:	CNR von Gd-EOB-DTPA, Standarddosis 1,5 T vs. halbe Dosis 3 T.....	37
Abb. 16:	SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T.....	38
Abb. 17:	CNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T.....	39
Abb. 18:	SNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T.....	40
Abb. 19:	CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T .....	40
Abb. 20:	SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 3 T .....	42
Abb. 21:	CNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 3 T.....	42
Abb. 22:	SNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 3 T.....	43
Abb. 23:	CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 3 T .....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Paramagnetische Metallionen [50] .....	9
Tabelle 2: Summe renaler und extrarenaler Elimination von Gd-EOB-DTPA über eine 6-Tagesperiode nach Infusion von Gd-EOB-DTPA [89] .....	18
Tabelle 3: $r_1$ -Relaxivität von Gd-EOB-DTPA bei 0,47T [87] .....	19
Tabelle 4: Relaxationszeiten verschiedener Gewebe bei 3 Tesla [9] .....	23
Tabelle 5: Relaxivitäten ( $L \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 37°C) [78] .....	24
Tabelle 6: Tabellarische Übersicht der untersuchten Tiere pro Dosisgruppe und Feldstärke.....	26

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
et al.	et alii
Aufl.	Auflage
f.	folgende
ff.	fortfolgende
Hrsg.	Herausgeber
o.V.	ohne Verfasserangabe
S.	Seite
p.	page
vgl.	vergleiche
u.a.	unter anderem
sog.	so genannt
d.h.	das heißt
i.d.R.	in der Regel
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanzangiographie
TOF-MRA	„Time-of-flight“-MR-Angiographie
PC-MRA	Phasenkontrast-Magnetresonanzangiographie
CE-MRA	contrast-enhanced MR-Angiographie
KM	Kontrastmittel
Gd-DTPA	Gadopentetate dimeglumine
Gd-EOB-DTPA	Gadoliniumethoxybenzyl-diethylenetiaminepentaacetat
(U)SPIO	(ultra-)small superparamagnetic particles of iron oxide
RES	retikuloendotheliales System
NMR	Nuclear magnetic resonance
MIP	Maximum intensity projection
M	Magnetisierung
$\chi$	Suszeptibilität

$B_0$	Stärke des Grundmagnetfeldes
$f_0$	Resonanz- oder Lamor-Frequenz
$\gamma$	Gyromagnetisches Verhältnis; für jede Kernsorte konstant
T1	T1-Relaxationszeit, longitudinale Relaxationszeit, Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	T2-Relaxation, transversale Relaxationszeit, Spin-Spin-Relaxationszeit
TR	Repetitionzeit, Pulswiederholzeit
TE	Echozeit
S/R-Verhältnis, SRV, SNR	Signal-Rausch-Verhältnis, Signal-to-Noise Ratio
K/R-Verhältnis, KRV, CNR	Kontrast-Rausch-Verhältnis, Contrast-to-Noise Ratio
SE-Sequenz	Spin-Echo-Sequenz
IR-Sequenz	Inversion-Recovery-Sequenz
GRE-Sequenz	Gradienten-Echo-Sequenz
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
ROI	Region of Interest
CSF	Liquorflüssigkeit, cerebro-spinal fluid
SAR	Maximale spezifische Absorptionsrate

## 1 Einleitung

Jedes Jahr verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen mehr als 4,35 Millionen Todesfälle in Europa, dies entspricht fast der Hälfte (49%) aller Todesfälle insgesamt. Führend ist dabei die koronare Herzkrankheit mit 1,95 Millionen Todesfällen, an zweiter Stelle steht der Schlaganfall mit 490.000 Todesfällen im Jahr. Dabei sind die kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich für den Verlust von einem Drittel der Lebenszeit [68]. Bei den zunehmend besseren Behandlungsmöglichkeiten von Gefäßveränderungen spielt die diagnostische Darstellung der arteriellen und venösen Blutgefäße mit Hilfe angiographischer Verfahren eine sehr wichtige Rolle [6].

Aufgaben der Angiographie sind dabei die Erkennung und Charakterisierung pathologischer Veränderungen, die Bestimmung und Auswahl therapeutischer oder prophylaktischer Maßnahmen sowie die Kontrolle therapeutischer Gefäßinterventionen [86].

Zu unterscheiden ist hierbei zwischen einer röntgenologischen Darstellung der Gefäße mit Hilfe eines jodhaltigen Kontrastmittels (KM) im Rahmen der Digitalen Subtraktions-Angiographie (DSA) und vergleichsweise neueren Verfahren wie z.B. der Doppler-Sonographie und der Magnetresonanztomographie (MRA). Die DSA ist den beschriebenen Alternativverfahren auf Grund ihrer deutlich höheren örtlichen und zeitlichen Auflösung insbesondere bei der Darstellung kleinerer Gefäße und der Möglichkeit zur Intervention überlegen, jedoch im Vergleich zu anderen Verfahren mit dem Nachteil der Invasivität behaftet. Es muss daher trotz technologischer Fortschritte weiterhin mit therapiepflichtigen Komplikationen gerechnet werden [11, 26, 32].

Mit der DSA ist es außerdem nicht möglich, Veränderungen der Gefäßwände, die den intraluminalen Blutfluss beeinflussen können, direkt darzustellen. Aus diesem Grund besteht ein hohes Interesse an bildgebenden Verfahren, die sowohl eine Beurteilung des intravaskulären als auch des perivaskulären Raumes ermöglichen, wie z.B. der Sonographie, der kontrastverstärkten Computertomographie sowie der MRA. Seit ihrer Einführung hat sich die MRA als nichtinvasives Verfahren zur diagnostischen Bildgebung des Gefäßsystems im Rahmen der klinischen Routine bewährt [105].

Der Einsatz der MRA als bildgebendes Verfahren bietet mehrere Vorteile gegenüber der konventionellen DSA. Da die Technik der MRA auf dem Prinzip der Kernresonanz beruht, ist keine Strahlenexposition erforderlich. Auf Grund der fehlenden Notwendigkeit

einer Katheterplatzierung stellt die MRA ein nicht-invasives Verfahren dar; ein Blutungs- oder Embolie-Risiko entfällt somit. Ein weiterer Vorteil ist der im Vergleich zur DSA geringere Kontrastmittelbedarf, wodurch eine kardiale Volumenbelastung i.d.R. vermieden werden kann [105]. Des Weiteren wird das Risiko kontrastmittelinduzierter Nebenwirkungen und Komplikationen vermindert [105]. Allerdings wird seit einiger Zeit das Krankheitsbild der sog. Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) als mögliche Nebenwirkung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel beschrieben [25, 98]. Die NSF wurde bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz bzw. mit einem hepatorenalen Syndrom gehäuft nach Gabe von Omniscan<sup>®</sup> (Gadodiamide) beobachtet [18]. Es wird postuliert, dass die NSF durch eine toxische Reaktion von freiem Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) hervorgerufen wird, welches nicht adäquat auf Grund der beeinträchtigten Nierenfunktion ausgeschieden werden kann [56]. Bis heute wurde die NSF überwiegend im Zusammenhang mit der Gabe von Gadodiamide beschrieben und es ist bislang unklar, inwieweit auch andere gadoliniumhaltige KM ähnliche Nebenwirkungen aufweisen können [18].

Die MRA bietet mit speziellen Verfahren ebenfalls die Möglichkeit, Gefäße auch gänzlich ohne Kontrastmittel darzustellen, so z.B. mit Hilfe der "Time of flight" – Angiographie (TOF-MRA) oder der Phasenkontrast – Angiographie (PC-MRA). Die kontrastmittelgestützte MRA (Contrast-enhanced MRA oder CE-MRA) konnte sich jedoch auf Grund ihres geringeren Zeitbedarfs, der Abdeckung eines größeren Untersuchungsfeldes, der mindestens ebenso hohen Ortsauflösung und der Robustheit des Verfahrens an vorderster Stelle im Rahmen der klinischen Bildgebung etablieren [36, 106]. Durch die forcierte Entwicklung schneller MRT-Sequenzen ermöglicht sie in Kombination mit einer Kontrastmittelgabe im Bolus die schnelle und effektive Akquisition qualitativ hochwertiger Bilder in nicht-invasiver Technik [37, 53, 70-72, 90].

Abhängig von ihrer Verteilung im jeweiligen Biokompartiment des menschlichen Körpers werden Kontrastmittel als „intravasal“ oder „extrazellulär“ bezeichnet. Zu den extrazellulären Kontrastmitteln gehören die niedermolekularen Chelate auf der Basis von Gadolinium wie z.B. das weit verbreitete Gd-DTPA (Gadopentetat-Dimeglumine), das Gd-DOTA (Gadoterat-Meglumin) sowie die beiden nicht ionischen Kontrastmittel Gd-DTPA-BMA (Gadodiamine) und Gd-HP-DO3A (Gadoteriol) [41, 105].

Intravasale Kontrastmittel, welche auch als Blutpool-Kontrastmittel bezeichnet werden, sind durch eine verlängerte intravasale Verweildauer gekennzeichnet. Zu den verschiedenen Typen zählen die makromolekularen Gadolinium-Chelate, deren Übertritt in das Interstitium durch temporäre Bindung an Makromoleküle wie z.B. Albumin, Dextran oder Polylysin an einen Gd-Komplex verlängert wird [1, 14, 108]. Zum anderen gehören zu ihnen auch niedermolekulare Substanzen wie z.B. Vasovist<sup>®</sup> (Gadofosveset, Bayer-Vital, Berlin), welches in freier Form injiziert wird, um sich dann temporär an das in der Blutbahn zirkulierende Albumin zu binden [24, 66, 69].

Eine andere Gruppe der Blutpoolkontrastmittel stellen die partikulären Substanzen, sog. Magnetite, wie z.B. MION (monocrystalline iron oxide nanoparticles) oder SPIO (Superparamagnetic particles of iron oxide) dar. SPIO haben ein weites Anwendungsspektrum in der kontrastmittelgestützten MRA und können u.a. als sog. spezifische Kontrastmittel verwendet werden [97]. Eine Weiterentwicklung der SPIO sind die sog. USPIO (Ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide) wie z.B. Supravist<sup>®</sup> (SHU555C, Bayer-Vital, Berlin) oder Clariscan<sup>®</sup> (NC100150, Nycomed, Oslo) [39]. Ursprünglich wurden sie auf Grund ihrer ausgeprägten T2-Relaxivität und der Tatsache, dass sie vom Retikuloendothelialen System (RES) aufgenommen werden, für die Kontrastmitteldarstellung von Leber, Milz und Lymphknoten entwickelt [74, 92, 114]. Durch weitere Optimierung ihrer r1-Relaxivität, gepaart mit einer längeren intravasalen Verweildauer, sind Substanzen wie z.B. Supravist<sup>®</sup> oder VSOP-C184 auch als bolusinjizierbare KM für die KM-gestützte, T1-gewichtete MRA verwendbar [4, 5, 40, 57, 97]. Zu der Gruppe der Kontrastmittel mit einer geringen temporären Albuminbindung gehören die niedermolekularen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA (Gadobenate-dimeglumine), deren vorwiegende Anwendungsgebiete in der Leberdiagnostik liegen [66, 80, 87].

In der vorliegenden Arbeit soll das ursprünglich für die bildgebende Diagnostik der Leber entwickelte Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA hinsichtlich seiner angiographischen Eigenschaften als KM für die kontrastmittelgestützte MRA untersucht werden. Im Sinne eines „One-stop-shop“-Prinzips könnte so die einmalige Gabe eines KMs die gleichzeitige Darstellung der Gefäße und der Leber ermöglichen. Des Weiteren soll geprüft werden, ob Gd-EOB-DTPA auf Grund seiner Plasmaproteinbindung einen geringen Blut-

pooleffekt aufweist, welcher zu einer Verbesserung der bildgebenden Eigenschaften führen könnte.

MRT-Geräte mit einer Feldstärke von 3 Tesla haben sich bereits in der klinischen Anwendung etabliert, befinden sich aber in Teilaspekten noch in der klinischen Erprobung. Bis jetzt wurden nur wenige Arbeiten hinsichtlich der CE-MRA bei einer Feldstärke von 3 Tesla veröffentlicht [30, 46, 52, 59].

Noch immer fehlen systematische Untersuchungen, welche die CE-MRA mit verschiedenen Kontrastmitteln unter standardisierten Bedingungen bei Feldstärken von 1,5 und 3 Tesla miteinander vergleichen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Verwendung eines stärkeren Hauptmagnetfeldes positiv auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis auswirkt und somit Verbesserungen der räumlichen und zeitlichen Auflösung erreicht werden können [118]. Allerdings verändern sich durch die höhere Feldstärke auch die gewebetypischen Relaxationszeiten, welche Auswirkungen auf den erzielbaren Bildkontrast haben. Zusätzlich ist von einer höheren Empfindlichkeit für durch Suszeptibilitätseffekte verursachte Bildstörungen auszugehen [8, 23, 63, 77, 78]. Aus diesem Grund sollen in der vorliegenden Arbeit die Realisierbarkeit und die Signalcharakteristika der kontrastmittelunterstützten MRA mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA bei Feldstärken von 1,5 und 3 Tesla im Vergleich mit einem Gadoliniumbasierten Standardkontrastmittel anhand eines Tiermodells vergleichend untersucht werden und eine Dosisoptimierung für das Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA stattfinden.

## 2 Grundlagen und theoretische Überlegungen

### 2.1 Historischer Hintergrund der Magnetresonanztomographie

Seit ihrer klinischen Einführung vor mehr als 20 Jahren spielt die MRT eine zunehmend wichtigere Rolle in der medizinischen Bildgebung. Schon seit dem Jahr 1946 kennt man das Prinzip der magnetischen Kernresonanz, das von Edward Purcell und Felix Bloch unabhängig voneinander entdeckt wurde [6, 105, 116]. P.C. Lauterbur und P. Mansfield wendeten im Jahre 1973 die sog. „Nuclear Magnetic Resonance“ (NMR) zum ersten Mal als bildgebendes Verfahren an [6, 105]. Zunächst war jedoch die erzielbare Ortsauflösung für eine diagnostische Anwendung noch nicht ausreichend. Erst durch Verbesserungen der technischen Möglichkeiten und größere Rechnerkapazitäten hielt die MRT Mitte der 80er Jahre ihren Einzug in die klinische Routinebildgebung [116].

Man war zunächst davon ausgegangen, dass die MRT als Hochkontrastverfahren kein Kontrastmittel benötigen würde. Die Anwendung als natives Untersuchungsverfahren war jedoch in einigen Bereichen begrenzt. Daher fanden 1984 erste Humanstudien mit dem von Weinmann et al. entwickelten Kontrastmittel Gd-DTPA statt [49, 116]. Ende der 80er Jahre war Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Bayer-Vital, Berlin) als weltweit erstes Kontrastmittel für den Handel verfügbar [116]. Seitdem wird weiterhin intensiv auf dem Gebiet der Kontrastmittelentwicklung geforscht und die Technik der MRT bzw. MRA immer weiter verbessert.

1991 veröffentlichten Weinmann et al. den ersten Artikel über das neue lipophile, gewebespezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA [112]. Obwohl Gd-EOB-DTPA durch einen transportervermittelten Mechanismus in die Leberzellen eintritt und somit mit biologischen Strukturen interagiert, hat es eine hervorragende Verträglichkeit. Es ist inert und eine Langzeittoxizität erscheint unwahrscheinlich, da 7 Tage nach Injektion nur noch 1% der applizierten Dosis nachweisbar ist. Eine Biotransformation oder Transchelation konnte nicht nachgewiesen werden [112]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Gd-EOB-DTPA eine bessere Charakterisierung von Erkrankungen des Lebergewebes ermöglicht [112]. Die ersten klinischen Studien dieses leberspezifischen Kontrastmittels, welches zusätzlich als konventionelles extrazelluläres Kontrastmittel eingesetzt werden kann, waren viel versprechend [112].

## 2.2 Physikalische Grundlagen

### 2.2.1 Magnetismus und Suszeptibilität

Magnetismus entsteht durch die Bewegung elektrischer Ladungen oder durch den Spin der Elementarteilchen in verschiedenen Materien. Werden diese Materien einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt, verhalten sie sich unterschiedlich. Je nachdem, ob sie das äußere Magnetfeld stärken oder schwächen, werden sie in diamagnetische, paramagnetische und ferromagnetische Stoffe unterteilt. Eine Sonderform des Ferromagnetismus stellt der Superparamagnetismus dar.

### 2.2.2 Magnetische Suszeptibilität

Plaziert man eine Substanz in einem äußeren Magnetfeld wird in dieser ein Magnetismus induziert. Dieser als Magnetisierung  $M$  bezeichnete Vorgang ist proportional zu der von außen einwirkenden magnetischen Feldstärke  $B$ . Der Proportionalitätsfaktor ist dabei die substanzspezifische Suszeptibilität  $\chi$ , welche damit ein Maß für die Empfänglichkeit eines Stoffes für die Magnetisierung durch ein äußeres Magnetfeld darstellt [105].

$$M = \chi * B \quad \text{bzw.} \quad \chi = M/B \quad (2.1)$$

### 2.2.3 Diamagnetismus

Die meisten Substanzen zeigen ein sog. diamagnetisches Verhalten. Sobald sie in ein äußeres Magnetfeld gebracht werden, wird ein Elektronenfluss induziert, der ein dem äußeren Magnetfeld entgegengesetzt gerichtetes Magnetfeld aufbaut. Durch einen diamagnetischen Stoff wird das Magnetfeld somit leicht abgeschwächt. Die Suszeptibilität ist kleiner null und das magnetische Moment ist gleich null, da diese Stoffe eine gerade Anzahl von Elektronen haben und die Unterschalen der Orbitale immer mit Elektronenpaaren besetzt sind, deren Spinmoment sich gegenseitig aufhebt [76, 83, 105].

### **2.2.4 Paramagnetismus**

Paramagnetismus findet man bei Substanzen mit ungepaarten Teilchen, meist Elektronen. Je mehr ungepaarte Elektronen eine Substanz hat, desto größer ist ihr magnetisches Moment. Bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes richten sich die Spin-Momente der Elektronen parallel zum Magnetfeld in Richtung der Flussdichte aus. Dadurch rufen paramagnetische Substanzen eine Verstärkung des Magnetfeldes hervor. Bei ihnen ist die Suszeptibilität größer null [76, 83, 105].

### **2.2.5 Ferromagnetismus**

Bei einer ferromagnetischen Substanz haben die elementaren magnetischen Momente eine parallele Ordnung. Die Bereiche gleicher Magnetisierung werden als „Weiss'sche Domänen“ bezeichnet. Nur drei Elemente haben diese Eigenschaft bei Raumtemperatur: Eisen, Kobalt und Nickel. Sie sind dadurch permanent magnetisch und ihre Suszeptibilität ist deutlich größer null. Bei tieferen Temperaturen werden auch die Lanthanoide Gadolinium, Dysprosium, Holmium, Erbium und Terbium ferromagnetisch [83, 105].

### **2.2.6 Superparamagnetismus**

Ferromagnetische Partikel, die eine Größe  $<50\text{nm}$  haben, verhalten sich bei einer bestimmten Temperatur paramagnetisch. Sie haben ebenfalls ungepaarte Elektronen (Weiss'sche Domänen/ Eindomänen). In einem feldfreien Raum zeigen diese jedoch eine ungeordnete Ausrichtung. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes richten sie sich parallel aus. Ihre magnetische Suszeptibilität entspricht in etwa der paramagnetischer Stoffe, allerdings sind sie wesentlich stärker magnetisierbar als konventionelle paramagnetische Substanzen. [58, 76, 109].

### **2.2.7 Zusammenhang mit der MRT**

Diamagnetische Substanzen sind als Kontrastmittel für die MRT ungeeignet, da diamagnetische Substanzen eine negative Suszeptibilität haben und diamagnetische Eigenschaften i.d.R. schwächer ausgeprägt sind als paramagnetische. Auch ferromagnetische

Substanzen sind auf Grund ihres Eigenfeldes nicht nutzbar, weil sie nach Entfernung des äußeren Magnetfeldes eine Restmagnetisierung beibehalten und somit zur Aggregation neigen. Noch nicht ganz geklärt ist, ob dadurch Verträglichkeitsprobleme in der klinischen Anwendung entstehen können. Des Weiteren treten sehr starke Bildartefakte auf, weshalb sie für die MRT-Bildgebung in der Regel nicht geeignet sind.

Somit kommen als Kontrastmittel für die MRT in erster Linie paramagnetische und superparamagnetische Stoffe in Frage.

Paramagnetische Substanzen sind Metallionen der Übergangsmetalle (Kupfer, Nickel, Chrom, Eisen, Mangan) und sog. „seltene Erden“, die Lanthanoide, welche zwischen ein und sieben ungepaarte Elektronen besitzen (vgl. Tab.1). Diese führen zu einer lokalen Erhöhung der Feldstärke, die reversibel ist. Für die kontrastmittelgestützte MRT spielt das zu den Lanthanoiden gehörende dreiwertige Gadoliniumion  $Gd^{3+}$  eine große Rolle, da es mit sieben ungepaarten Elektronen ein sehr großes effektives magnetisches Moment aufweist. Jedes magnetische Moment eines Elektrons ist 1.000 Mal stärker als das eines Protons. Die ungepaarten Elektronen treten in Wechselwirkung mit den Wasserstoffprotonen der Körpergewebe und verursachen dadurch einen Signalanstieg [75, 105, 109].

Ion	Anzahl der ungepaarten Elektronen	Magnetischer Moment (Bohr'sches Magneton)
<b>Ionen der Übergangsmetalle</b>		
Kupfer (2+)	1	1,7-2,2
Nickel (2+)	2	2,8-4,4
Chrom (3+)	3	3,8
Eisen (2+)	4	5,1-5,5
Mangan (2+)	5	5,9
<b>Ionen der Lanthanoide</b>		
Praseodymium (3+)	2	3,5
Gadolinium (3+)	7	8,0
Dysprosium (3+)	5	10,6
Holmium (3+)	4	10,6

Tabelle 1: Paramagnetische Metallionen [50]

### 2.2.8 Relaxivität

Paramagnetische Substanzen haben die Fähigkeit, die T1- und T2-Zeiten einer Substanz zu beeinflussen. Das Ausmaß hängt von der Konzentration des Stoffes und der Stärke des äußeren Magnetfeldes ab. Die Relaxivität kann bestimmt werden, indem man 1 mol der zu untersuchenden Substanz in einem Liter Wasser löst und dann die T1- bzw. T2-Zeit in Abhängigkeit von der Feldstärke misst.

$$R_{1/2}(M) = 1/T_{1/2} \quad (2.2)$$

$T_{1/2}$  = Relaxationszeit

$R_{1/2}$  = Relaxivität pro Einheitenkonzentration in  $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

(M) = Konzentration des Kontrastmittels mmol/l [105]

Je stärker die paramagnetische Substanz mit den umgebenden Protonen reagiert, desto größer ist die Relaxivität. Durch diese Interaktion relaxieren die benachbarten Protonen schneller und die Signalintensität des Gewebes steigt an [113]. Paramagnetische Kontrastmittel, welche die T1-Relaxationszeit verkürzen und damit die Signalintensität steigern, nennt man „positive Kontrastmittel“ [76]. Um eine Signalsteigerung zu erhalten, die MR-tomographisch detektiert werden kann, muss die Relaxationsrate ( $1/T_1$ ) um ca.10-20% angehoben werden [50].

Die Relaxationsrate ist ein additiver Wert. Die Gesamt-Relaxationsrate ( $1/T_{1/2\text{ges.}}$ ) stellt sich bei Zugabe einer paramagnetischen Substanz (Kontrastmittel) als Summe der Relaxationsraten des Lösungsmittels ( $1/T_{1/2L}$ ) und der paramagnetischen Substanz ( $1/T_{1/2P}$ ) dar [50]:

$$1/T_{1/2\text{ges.}} = (1/T_{1/2L}) + (1/T_{1/2P}) \quad (2.3)$$

Die Gesamt-Relaxivität ist auch davon abhängig, wie weit die Moleküle des Lösungsmittels von denen der paramagnetischen Substanz bzw. dem Metallion entfernt sind und welche chemischen Interaktionen zwischen ihnen in Kraft treten. Bzgl. der Interaktionen kann man drei Typen unterscheiden: Erstens die Bindung eines Wassermoleküls in der ersten Koordinationsebene, auch Relaxivität der inneren Zone genannt, zweitens die Bindung von Wasser über eine Wasserstoffbrückenbindung in der zweiten Koordinationsebene und drittens die Bewegung von Wasser in der Nähe der paramagnetischen Substanz. Die letzten beiden Wechselbeziehungen werden auch Relaxivität der äußeren Zone genannt. So ergibt sich als Formel für die totale Relaxivität einer paramagnetischen Substanz [50]:

$$1/T_{1/2P} = (1/T_{1/2})_{\text{inner sphere}} + (1/T_{1/2})_{\text{outer sphere}} \quad (2.4)$$

Die Relaxivität der inneren Sphäre entsteht durch den Wasseraustausch zwischen der ersten Koordinationsebene der paramagnetischen Substanz und dem Lösungsmittel. Die Relaxationsrate ( $1/T_{1M}$ ) eines Protons in der Nähe eines ungepaarten Elektrons wird durch die Rate dieses Wasseraustausches ( $1/\tau_R$ ) sowie durch die Rate der Relaxation des

Spins des Elektrons ( $1/\tau_s$ ) beeinflusst. Dies lässt sich mit der Solomon-Bloemberg-Gleichung beschreiben [50, 109]:

$$1/T_{1M} = 2/15 * \gamma_I^2 g^2 S(S+1) \beta^2 * (7\tau_c/1 + \omega_S^2 \tau_c^2 + 3\tau_c/1 + \omega_I^2 \tau_c^2) \quad (2.5)$$

$\gamma_I$  = gyromagnetisches Verhältnis

$g$  = g-Faktor der Elektronen

$S$  = Spin der Elektronen des Metallions

$\beta$  = Bohr'sches Magneton

$r$  = Abstand zwischen Proton und Metallion

$\omega_S, \omega_I$  = Lamor-Frequenz der Protonen und Elektronen

## 2.2.9 Relaxivität in Lösungen

Die Relaxivität einer Substanz steigt proportional mit der Anzahl der Wasserbindungen in der inneren Sphäre an. Da Gadolinium sieben ungepaarte Elektronen besitzt, kann es acht bis neun Wassermoleküle binden.

Ein Kontrastmittel muss neben den normalen pharmazeutischen Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit und Stabilität bestimmte weitere Anforderungen erfüllen. Dazu gehören die Relaxivität, die möglichst spezifische Verteilung im Körper, um eine Anreicherung im Zielgewebe zu erreichen und die Stabilität sowie die Eliminationsfähigkeit der Substanz, damit weder eine akute noch chronische Toxizität auftritt [50]. Durch die Komplexierung mit DTPA wird eine Toxizität verhindert. Dabei bleibt jedoch nur eine Bindungsstelle erhalten und ein Großteil der Relaxivität geht somit verloren.

Sowohl die Relaxivität als auch die Lamor-Frequenz sind abhängig von der magnetischen Feldstärke. Die Lamor-Frequenz eines Spins steht dabei in einem Proportionalitätsverhältnis zum einwirkenden Magnetfeld.

Je größer der paramagnetische Komplex wird und je langsamer er dadurch rotiert, desto stärker wird die Abhängigkeit der Relaxation ( $T_1$ ) von der Lamor-Frequenz deutlich. Bei einer Frequenzerhöhung steigt die  $T_1$ -Relaxationszeit der Elektronen stark an und fällt nach einem Höchstwert ebenso steil wieder ab. Daher ist anzunehmen, dass bei einer weiteren Steigerung der Feldstärke ab einem bestimmten Punkt keine weitere

Steigerung der Relaxation mehr möglich ist [50]. Es stellt sich daher die Frage, ob dieser Punkt möglicherweise bei einer Erhöhung der Feldstärke auf 3 Tesla bereits erreicht wird.

### **2.2.10 Relaxivität im Gewebe**

Der Wirkungsgrad eines Metallkomplexes auf die Relaxationsrate des Gewebes kann zum einen durch die chemische Umgebung des Komplexes beeinflusst werden, z.B. durch Bindung des Komplexes an eine makromolekulare Struktur. Zum anderen ist die Relaxationsrate ebenfalls abhängig von der Verteilung des Komplexes im Gewebe und damit auch von der Gewebeart und Struktur [43, 44, 50].

Ebenso wichtig ist die Dosierung des Kontrastmittels. Unter bestimmten Umständen genügt schon eine geringe Menge eines Kontrastmittels, um die Relaxationszeit stark zu verkürzen. Die Relaxationsraten  $r_1$  und  $r_2$  steigen dabei proportional zur Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe an, dieses gilt allerdings nicht für die Signalintensität. Bei einer zu hohen Gewebekonzentration eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels, kann durch  $T_2/T_2^*$ -Einflüsse die Signalintensität wieder abnehmen oder sogar ausgelöscht werden.

## **2.3 Magnetresonanztomographie**

Die Basis zur Entwicklung erster Techniken der Magnetresonanztomographie, wie der TOF-Technik, legte Suryan bereits 1951 mit der Unterscheidung der  $T_1$ -Zeit von fließendem und stationärem Wasser [6, 105]. Die Bewegung der Protonen bzw. der Spins stellt dabei die Grundlage der MRA dar, das Blut dient somit als „physiologisches Kontrastmittel“.

In den Jahren 1984 bis 1987 schafften Haake, Lenz und Constantinesco durch die Beschreibung des „Flow-void-Phänomens“ die Basis für die MRA. Demnach lassen sich das Lumen und die Wandverhältnisse eines Gefäßes beurteilen, da sich fließendes Blut signalärmer als die Umgebungsstrukturen darstellt. Zusätzliche Projektions- und Subtraktionsverfahren konnten durch innovative Ansätze der Postprocessing-Methoden wie z.B. der „Maximum Intensity Projection“ (MIP) entwickelt werden [6, 105].

Bei der Darstellung des Blutflusses mittels Magnetresonanzverfahren müssen verschiedene Parameter, wie z.B. die Flussgeschwindigkeit, die Art des Flusses (laminar – turbulent), die Flussdynamik, die Dichte und Viskosität der Flüssigkeit und der Gefäßdurchmesser, berücksichtigt werden, da sie bei der Bildgebung die Signalintensität des Blutes beeinflussen. Bei turbulentem Blutfluss beispielsweise können Artefakte entstehen, die die Bildqualität herabsetzen.

Zwei Artefakte, die für die MRA in positivem Sinne genutzt werden können sind Bewegungsartefakte oder auch Flussphänomene, die durch den Fluss der Protonen entstehen und das Signal anheben aber auch abschwächen können. Der sog. „Inflow-Effekt“ tritt bei Gradienten- und Spinechosequenzen auf und ist besonders in Gefäßen mit einem schnellen Fluss zu beobachten. Er kommt dadurch zustande, dass nach einigen Repetitionszeiten das stationäre Gewebe partiell abgesättigt, das von außen einfließende Blut jedoch nicht angeregt bzw. ungesättigt ist. Partiiell relaxierte Spins werden also durch nicht angeregte ersetzt und erzeugen somit ein im Vergleich zum angrenzenden stationären Gewebe höheres und zudem nicht ortskodiertes Signal.

Das sog. „Phasenphänomen“ führt zu einer Signalverlagerung und erschwert damit die Diagnostik. Es lässt sich auf unterschiedliche Phasenverschiebungen aller bewegten Spins zurückführen, wohingegen die stationären Spins keine Phasenverschiebung aufweisen. Stationäres Gewebe wird von einem zeitlich bipolaren, räumlich linearen Magnetfeldgradientenpuls, der gleich große positive wie negative Flächenanteile hat, nicht beeinflusst (GE-Sequenz). Bewegte Spins hingegen besitzen eine Phasenverschiebung, die proportional zu ihrer Geschwindigkeit ist [42, 76, 105, 107].

Diese beiden Artefakte sind bei der morphologischen Bildgebung nicht erwünscht und lassen sich mit modernen Magnetresonanztomographen selektiv weitgehend unterdrücken. Für die MRA können sie jedoch auch gezielt zur Bildgebung der Gefäße herangezogen werden. Das fließende Blut kann dabei ohne Kontrastmittel signalreich in einem T1-gewichteten oder auch in einem T2-gewichteten Bild gegenüber dem Hintergrund dargestellt werden. Diese sog. „nativen“ Techniken sind die Time-of-flight- (TOF) oder Inflow-MRA und die Phasenkontrast-MRA [42, 76, 105, 107]. Diese Techniken wurden bereits in vielen Bereichen verbessert, wobei ein Ende der technischen Innovation nicht absehbar ist. Trotzdem muss beachtet werden, dass durch Sättigungseffekte in Gefäßen

mit turbulentem oder zu langsamem Blutfluss Schwächungen der Signalintensität oder sogar Signalverluste auftreten können. Diese Artefakte können mit Hilfe der kontrastmittelgestützten MRA abgeschwächt oder sogar komplett vermieden werden [15, 104]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass bedingt durch die langen Messzeiten und durch Atemartefakte die Bildgebung mit „nativen“ Techniken von Gefäßen im Bereich des Körperstammes limitiert ist. Auch hier konnten mit Hilfe der kontrastverstärkten 3D-MRA, verbesserten Gradientenspulen und Messungen bei Atemstillstand erhebliche Fortschritte erzielt werden [37, 53, 54, 70].

### **2.3.1 Kontrastmittel unterstützte MRA**

In den letzten Jahren hat die kontrastmittelgestützte nicht-invasive Gefäßdarstellung mit Hilfe der MRT stark an Bedeutung gewonnen [50, 113].

Die Grundlagen der Kontrastmittelforschung wurden bereits 1948 von Bloch gelegt [13]. Im weiteren Verlauf wurden verschiedene Kontrastmittel weiter entwickelt und modifiziert. 1978, nur ein Jahr nachdem das erste MRT-Bild des menschlichen Körpers erstellt wurde, untersuchten Lauterbur et al. [51] die Darstellbarkeit verschiedener Gewebe mit paramagnetischen Substanzen. Die erste Human-Studie mit einer dieser Substanzen (orale Gabe von Eisenchlorid zur Darstellung des Gastrointestinaltraktes) wurde 1981 von Young et al. [121] durchgeführt. 1984 wurde dann erstmals Gadopentetat-Dimeglumine (Gadoliniumdiethylenetriaminepentaaceticacid, Gd-DTPA) zur Gefäßdarstellung bei Patienten mit Gehirntumoren eingesetzt [20, 50]. 1993 wurden die damals zur Verfügung stehenden nativen MRA-Techniken von Prince et al. durch Einführung der dreidimensionalen kontrastmittelgestützten MRA mit Hilfe von Gd-DTPA zur angiographischen Darstellung der Aorta abdominalis einschließlich ihrer Gefäßäste quasi revolutioniert [71].

### **2.3.2 Kontrastmittel-Substanzklassen**

#### **2.3.2.1 Extrazelluläre paramagnetische Kontrastmittel**

Die extrazellulären paramagnetischen Kontrastmittel bestehen aus wasserlöslichen Gadoliniumkomplexen, die sich im Extrazellulärraum des Körpers verteilen. 1988 wur-

de Gd-DTPA als erstes paramagnetisches Kontrastmittel für die klinische Diagnostik in Europa, den USA und in Japan zugelassen [76]. Die meisten heute für die klinische Bildgebung zugelassenen Kontrastmittel gehören ebenfalls zur Gruppe der dreifach positiven Gadolinium-Komplexe. Es handelt sich dabei um niedermolekulare Substanzen mit einer ausgeprägten Hydrophilie [76, 113]:

- Gd-DTPA (gadopentetate dimeglumine = Magnevist®, ionisch, linear)
- Gd-DOTA (gadoterate meglumine = Dotarem®, ionisch, makrozyklisch)
- Gd-DTPA-BMA (gadodiamide = Omniscan®, nicht-ionisch, linear)
- Gd-HP-DO3A (gadoteridol = ProHance®, nicht-ionisch, makrozyklisch)
- Gd-DTPA-BMEA (gadoversetamide = OptiMARK®, nicht-ionisch, linear)
- Gd-BT-DO3A (gadobutrol = Gadovist®, nicht-ionisch, makrozyklisch)
- Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine = MultiHance®, ionisch, linear; leberspezifisch)

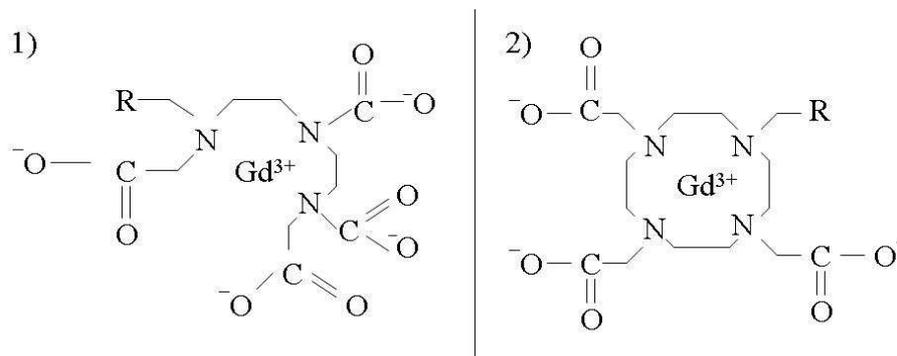


Abb. 1: Strukturformeln nicht-spezifischer Gadoliniumkomplexe

(R kann jeweils substituiert werden)

1) Gd-DTPA: R = COO<sup>-</sup>

2) Gd-DOTA: R = COO<sup>-</sup>, Gd-HP-DO<sub>3</sub>A: R = CH<sub>3</sub>OH

Gd-DTPA [111] und Gd-DOTA liegen als Dimegluminsalz bzw. Monogluminsalz vor und haben zwei bzw. eine freie elektrische Ladung, während Gd-DTPA-BMA, Gd-HP-DO<sub>3</sub>A und Gd-BT-DO<sub>3</sub>A elektrisch neutrale Moleküle sind. Die Erwartung einer besseren Verträglichkeit von nicht-ionischen Kontrastmitteln konnte allerdings für die MRA nicht bestätigt werden [76].

Die pharmakokinetischen Eigenschaften gadoliniumhaltiger extrazellulärer Kontrastmittel sind prinzipiell vergleichbar. Nach intravenöser Gabe steigt der Plasmaspiegel rasch

an, das Kontrastmittel verteilt sich innerhalb weniger Minuten innerhalb des Extrazellulärraums und wird mit einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 90 Minuten unverändert von den Nieren ausgeschieden.

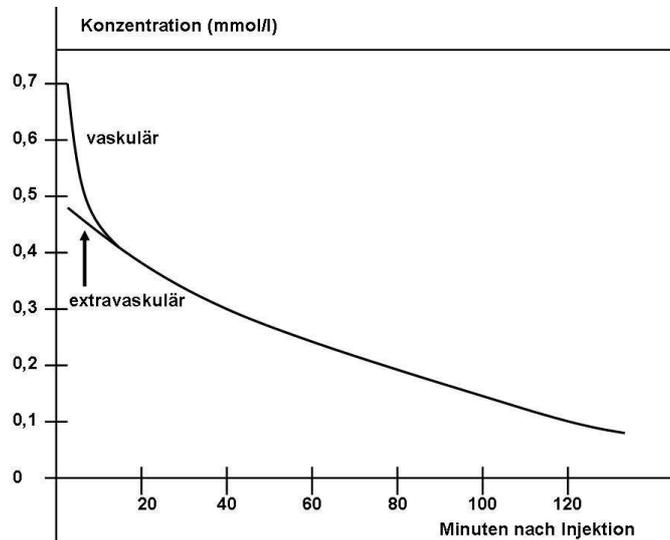


Abb. 2: Pharmakokinetik von Gd-DTPA, Mittelwerte der Gd-DTPA-Plasmakonzentration von 5 gesunden Probanden nach i.v. Injektion [76]

Messzeitpunkt, Aufnahmesequenz und die Dosierung des Kontrastmittels müssen an die jeweilige Untersuchungsregion angepasst werden. Da die intravasale Verweildauer von diesen extrazellulären Kontrastmitteln sehr kurz ist, erfordert die Untersuchung im sog. arteriellen „first-pass“ nach i.v. Bolusgabe ein präzises Timing.

### 2.3.2.2 Gewebeorganspezifische (intrazelluläre) Kontrastmittel

Zu den gewebeorganspezifischen Kontrastmitteln gehören drei Gruppen: Die wasserlöslichen paramagnetischen hepatobiliären Kontrastmittel, die von normalen Hepatozyten aufgenommen werden können, die partikulären superparamagnetischen Kontrastmittel, die von Zellen des RES aufgenommen werden und die Lymphknoten-spezifischen Kontrastmittel. Prinzip dieser Kontrastmittel ist, dass die jeweils spezifischen Zellen im zu kontrastierenden Gewebe vorhanden sein müssen und ihre biologische Funktion aufrecht erhalten sein muss. Der Ausgangspunkt dieser Überlegungen war dabei krankhaftes oder fremdes Gewebe von gesundem funktionsfähigem Gewebe unterscheiden zu wollen [76, 113].

Zu den paramagnetischen hepatobiliären Kontrastmitteln gehören Gd-BOPTA (MultiHance®) und Gd-EOB-DTPA (Primovist®). Diese beiden Kontrastmittel gehören sowohl zur Gruppe der extrazellulären als auch zur Gruppe der gewebeorganspezifischen Kontrastmittel. Sie erwiesen sich in verschiedenen Studien auf Grund einer leichten Proteinbindung und einer daraus resultierenden höheren Plasmarelativität und verlängerten Gefäßkontrastierung als vorteilhaft für die MRA [21, 31, 35, 76].

Gd-BOPTA wird bereits seit 1998 klinisch im Rahmen der Leberdiagnostik angewendet, Gd-EOB-DTPA wurde 2004 zugelassen. Diese  $Gd^{3+}$ -Komplexe werden durch einen anionischen Transporter in die Leberzellen aufgenommen und führen zu einem Positivkontrast durch Signalerhöhung. Anschließend wird Gd-EOB-DTPA beim Menschen bei einer Dosierung von 0,001-0,1 mmol/kg KG etwa zu gleichen Teilen über die Galle mittels eines organischen anionischen Transporters und über die Niere durch freie Filtration ausgeschieden (41,6-51,2% bzw. 43,1-53,2%) [33, 67, 73, 87].

### 2.3.2.3 Spezielle Eigenschaften von Gd-EOB-DTPA

Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetiaminepentaaceticacid (Gd-EOB-DTPA oder SH L 569 B) ist ein wasserlösliches paramagnetisches Kontrastmittel mit einem molekularen Gewicht von 726,71 D ( $C_{23}H_{28}GdN_3Na_2O_{11}$ ), welches zur Darstellung von Leber und Gallenwegen entwickelt wurde und in Deutschland von der Bayer-Vital AG, Leverkusen vertrieben wird [112].

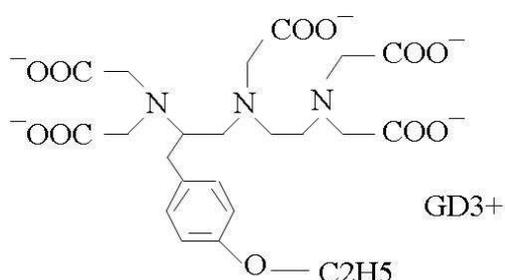


Abb. 3: Strukturformel von Gd-EOB-DTPA [112]

Bei 37°C hat die Injektionslösung (0,25 mmol Gd-EOB-DTPA/ml) eine Osmolarität von 0,688 osmol/kg H<sub>2</sub>O und eine Viskosität von 1,19 mPa \* s. In einer wässrigen Lö-

sung mit einer Konzentration von 0,25 mol/l hat es eine extrem hohe thermodynamische Stabilität ( $\log K_{Gdl} = -23,46$ ) [73, 81, 82]. Gd-EOB-DTPA ist ein leberspezifisches Kontrastmittel und wird auf Grund der lipophilen Ethoxybenzyl-Gruppe selektiv von den Hepatozyten aufgenommen [112]. Auf eine sehr hohe Komplexstabilität weist die Tatsache hin, dass Gd-EOB-DTPA beim Menschen schnell und vollständig aus dem Blutserum herausgefiltert und bis zu Dosierungen von 0.1 mmol/kg KG dosisunabhängig anteilig biliär (43,1%-53,2%) und renal (41,6%-51,2) mit einer  $2,1 \pm 0,56\%$ igen enterohepatischen Rezirkulation innerhalb der ersten 24 Stunden nach Injektion von Dosen bis zu 100 $\mu$ m/kg KG (Körpergewicht) ohne Beobachtung der Sättigung einer der beiden Exkretionswege ausgeschieden wird [33, 87, 112]. Die Plasma-Halbwertszeit von Gd-EOB-DTPA beim Menschen nach einmaliger i.v. Gabe beträgt bei einer Dosis von 0,05 mmol/kg KG  $1,11 \pm 0,22$  h und bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG  $0,95 \pm 0,10$  h. Daraus begründet sich auch eine gute Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA; weder schwerwiegende Nebenwirkungen noch Änderungen wichtiger Laborparameter wie z.B. des Serumbilirubins, des Serumeisens oder der Leberenzyme sind in der ersten Phase der klinischen Evaluation beobachtet worden, auch kardiovaskuläre Effekte oder eine Immunreaktion wurden nicht beobachtet. Erst bei Bolusinjektionen in hohen Konzentrationen (0,3-0,5 mmol/kg KG) wurden hämodynamisch wirksame Effekte evident [33, 61].

Eine Studie über die Pharmakokinetik höherer Dosen (0,2-0,5 mmol Gd/kg KG) von Gd-EOB-DTPA beim Menschen zeigte mit steigender Dosierung eine zunehmend renale Elimination (vgl. Tab.2) [89].

Dosierung	0,2mmol Gd/kg KG	0,35mmol Gd/kg KG	0,5mmol Gd/kg KG
Eliminationsweg			
Urin (%)	$43,6 \pm 8,6$	$57,0 \pm 1,4$	$59,1 \pm 5,6$
Fäzes (%)	$36,8 \pm 8,5$	$36,0 \pm 7,3$	$27,1 \pm 8,1$

Tabelle 2: Summe renaler und extrarenaler Elimination von Gd-EOB-DTPA über eine 6-Tagesperiode nach Infusion von Gd-EOB-DTPA [89]

Diese Beobachtungen zeigen, dass sich die Pharmakokinetik von Gd-EOB-DTPA am besten durch Annahme eines sättigbaren, biliären Transportprozesses vom Typ der Mi-

chaelis-Menten-Kinetik beschreiben lässt, während die renale Clearance dosisunabhängig und nahe dem Wert der glomerulären Filtrationsrate ist und somit einer freien Filtration ohne Sekretion und Reabsorption entspricht [33, 88, 89]. Bei Ratten konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass Gd-EOB-DTPA den selben hepatobiliären Transporter wie Bilirubin nutzt [88, 89]. Bei Hunden beobachtete man, dass die Anreicherung von Gd-EOB-DTPA in der Leber aus einem schnellen aktiven Transport in die Hepatozyten und einem langsameren, sättigbaren Transport in die Galle resultiert [10, 89]. Allerdings kann beim Menschen nicht klar differenziert werden, von welchem Prozess eine Sättigung erreicht wird und es lässt sich lediglich anhand vorhergehender Studien an Hunden und Ratten spekulieren, ob der Transport in die Leberzelle limitierend wirkt, der anschließende Transport in die Galle oder beide Prozesse zu gleichen Maßen [89]. Dieser Prozess, der eine Akkumulation des KM in den Leberzellen verursacht, führt zu einer Kontrastverstärkung im Rahmen der MR-tomographischen Bildgebung der Leber [89].

Neben der ausgeprägten Leberspezifität und der guten Komplexstabilität weist Gd-EOB-DTPA eine hohe  $r_1$ -Relaxivität auf, die sich in den gleichzeitig hydrophilen und lipophilen Eigenschaften des Komplexes begründet [87]. Gd-EOB-DTPA geht mit anderen Molekülen reversible, temporäre Wechselbeziehungen ein und verlängert so die „rotational correlation time“, wodurch die  $r_1$ -Relaxivität ansteigt [87]. In den Hepatozyten steigt die Relaxivität durch spezifische und unspezifische Interaktionen mit der Glutathion-Transferase bzw. mit Proteinen und Phospholipiden an. In wässrigen Lösungen weist Gd-EOB-DTPA eine mit Gd-DTPA vergleichbare  $T_1$ -Relaxivität auf, diese ist im menschlichen Plasma jedoch deutlich höher. Je höher also die Mikroviskosität eines Gewebes, desto größer der Anstieg der  $r_1$ -Relaxivität, wie bei 0,47 T gezeigt werden konnte (vgl. Tab. 3) [87].

Gewebe	$r_1$ -Relaxivität in $L * mmol^{-1} * sec^{-1}$
Wasser	$5,30 \pm 0,33$
Plasma	$8,64 \pm 0,47$
Blut	$11,2 \pm 0,60$
Galle	$6,03 \pm 0,17$
Leber	$16,6 \pm 1,10$
Leber-Homogenisat	$9,43 \pm 1,25$

Tabelle 3:  $r_1$ -Relaxivität von Gd-EOB-DTPA bei 0,47T [87]

Die Kontrastverstärkung in der Leber und den Gallenwegen ist nach initialem Signalanstieg durch eine etwa 90 Minuten anhaltende plateauähnliche Steigerung der Signalintensität durch die Aufnahme des Kontrastmittels in die Hepatozyten gekennzeichnet. In den abdominalen Organen wie Nieren, Milz, Pankreas und Gefäßen wie der Vena cava inferior zeigt sich dagegen nach intravenöser Gabe von Gd-EOB-DTPA ein maximaler Kontrast innerhalb der ersten Minuten (arterielle Perfusionsphase) mit einem anschließenden Abfall der Signalintensität, vergleichbar mit dem eines extrazellulären Kontrastmittels wie z.B. Gd-DTPA. Als ein Bolus-injizierbares Kontrastmittel kombiniert Gd-EOB-DTPA damit Eigenschaften extrazellulärer Kontrastmittel wie Gd-DTPA mit denen von gewebspezifischen Kontrastmitteln [33]. Dynamische Aufnahmen können somit direkt im Anschluss an die Kontrastmittelgabe z.B. zur Darstellungen der Perfusion durchgeführt werden, während die Bildgebung der Leber in der Akkumulationsphase etwa 20 Minuten nach Injektion stattfindet und auf Grund der persistierenden Anreicherung auch noch einige Stunden später möglich ist. Die effizienteste Dosis für die Leberdarstellung wurde als Ergebnis der Phase II Studien auf  $25 \mu\text{m/kg KG}$  mit optimalen Werten für das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio = SNR), das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-Noise-Ratio = CNR) und den relativen Kontrastanstieg bestimmt [82]. Mit dieser Dosierung lässt sich eine signifikante Steigerung der Detektion und Charakterisierung maligner und benigner Leberläsionen in kontrastverstärkten Bildern erreichen [38].

Wie schon erwähnt ist die Verkürzung der T1-Relaxationszeit bei hepatobiliären Kontrastmitteln auf Grund der Plasmaproteinbindung stärker ausgeprägt als bei extrazellulären Kontrastmitteln [21, 87, 112]. Auf Grund der stärkeren Verkürzung der r1-Relaxivität könnten hepatobiliäre Kontrastmittel nicht nur für die leberspezifische Darstellung, sondern auch für früharterielle dynamische Studien direkt nach Kontrastmittelinjektion zur Charakterisierung der Hämodynamik der Leber sowie zur kontrastverstärkten Angiographie genutzt werden, wie es für Gd-BOPTA schon gezeigt wurde [79, 96].

Um das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA mit einem extrazellulären Standard-Gadolinium-Chelat zu vergleichen, wurde Gadopentetate-Dimeglumine (Magnevist<sup>®</sup>) in einer Dosis von  $0,1 \text{ mmol Gd/kg KG}$  verwendet.

### 2.3.3 Kontrastformeln

Die Signalintensitäten (SI) MR-tomographischer Aufnahmen lassen sich, im Gegensatz zur Computertomographie, nur mit sehr hohem Aufwand normieren, da der MR-Tomograph zu Beginn jeder Messung erneut kalibriert werden muss, was zur Folge hat, dass es bei verschiedenen Messungen nicht möglich ist, gleichen Geweben immer auch dieselbe SI zuzuordnen. Allerdings bleibt die Relation der SI unterschiedlicher Gewebe zueinander erhalten. Um die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten, muss daher die Signalstärke eines Gewebes immer in Relation zu einem Referenzgewebe gesehen werden.

Um den Abbildungscontrast und die Signalintensität einzelner Strukturen in einem MR-Bild zu berechnen, gibt es unterschiedliche Ansätze und Formeln. Einerseits besteht die Möglichkeit, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zu errechnen, indem die SI innerhalb einer sog. Region of Interest (ROI) durch die Standardabweichung des Hintergrundrauschens dividiert wird (vgl. Formel 2.6). Zum anderen kann auch die Signaldifferenz zwischen einer ROI und einem Referenzgewebe mit der Standardabweichung des Hintergrundrauschens zum Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) verrechnet werden (vgl. Formel 2.7).

$$\text{SNR}(t) = \text{SI}_{\text{Aorta}}(t) / \text{SD}_{\text{Hintergrundrauschen}}(t) \quad (2.6)$$

$$\text{CNR}(t) = (\text{SI}_{\text{Aorta}}(t) - \text{SI}_{\text{Psoas}}(t)) / \text{SD}_{\text{Hintergrundrauschen}}(t) \quad (2.7)$$

SNR(t) = SNR zu der Zeit (t) in Sekunden nach Kontrastmittelinjektion

CNR(t) = CNR zu der Zeit (t) in Sekunden nach Kontrastmittelinjektion

SI<sub>Aorta</sub>(t) = durchschnittliche Signalintensität der Aorta abdominalis zu der Zeit (t)

SI<sub>Psoas</sub>(t) = Signalintensität des rechten M. psoas zu der Zeit (t)

SD<sub>Hintergrundrauschen</sub>(t) = Standardabweichung des Hintergrundrauschens zu der Zeit (t)

Bei der Berechnung des CNR wird der Einfluss des Rauschanteils auf die Bildqualität und die Detailerkennbarkeit berücksichtigt. Wie groß der Rauschanteil ausfällt, lässt sich sowohl über die Höhe der Signalintensität des Hintergrundrauschens als auch über die Größe der Standardabweichung schätzen. Im Idealfall würde der Hintergrund kein

messbares Signal liefern. Da dies aber nicht der Fall ist, kann davon ausgegangen werden, dass das gesamte Bild von diesem Rauschen überlagert ist. Dabei spricht eine hohe Standardabweichung für eine starke Signalintensitätsstreuung durch einen hohen Rauschanteil des Bildes.

### 2.3.4 Vergleich 1,5 und 3 Tesla

Ein Vorteil höherer Feldstärken ist das stark verbesserte Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das sich in eine höhere Bildgebungsgeschwindigkeit, in eine höhere Auflösung bzw. in einen Kompromiss aus beidem umsetzen lässt. Dabei gilt folgender Zusammenhang:

$$\text{SNR} = S/N \propto B_0/\sqrt{\Delta\omega} * f(T1;T2) \quad (2.8)$$

S = Signalstärke

N = Noise (Hintergrundrauschen)

$B_0$  = Magnetfeldstärke

$\Delta\omega$  = Signalbandbreite

Aus dieser Formel wird ersichtlich, dass bei einer Verdoppelung der Feldstärke auch das SNR verdoppelt wird, vorausgesetzt, dass die T1- und T2-Relaxationszeiten des zu untersuchenden Gewebes bei steigender Feldstärke konstant bleiben. Gleichzeitig wird deutlich, dass das SNR ebenfalls von den Relaxationszeiten T1 und T2 abhängig ist [85]. Eine effektive Verdoppelung des SNR wurde allerdings bisher nur in flüssigkeitsgefüllten Phantomen und in Cerebro-Spinaler-Flüssigkeit (CSF) an Patienten festgestellt, während in anderen Geweben ein Signalgewinn von lediglich 30-60% beobachtet wurde, was auf die veränderten Relaxationszeiten zurückzuführen ist [12, 28]. Bei der kontrastverstärkten MR-Angiographie wurde ein Ansteigen des SNR und auch des CNR insbesondere für periphere Arterien wie der A. poplitea und die distalen Beinarterien festgestellt, während sich in den Iliacal- und Femoralarterien kein signifikanter Unterschied zwischen 1,5 und 3 Tesla zeigen ließ [52]. Besonders T1 und T2\* ändern sich mit der Magnetfeldstärke; je nach Gewebeart verlängert sich beim Übergang von 1,5 zu 3 Tesla die T1-Relaxationszeit um 30-50% (vgl. Tab. 4 und 5), welche sich daher deut-

lich auf T1-gewichtete Bilder auswirkt [85]. T2\* fällt bei 3 Tesla deutlich kürzer aus als bei 1,5 Tesla, da die Spins bei einer verdoppelten Feldstärke auch doppelt so schnell dephasieren und somit die Sensitivität für Magnetfeldinhomogenitäten und Suszeptibilitätseffekte erhöht wird, was bei gleicher Echozeit zu einer Signalreduktion, insbesondere bei Gradientenechosequenzen führt [9].

Gewebe	Myokard	Blut	CSF	Weißer Hirn- substanz	Muskel	Fett
T1(ms)	1115±10	1550±85	4163±263	832±10	1070±10	400

Tabelle 4: Relaxationszeiten verschiedener Gewebe bei 3 Tesla [9]

Ein effektiver Gewinn an SNR kann also nur erzielt werden, wenn die beschriebenen Änderungen der Relaxationszeiten möglichst klein bleiben [9].

Nachteilig wirkt sich eine Erhöhung der Feldstärke auf die Ausprägung des sog. „dielektrischen Effektes“ aus, der auf Grund der Erhöhung der Resonanzfrequenz und der damit verbundenen Verkürzung der Wellenlänge entsteht, was zu einer inhomogenen Signalverteilung im Bild beiträgt [9]. Vorteilhaft wirkt sich dagegen die Unterdrückung des Hintergrundgewebes aus, die in 3 T-Bildern auf Grund der verlängerten T1-Relaxationszeit verbessert ist [85].

Für die Kontrastmitteldarstellung bei 3 Tesla sind Kontrastmittel mit einer möglichst hohen Relaxivität ideal [85], da die Relaxivität von Gadoliniumchelat-basierten Kontrastmitteln mit zunehmender Feldstärke sinkt [12]. Daher muss die Dosierung des Kontrastmittels in Abhängigkeit von der T1-Relaxationszeitveränderung mit steigender Feldstärke angepasst werden. Eine voraussehbare Abhängigkeit zwischen Kontrastverstärkung, Feldstärke und KM-Dosis wurde bis jetzt allerdings noch nicht beschrieben [77].

Folgende Relaxivitäten wurden in Abhängigkeit von der Feldstärke von Rohrer et al. für Gd-DTPA und Gd-EOB-DTPA in verschiedenen Medien bestimmt [78]:

	Gd-DTPA				Gd-EOB-DTPA			
	1,5 Tesla		3 Tesla		1,5 Tesla		3 Tesla	
	r1	r2	r1	r2	r1	r2	r1	r2
Wasser	3,3 (3,1- 3,5)	3,9 (2,8- 5,0)	3,1 (2,8- 3,4)	3,7 (3,4- 4,0)	4,7 (4,5- 4,9)	5,1 (4,5- 5,7)	4,3 (4,0- 4,6)	5,5 (5,2- 5,8)
Plasma	4,1 (3,9- 4,3)	4,6 (3,8- 5,4)	3,7 (3,5- 3,9)	5,2 (4,3- 6,1)	6,9 (6,5- 7,3)	8,7 (7,8- 9,6)	6,2 (5,9- 6,5)	11 (10- 12)
Blut	4,3 (4,0- 4,6)	4,4 (3,6- 5,2)			7,3 (6,9- 7,7)	9,1 (8,2- 10,0)		

Tabelle 5: Relaxivitäten ( $L \cdot mmol^{-1} \cdot sec^{-1}$  bei  $37^{\circ}C$ ) [78]

Letztlich hofft man mit den Vorteilen der Bildgebung bei 3 Tesla eine größere diagnostische Sicherheit zu erzielen. Es sind jedoch auch neue Probleme und bislang noch ungeklärte Fragestellungen mit der 3-Tesla-Technologie verbunden, die sich direkt aus der erhöhten Feldstärke ergeben und mit stärkeren Suszeptibilitätseffekten besonders an Gewebe-Luft-Grenzflächen, den Grenzen der HF-Leistungsdeposition mit Erreichen der maximalen spezifischen Absorptionsrate (SAR) und der Spulentechnologie zusammenhängen [85].

Aus diesen Gründen sollen in der vorliegenden Arbeit die Signalcharakteristika der kontrastmittelgestützten MRA mit Gd-EOB-DTPA bei Feldstärken von 1,5 und 3 Tesla im Vergleich mit Gd-DTPA anhand eines standardisierten Tiermodells vergleichend untersucht werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Versuchstiere und Messungen

Als Versuchstiere wurden weibliche Kaninchen der Rasse „New Zealand White Rabbit“ mit einem Körpergewicht zwischen 3,5 und 4,8 kg verwendet. Gehalten wurden die Tiere in separaten Käfigen bei einem 12-stündigen hell-dunkel Rhythmus. Futter und Wasser wurde den Tieren ad libitum zur Verfügung gestellt; als Nahrung erhielten die Tiere pelletiertes Kaninchenalleinfutter. Die Studie wurde vom Tierschutzbeauftragten des Kreisveterinärarnamtes genehmigt.

Insgesamt wurden mit Gd-EOB-DTPA 24 Tiere untersucht, bei jeder Feldstärke je 2 Gruppen mit je 6 Kaninchen. Jeweils eine Gruppe Tiere erhielt eine Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol/kg KG (0,4 ml/kg KG), um eine Vergleichbarkeit mit dem Standardkontrastmittel Gd-DTPA gewährleisten zu können. Eine weitere Gruppe wurde mit einer Dosis von 0,05 mmol/kg KG (0,2 ml/kg KG) untersucht (s. Tabelle 6). Zusätzlich wurden 24 Tiere mit Gd-DTPA untersucht, bei jeder Feldstärke je 2 Gruppen mit je 6 Kaninchen. Hier erhielt jeweils eine Gruppe das Kontrastmittel in einer Dosierung von 0,1 mmol Gd/kg KG und eine weitere in einer Dosierung von 0,05 mmol Gd/kg KG.

Name	Gewicht (kg)	Tesla	Dosis (mmol/kg KG)	gegebene Dosis (ml)
EOBH1 - 1,5 T	4,0	1,5	0,05	0,80
EOBH2 - 1,5 T	3,6	1,5	0,05	0,72
EOBH3 - 1,5 T	3,9	1,5	0,05	0,78
EOBH4 - 1,5 T	4,0	1,5	0,05	0,80
EOBH5 - 1,5 T	4,0	1,5	0,05	0,80
EOBH6 - 1,5 T	3,6	1,5	0,05	0,72
EOB1 - 1,5 T	3,5	1,5	0,1	1,40
EOB2 - 1,5 T	3,8	1,5	0,1	1,52
EOB3 - 1,5 T	3,8	1,5	0,1	1,52
EOB4 - 1,5 T	3,8	1,5	0,1	1,52
EOB5 - 1,5 T	4,3	1,5	0,1	1,72
EOB6 - 1,5 T	4,3	1,5	0,1	1,72
EOBH1 - 3 T	4,0	3	0,05	0,80
EOBH2 - 3 T	4,3	3	0,05	0,86
EOBH3 - 3 T	3,8	3	0,05	0,76
EOBH4 - 3 T	4,6	3	0,05	0,92
EOBH5 - 3 T	4,3	3	0,05	0,86
EOBH6 - 3 T	4,3	3	0,05	0,86
EOB1 - 3 T	4,8	3	0,1	1,92
EOB2 - 3 T	4,4	3	0,1	1,76
EOB3 - 3 T	4,2	3	0,1	1,68
EOB4 - 3 T	3,8	3	0,1	1,52
EOB5 - 3 T	3,9	3	0,1	1,56
EOB6 - 3 T	4,2	3	0,1	1,65

Tabelle 6: Tabellarische Übersicht der untersuchten Tiere pro Dosisgruppe und Feldstärke

## 3.2 Versuchsablauf

### 3.2.1 Narkose

Die Narkose erfolgte durch eine intramuskuläre Injektion von 50,0 mg/kg Ketamine Hydrochlorid (Sanofi-CHEVA, Düsseldorf, Deutschland) und 2,5 mg/kg Xylazin Hydrochlorid (Medistar, Holzwickede, Deutschland). Unter Narkose erfolgte die An-

lage einer Venenverweilkanüle (22 G) in eine Ohrvene zur Applikation des Kontrastmittels.

### 3.2.2 Kontrastmittelgabe

Nach Aufnahme der Nativbilder erfolgte die manuelle Bolus-Applikation der randomisiert zugeteilten Kontrastmitteldosis (einfache vs. doppelte Dosis) mittels 22-Gauge Venenverweilkanüle. Direkt im Anschluss an die Bolusinjektion erfolgte eine Spülung mit 3ml NaCl 0,9%. Dabei wurde sorgfältig auf eine konstante Injektionsdauer von 3 Sekunden sowie auf eine möglichst gleichmäßige Injektion des Kontrastmittels geachtet. Die kontrastmittelverstärkte Bildgebung wurde zu mehreren Zeitpunkten durchgeführt. Akquisitionen erfolgten nach jeweils 50 Sekunden (Äquilibrium) sowie 5, 10, 20, und 30 Minuten nach Kontrastmittelapplikation.

### 3.2.3 MR-Untersuchungstechnik

Die kontrastmittelverstärkte Untersuchung der Aorta abdominalis der Versuchstiere erfolgte mit 1,5 und 3,0 Tesla Ganzkörpermagneten (beide: Gyroscan Intera<sup>®</sup>, Philips Medical Systems, Hamburg), die über ein konventionelles 30 mT/m bzw. 33 mT/m Gradientensystem verfügen, unter Verwendung einer Quadratur-Kopfspule (1,5 T: Empfangsspule, die eingebaute Körperspule wurde als Transmitter genutzt; 3,0 T: kombinierte Sende-/Empfangs-Spule).

Die Tiere wurden in der Untersuchungsspule so gelagert und positioniert, dass eine Bildgebung der Gefäße von den Nierenarterien bis unterhalb der Aortenbifurkation möglich war.

Verwendet wurde eine 3D-Turbo-Gradienten-Echo (TGE) Sequenz in koronarer Schichtführung mit einer gemessenen Voxel-Größe von 0,75 \* 0,96 \* 4,00 mm (rekonstruiert 0,59 \* 0,59 \* 2,00 mm). Bei beiden Feldstärken wurden möglichst vergleichbare Parameter verwendet (1,5 T: TR/TE/ $\alpha$ : 5,5 ms/1,7 ms/40°; 3,0T: TR/TE/ $\alpha$ : 5,1 ms/1,8 ms/40°), wobei bei beiden Feldstärken die jeweils kürzest mögliche Echozeit gewählt wurde. Um die Vergleichbarkeit suszeptibilitätsinduzierter Effekte zwischen beiden Feldstärken zu gewährleisten, wurde der Wasser-Fett-Shift auf 1,0 Pixel gesetzt und bei beiden Feldstärken konstant gehalten [19, 65]. Dies resultierte in Bandbreiten

von 217,1 Hz/Pixel bei 1,5 T und 434,3 Hz/Pixel bei 3,0 T. Bei beiden Feldstärken wurden 36 Schichten in 25 Sekunden akquiriert.

### **3.3 Bildanalyse**

#### **3.3.1 Quantitative Analyse**

Gemessen wurden die SI der Aorta abdominalis mit Hilfe von sechs ROIs, welche in regelmäßigen Abständen vom Abgang der Arteriae renales bis zur Aortenbifurkation innerhalb der A. abdominalis platziert wurden. Schwankungen der SI wurden durch Wahl einer möglichst großen ROI minimiert, wobei eine Größe von mehr als zwei Dritteln des Gefäßdurchmessers nicht überschritten wurde, um eine Signalüberlappung der Gefäßwand zu vermeiden [23, 120]. Der Mittelwert der SI der ROIs (n=6) wurde als SI der Aorta abdominalis definiert. Zusätzlich wurden weitere ROIs im anliegenden rechten Psoasmuskel platziert, um die SI zu bestimmen.

Um die SD des Hintergrundrauschens zu erfassen, wurden drei möglichst große ROIs außerhalb des Messobjektes im Bildhintergrund entlang der Phasenkodierungsrichtung platziert und mittels der Auswertungssoftware die SD automatisch errechnet, wobei der Mittelwert der drei Einzelmessungen als Gesamt-SD des Hintergrundrauschens definiert wurde.

Um einen intraindividuellen Vergleich zwischen den Dosisgruppen bzw. den unterschiedlichen Feldstärken zu ermöglichen, wurden das SNR und das CNR basierend auf der SI der Aorta abdominalis, des Referenzgewebes und der SD des Hintergrundrauschens ermittelt, wobei zur Berechnung die üblichen Gleichungen verwendet wurden (vgl. Kapitel 2.3.3) [4].

#### **3.3.2 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Varianztests für multiple Vergleiche durchgeführt. Für jeden Zeitpunkt wurde eine separate statistische Analyse mit einem Vergleich der jeweiligen Kontrastmittel untereinander bei den jeweiligen Feldstärken ausgeführt. Für einen p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

## 4 Ergebnisse, quantitative Auswertung

### 4.1 Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>), 1,5 vs. 3 T, Standarddosis

SNR und CNR waren bei der ersten Bilderfassung (50 Sekunden nach Kontrastmittelgabe) bei beiden Feldstärken am höchsten und fielen im weiteren Zeitverlauf stetig ab (s. Abb. 4 und 5). Der Maximalwert des SNR betrug 46,1 bei 3 T und 23,1 bei 1,5 T, der Maximalwert des CNR betrug 32,9 bzw. 15,2. Beide Parameter unterschieden sich bei beiden Feldstärken während der gesamten Zeit signifikant ( $p \leq 0,05$ ) vom nativ gemessenen Ausgangswert. Mit zunehmender Feldstärke stiegen das SNR und das CNR von Gd-DTPA an (s. Abb. 4 und 5). Das SNR lag bei 3,0 T zu den Zeitpunkten 50 sec., 5, 10 und 20 min signifikant über den für 1,5 T bestimmten Werten ( $p \leq 0,01$ ) (s. Abb. 4). Auch das CNR unterschied sich zu den Zeitpunkten 50 sec, 5 und 10 min signifikant ( $p \leq 0,01$ ). Der CNR-Wert von Gd-DTPA war bei 3 T 50 sec nach KM-Injektion maximal 116,5% größer als bei 1,5 T (s. Abb. 5).

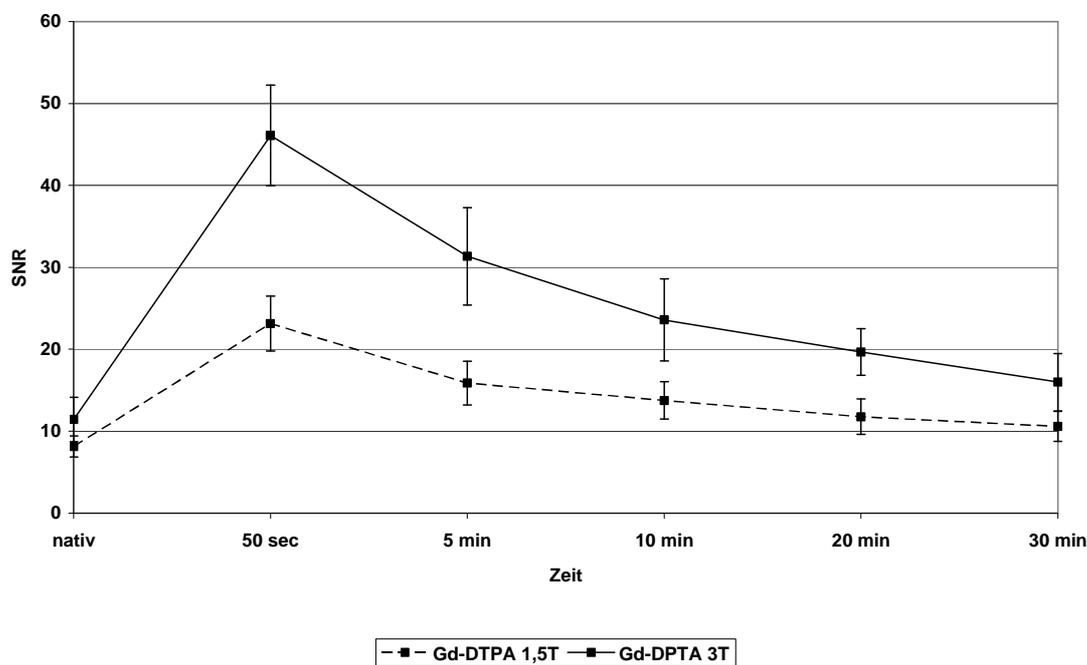


Abb. 4: SNR von Gd-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T

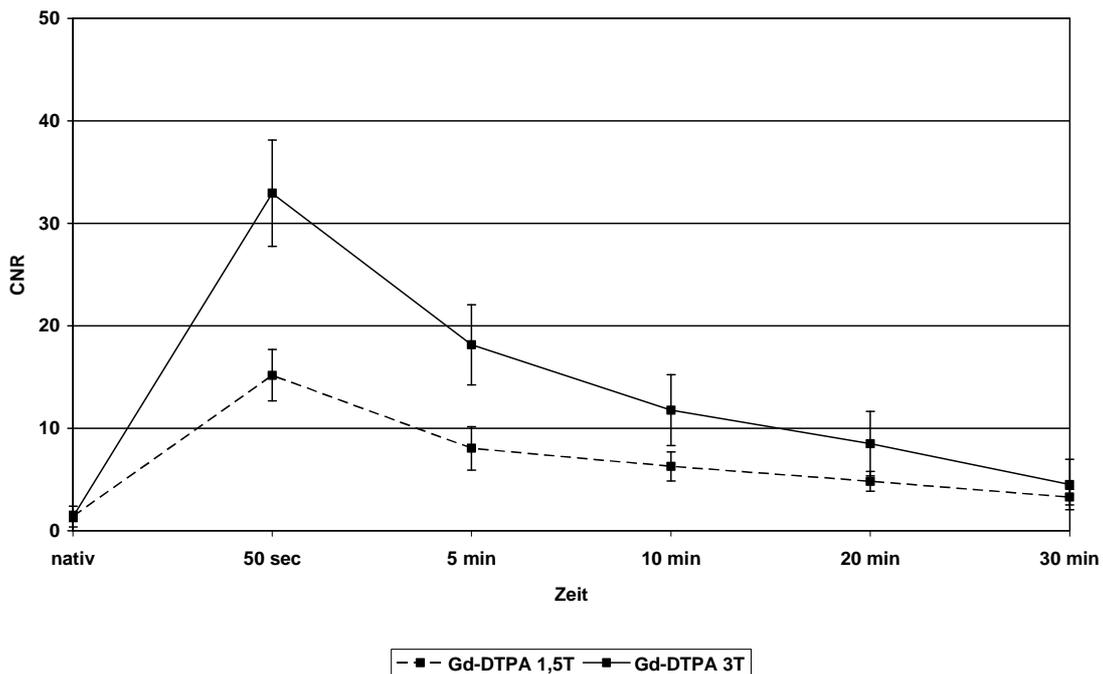


Abb. 5: CNR von Gd-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T

## 4.2 Gd-EOB-DTPA (Primovist<sup>®</sup>), 1,5 vs. 3 T, Standarddosis

SNR und CNR waren bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) bei beiden Feldstärken am höchsten und sanken im weiteren Verlauf stetig ab (s. Abb. 6 und 7). Beide Parameter unterschieden sich zu jedem Zeitpunkt bei beiden Feldstärken signifikant ( $p \leq 0,05$ ) vom nativ gemessenen Ausgangswert. Zu den Zeitpunkten 50 sec und 5 min waren CNR und SNR signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Feldstärken ( $p \leq 0,05$ ) (s. Abb. 6 und 7). Im Vergleich von 1,5 zu 3 T lag das CNR zum Zeitpunkt 50 sec nach KM-Injektion bei 3 T um 41,5% höher. Zu diesem Zeitpunkt waren die Maximalwerte erreicht (1,5 Tesla: 26,5; 3 Tesla: 37,5) (s. Abb. 7). Das SNR bei 3 T lag 26,5% höher, hier betrug die Maximalwerte bei 1,5 Tesla 36,5 und bei 3 Tesla 49,7 (s. Abb. 6). Ab der nachfolgenden Bilderfassung (> 5 min nach Kontrastmittelinjektion) konnten keine signifikanten SNR- oder CNR-Unterschiede zwischen den beiden Feldstärken gemessen werden (s. Abb. 6 und 7).

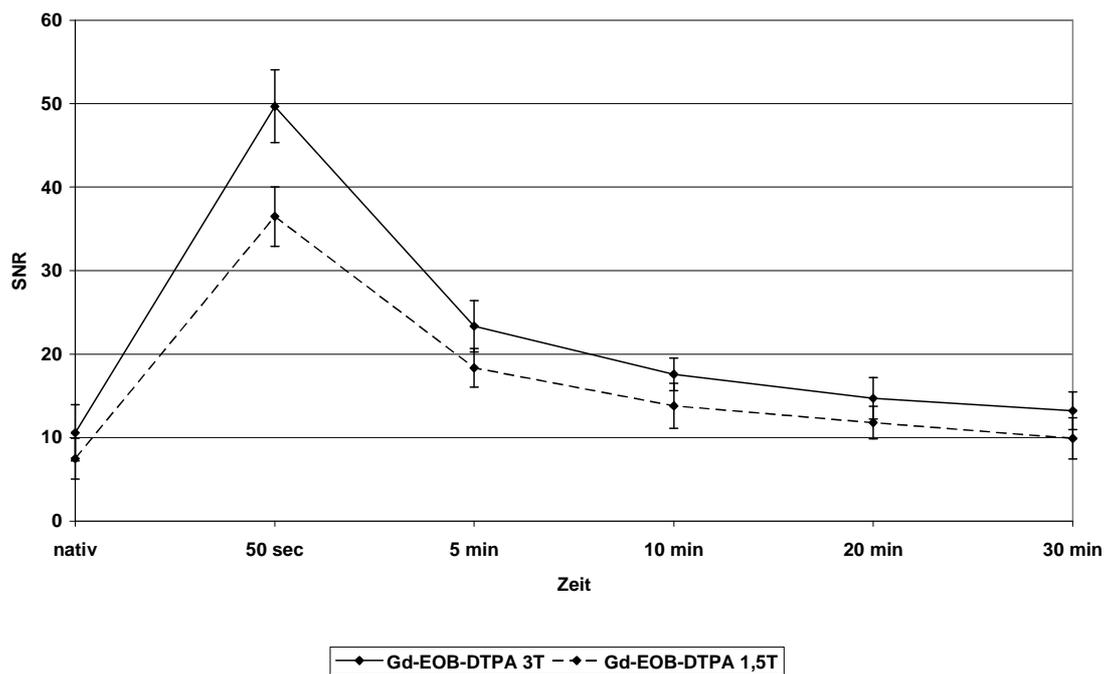


Abb. 6: SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T

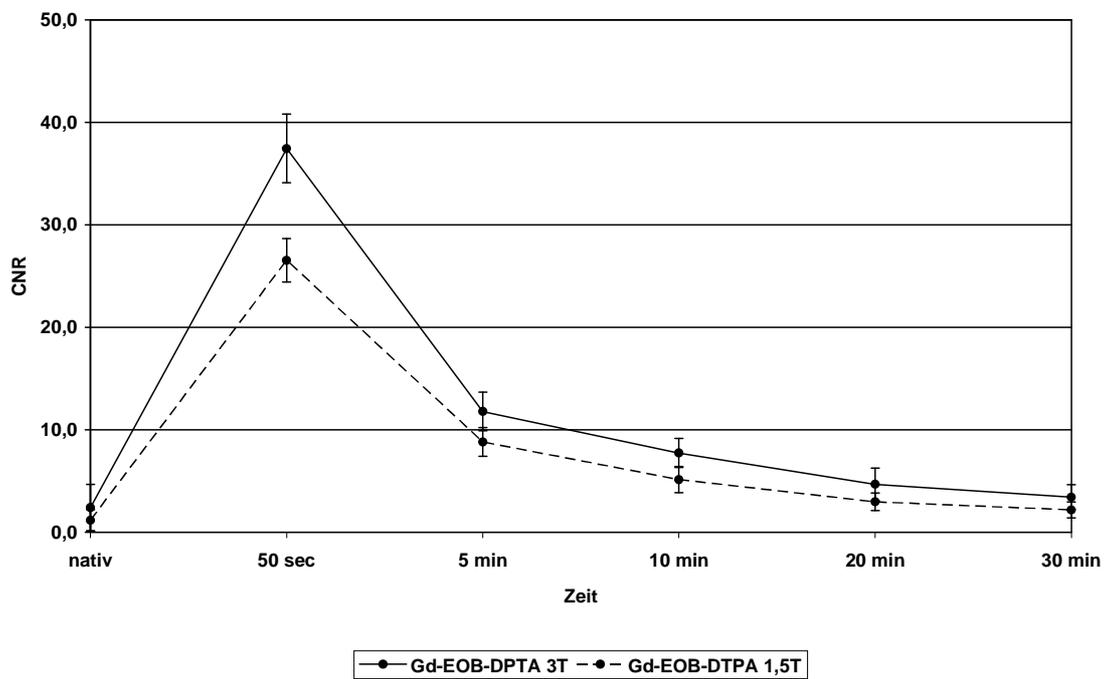


Abb. 7: CNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis), 1,5 vs. 3 T

### 4.3 Gd-EOB-DTPA (Primovist®), 1,5 vs. 3 T, halbe Dosis

SNR und CNR waren bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) bei beiden Feldstärken am höchsten und sanken im weiteren Verlauf stetig ab (s. Abb. 8 und 9). Beide Parameter unterschieden sich zu jedem Zeitpunkt bei beiden Feldstärken signifikant ( $p \leq 0,05$ ) vom nativ gemessenen Ausgangswert. Bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) waren CNR und SNR signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Feldstärken ( $p \leq 0,001$ ) (s. Abb. 8 und 9). Das CNR stieg von 1,5 zu 3 Tesla um maximal 110,3% an, die Maximalwerte zum Zeitpunkt 50 sec betragen 12,6 bei 1,5 T und 26,5 bei 3 T (s. Abb. 9). Der Maximalwert des SNR lag bei 3 T 62,8% höher als bei 1,5 T (SNR 1,5 T: 23,4, SNR 3 T: 38,1) (s. Abb. 8). Während der nachfolgenden Bilderfassungen ( $\geq 5$  min nach Kontrastmittelinjektion) konnten keine signifikanten CNR-Unterschiede zwischen beiden Feldstärken beobachtet werden, lediglich die SNR-Werte der Messung 5 min nach KM-Applikation waren signifikant unterschiedlich (s. Abb. 8/9) ( $p \leq 0,05$ ). SNR- und CNR-Unterschiede blieben ab 5 min nach Kontrastmittelinjektion im Wesentlichen konstant (s. Abb. 8 und 9).

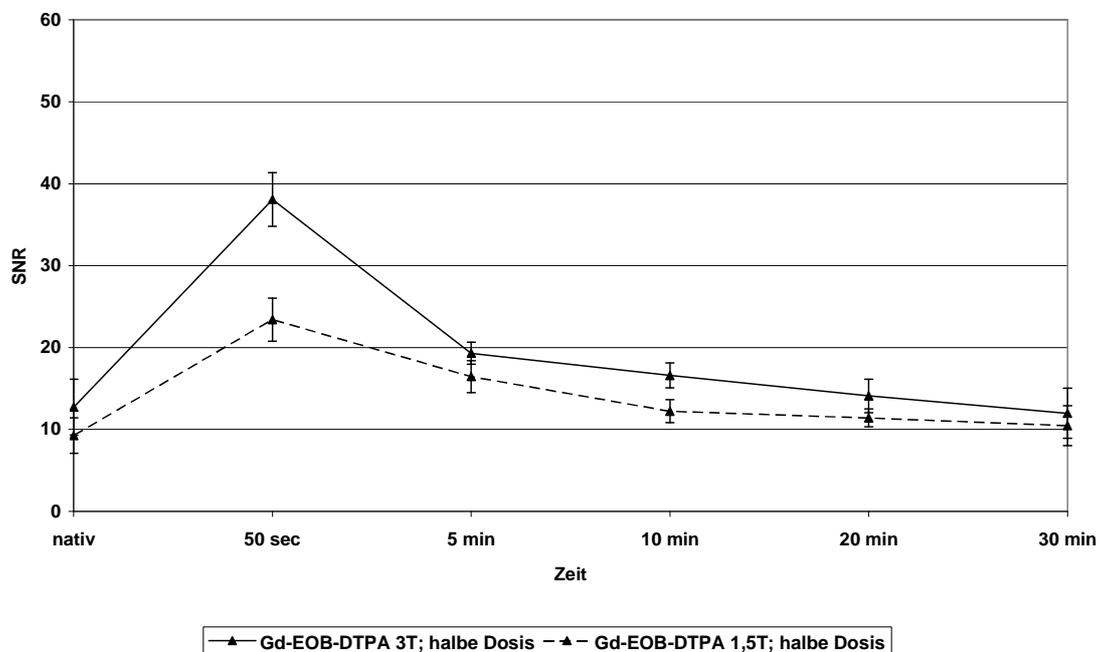


Abb. 8: SNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis), 1,5 vs. 3 T

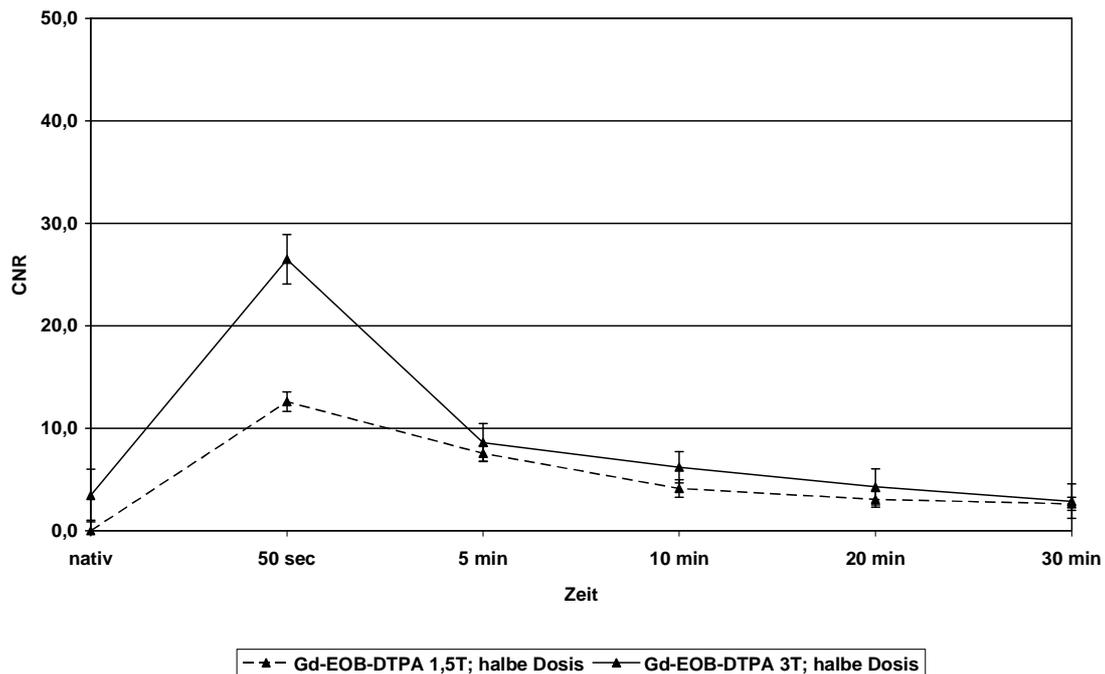


Abb. 9: CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis), 1,5 vs. 3 Tesla

#### 4.4 Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 1,5 T

SNR und CNR waren bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) bei beiden Kontrastmitteldosierungen (Standard- und halbe Dosierung) am höchsten und sanken im weiteren Verlauf stetig ab (s. Abb. 10/11). Beide Parameter unterschieden sich zu jedem Zeitpunkt bei beiden Dosierungen signifikant ( $p \leq 0,05$ ) vom nativ gemessenen Ausgangswert. Bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) zeigten CNR und SNR der beiden Dosierungen signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,001$ ) (s. Abb. 10/11). Das CNR erreichte zum Zeitpunkt 50 sec nach KM-Applikation bei Gabe der Standarddosis seinen Maximalwert. Dieser war um 110,3% höher als bei Gabe der halben Dosierung (halbe Dosis: 12,6; Standarddosis: 26,5), das SNR lag 56% höher (halbe Dosis: 23,4; Standarddosis: 36,5) (s. Abb. 10 und 11). Während der nachfolgenden Bilderfassungen ( $\geq 5$  min nach Kontrastmittelinjektion) konnten zwischen beiden Dosisgruppen keine signifikanten Unterschiede bzgl. des CNR und SNR beobachtet werden (s. Abb. 10/11). SNR- und CNR-Unterschiede blieben ab 5 min nach Kontrastmittelinjektion konstant (s. Abb. 10/11).

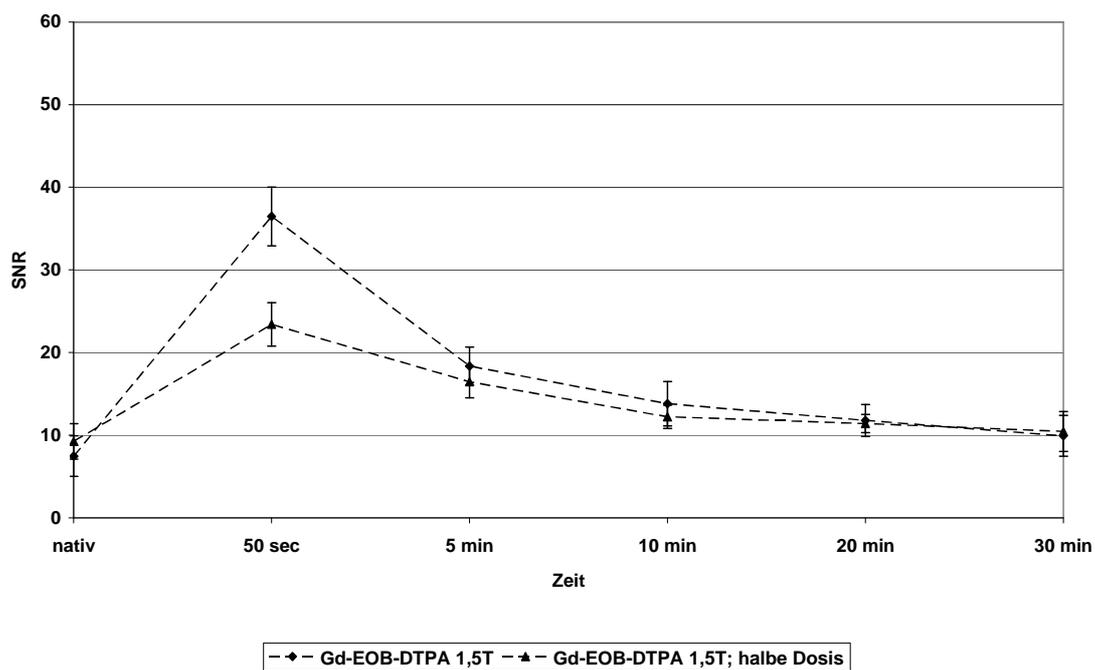


Abb. 10: SNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 1,5 T

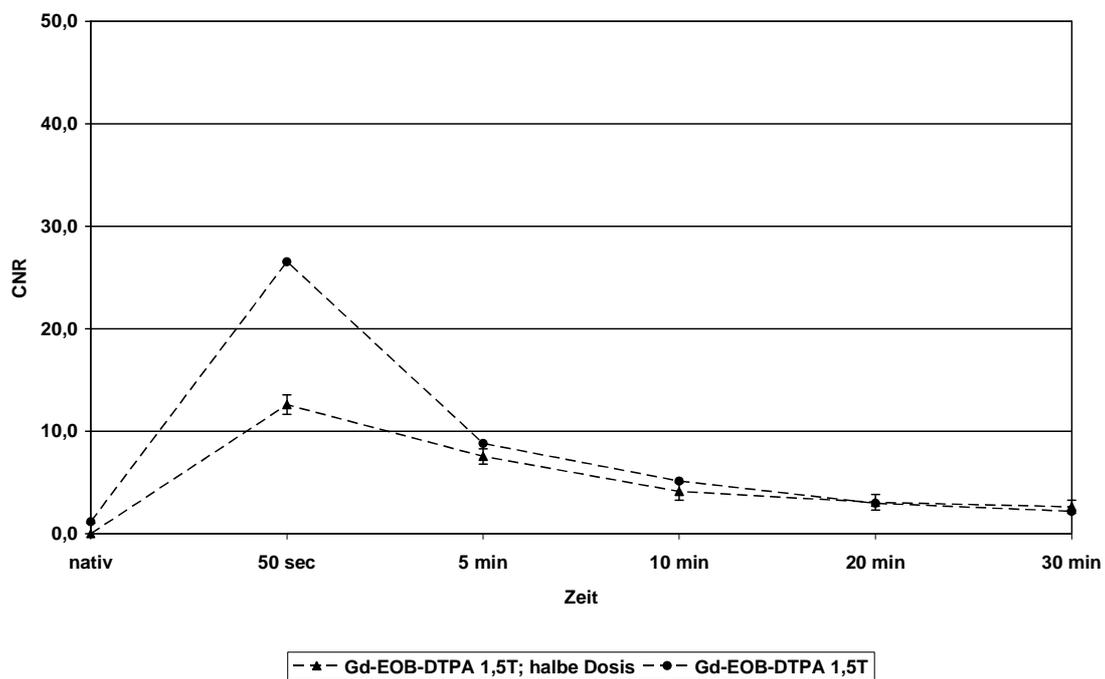


Abb. 11: CNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 1,5 T

#### 4.5 Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 3 T

SNR und CNR waren bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) bei beiden Kontrastmitteldosierungen (Standard- und halbe Dosierung) am höchsten und sanken im weiteren Verlauf stetig ab (s. Abb. 12/13). Beide Parameter unterschieden sich zu jedem Zeitpunkt bei beiden Dosierungen signifikant ( $p \leq 0,05$ ) vom nativ gemessenen Ausgangswert. Bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) waren CNR und SNR signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Dosierungen ( $p \leq 0,001$ ) (s. Abb. 12/13). Dabei lag das maximale CNR von Gd-EOB-DTPA in Standarddosierung um 41,5% höher als das maximale CNR der halber Dosierung (EOB halbe Dosierung: 26,5; EOB Standarddosis: 37,5), entsprechend verhielt sich das SNR mit 30,5% (EOB halbe Dosierung: 38,1; EOB Standarddosis: 49,7) (s. Abb. 12/13). Während der nachfolgenden Bilderfassungen ( $\geq 5$  min nach Kontrastmittelinjektion) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen CNR und SNR bei beiden Dosisgruppen beobachtet werden. Die SNR- und CNR-Unterschiede blieben ab 10 min nach Kontrastmittelinjektion konstant (s. Abb. 12/13).

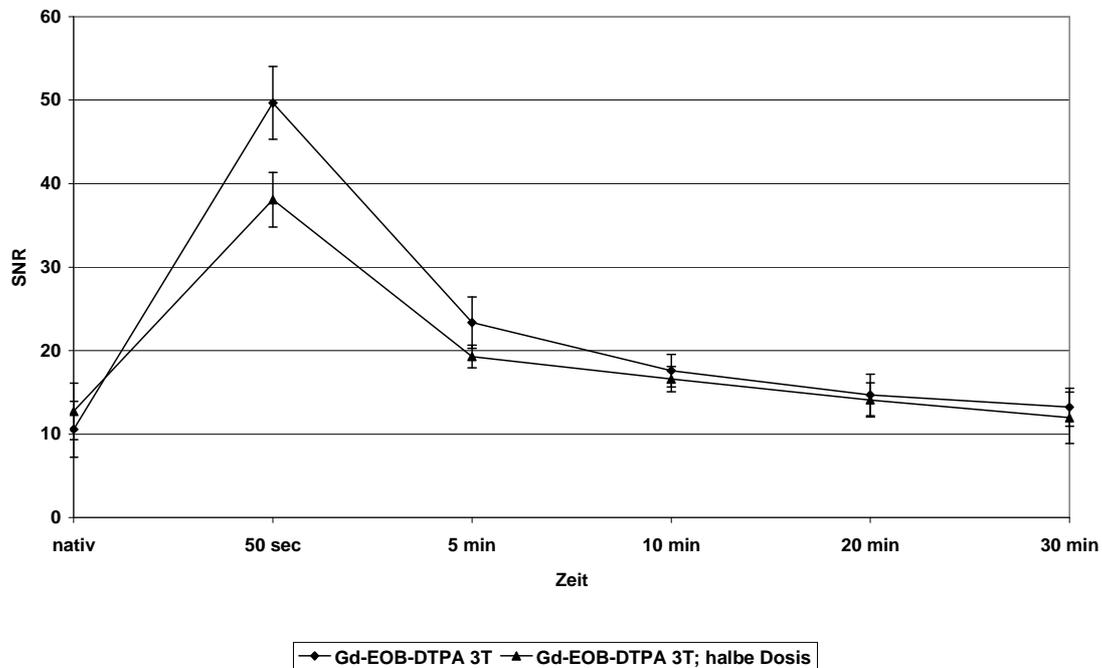


Abb. 12: SNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 3 T

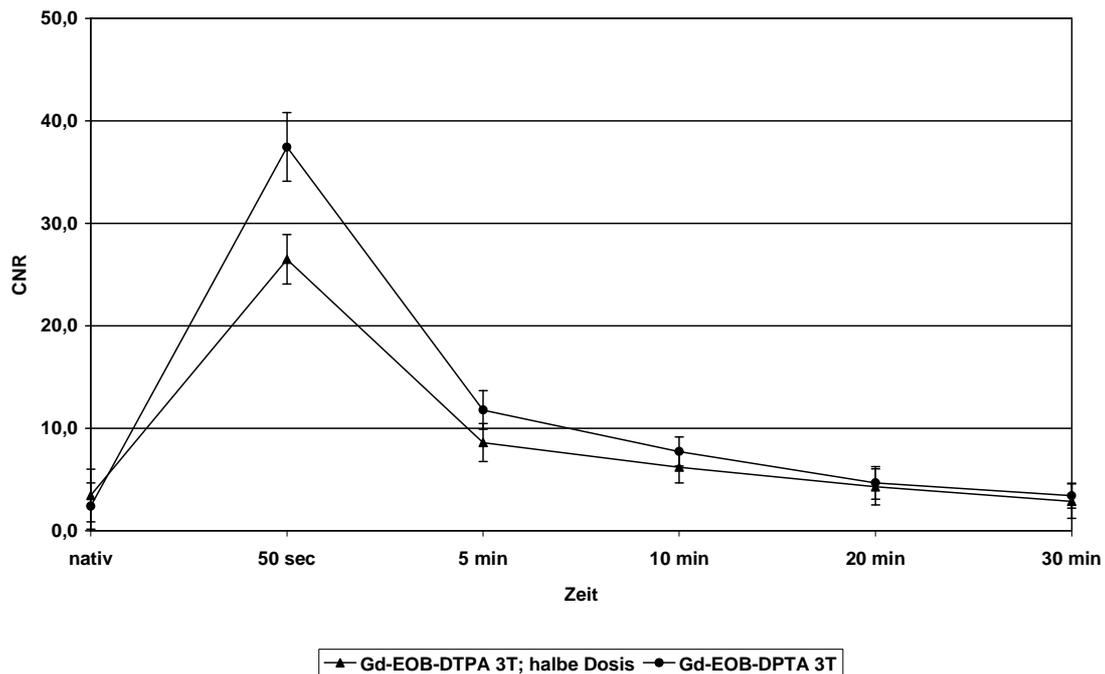


Abb. 13: CNR von Gd-EOB-DTPA, halbe vs. Standarddosis, 3 T

#### 4.6 Gd-EOB-DTPA, Standarddosis 1,5 T vs. halbe Dosis 3 T

SNR und CNR waren bei der ersten Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) bei beiden Kontrastmitteldosierungen und Feldstärken am höchsten und sanken im weiteren Verlauf stetig ab (s. Abb. 14/15). Beide Parameter unterschieden sich zu jedem Zeitpunkt bei beiden Dosierungen signifikant ( $p \leq 0,05$ ) vom nativ gemessenen Ausgangswert.

Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich signifikante Unterschiede für das SNR und CNR zwischen der Standarddosis von Gd-EOB-DTPA bei 1,5 T und der halben Dosis bei 3 T (s. Abb. 14/15). Lediglich der native Wert des SNR der Standarddosis von Gd-EOB-DTPA bei 1,5 T unterschied sich mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  vom nativen Wert des SNR der halben Dosis von Gd-EOB-DTPA bei 3 T (SNR 1,5 T: 7,5; SNR 3 T: 12,7) (s. Abb. 14). Besonders das CNR zeigte im Vergleich der Standarddosis von Gd-EOB-DTPA bei 1,5 T mit der halben Dosis von Gd-EOB-DTPA bei 3 T einen quasi deckungsgleichen Verlauf (s. Abb. 15).

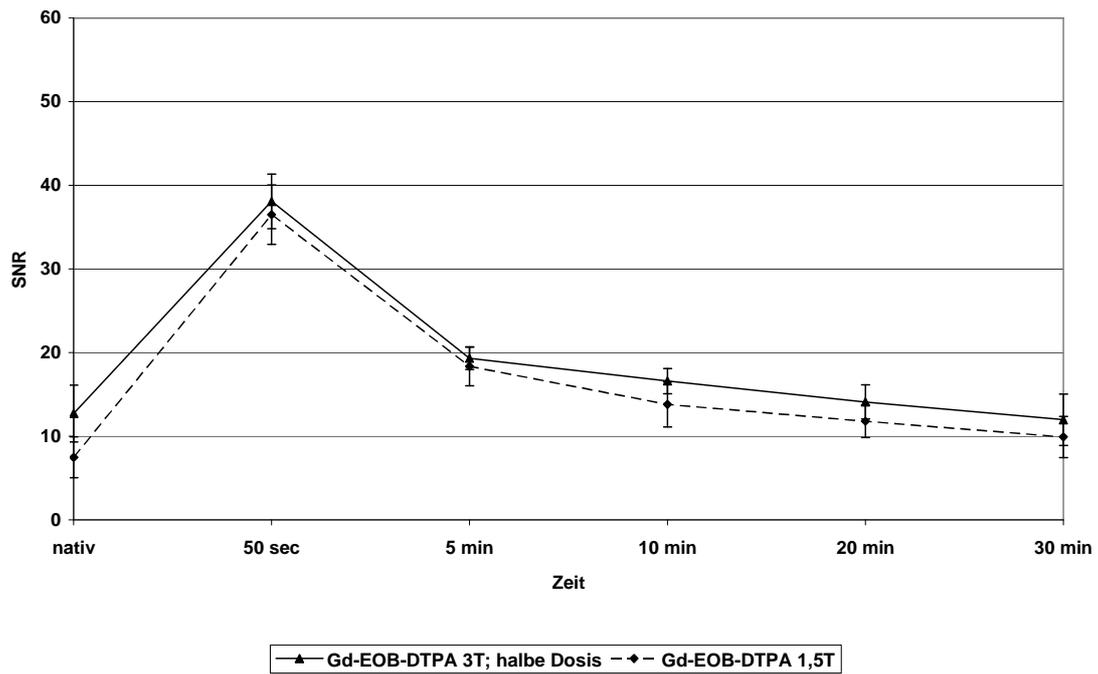


Abb. 14: SNR von Gd-EOB-DTPA, Standarddosis 1,5 T vs. halbe Dosis 3 T

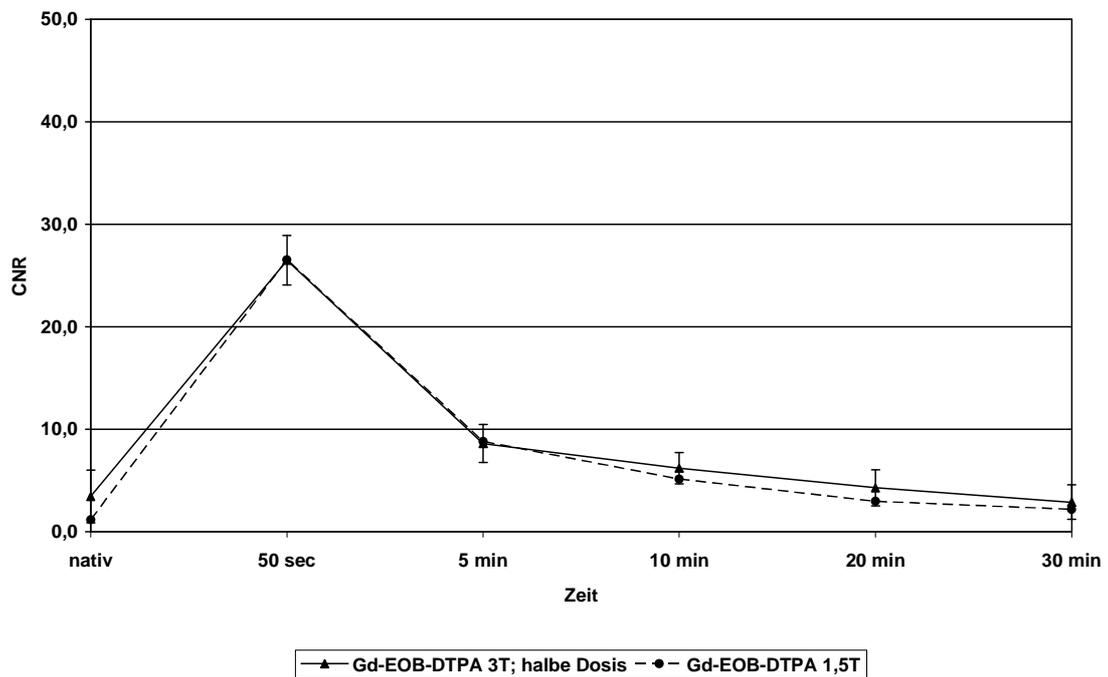


Abb. 15: CNR von Gd-EOB-DTPA, Standarddosis 1,5 T vs. halbe Dosis 3 T

#### 4.7 Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T

Bei 1,5 T waren CNR und SNR der Standarddosierung von Gd-EOB-DTPA und der Standarddosierung von Gd-DTPA zum ersten Zeitpunkt der Bilderfassung (50 sec nach Kontrastmittelinjektion) signifikant unterschiedlich ( $p \leq 0,001$ ) (s. Abb. 16/17). Die maximale Differenz des CNR (11,3) zeigte sich zum Zeitpunkt 50 sec nach KM-Applikation. Der Wert des CNR von Gd-EOB-DTPA lag somit 74% über dem CNR-Wert von Gd-DTPA (CNR Gd-DTPA: 15,2; CNR Gd-EOB-DTPA: 26,5) (s. Abb. 17). Der maximale SNR-Unterschied zum Zeitpunkt 50 sec nach KM-Applikation betrug 13,4, der SNR-Wert von Gd-EOB-DTPA in Standarddosierung lag somit um 58% höher als der SNR-Wert von Gd-DTPA in der Standarddosierung (SNR Gd-DTPA: 23,1; SNR Gd-EOB-DTPA: 36,5). Während der weiteren Bilderfassungen ( $\geq 5$  min nach Kontrastmittelinjektion) konnten keine signifikanten Unterschiede des CNR und des SNR von Gd-EOB-DTPA gegenüber des CNR und SNR von Gd-DTPA beobachtet werden (s. Abb. 16/17).

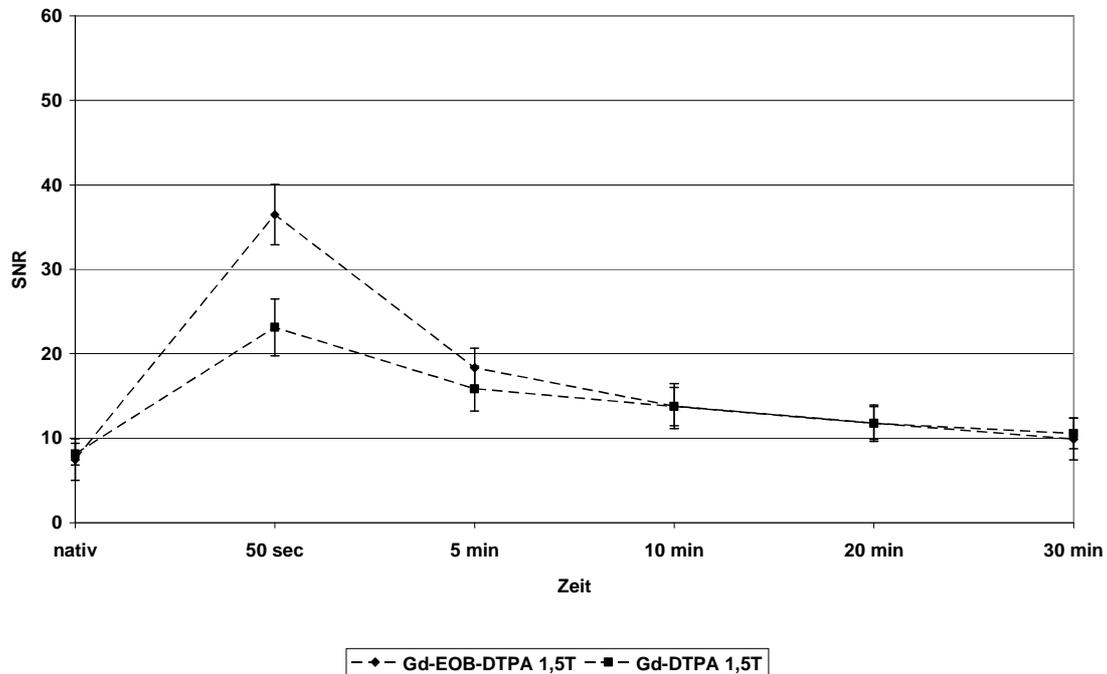


Abb. 16: SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T

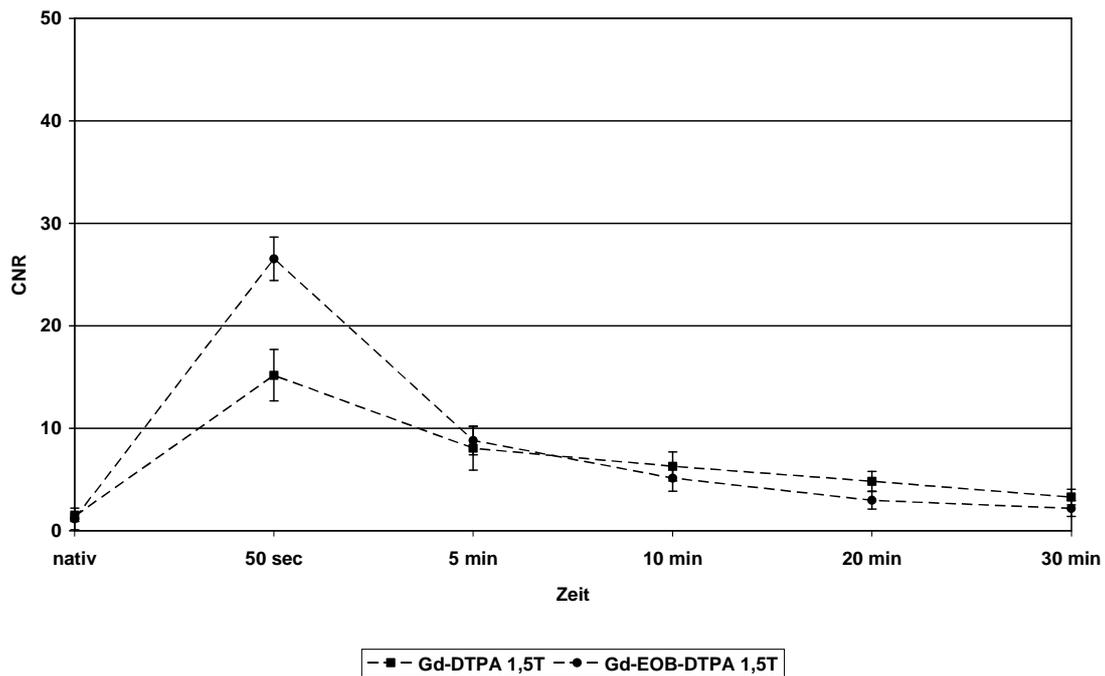


Abb. 17: CNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T

#### 4.8 Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T

Bei 1,5 T und der halben Dosis von Gd-EOB-DTPA war das SNR von Gd-EOB-DTPA und Gd-DTPA zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich (s. Abb. 18). Das CNR zeigte bei der ersten Bildakquisition (50 sec nach Kontrastmittelapplikation) signifikante Unterschiede mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,01$ , das CNR von Gd-DTPA war um 20,6% höher als das von Gd-EOB-DTPA (CNR Gd-DTPA: 15,2; CNR Gd-EOB-DTPA: 12,6) (s. Abb. 19). Ebenfalls signifikant waren die Unterschiede des CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) und des CNR von Gd-DTPA 10 min nach Kontrastmittelgabe ( $p \leq 0,05$ ) (CNR Gd-DTPA 6,3; CNR Gd-EOB-DTPA 4,1 (s. Abb. 19). Hier war das CNR von Gd-DTPA um 53,7% höher (s. Abb. 19).

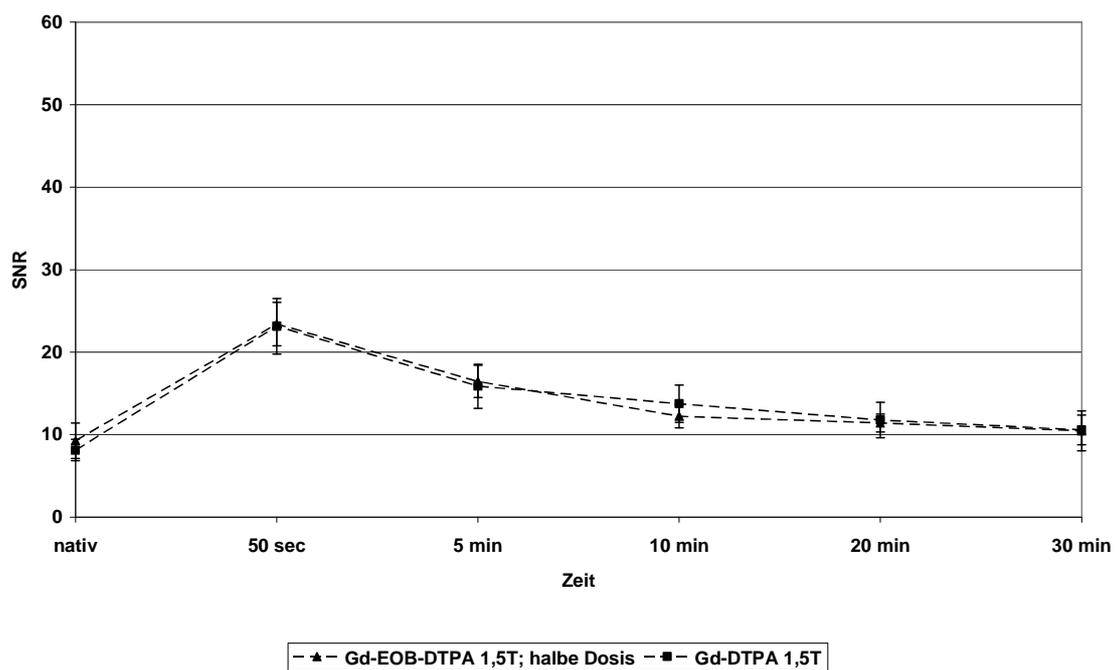


Abb. 18: SNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T

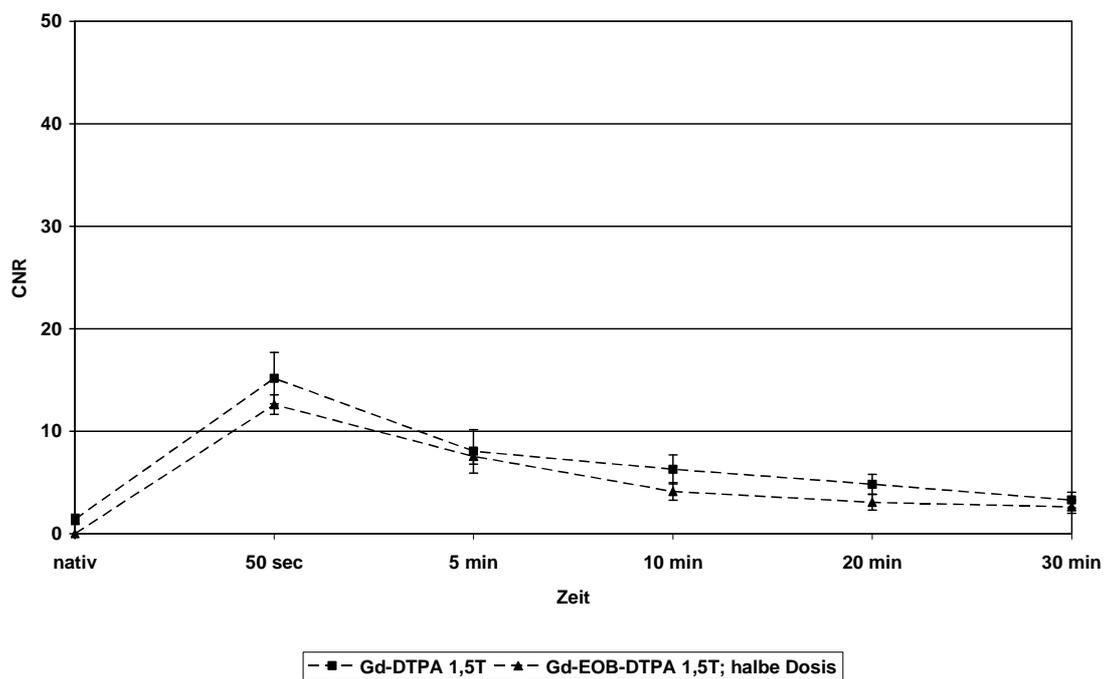


Abb. 19: CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 T

#### 4.9 Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 3 T

Bei 3 T in den Standarddosierungen von Gd-EOB-DTPA und Gd-DTPA zeigte sich bei der ersten Bildakquisition (50 sec nach Kontrastmittelgabe) kein signifikanter Unterschied des SNR (s. Abb. 20). Das CNR unterschied sich zu diesem Zeitpunkt mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ , wobei der Peak von Gd-EOB-DTPA mit einem 14% höheren Wert leicht über dem Peak von Gd-DTPA lag (CNR: Gd-EOB-DTPA: 37,5; Gd-DTPA: 32,9) (s. Abb. 21). Auch der Wert des SNR von Gd-EOB-DTPA war um 7,8% höher als der von Gd-DTPA (SNR: Gd-EOB-DTPA: 49,7; Gd-DTPA: 46,1), zu diesem Zeitpunkt erreichten sowohl SNR als auch CNR ihre Maximalwerte (s. Abb. 20). Im weiteren Verlauf sanken das SNR und das CNR von Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-DTPA schneller ab (s. Abb. 20/21). 5 min nach Kontrastmittelinjektion lagen die CNR und SNR Werte von Gd-DTPA signifikant ( $p \leq 0,05$ ) über denen von Gd-EOB-DTPA (SNR Gd-DTPA: 31,3; SNR Gd-EOB-DTPA: 23,3; CNR Gd-DTPA: 18,2; CNR: Gd-EOB-DTPA. 11,8) (s. Abb. 20/21). Somit betrug der maximale Unterschied 5 min nach Kontrastmittelapplikation für das CNR 6,4 und für das SNR 8,0. Das CNR von Gd-DTPA war um 54,2% höher als das von Gd-EOB-DTPA, das SNR um 34,4% (s. Abb. 20/21). Im weiteren Verlauf ( $\geq 10$  min nach Kontrastmittelinjektion) näherte sich der Kurvenverlauf zwischen Gd-EOB-DTPA und Gd-DTPA sowohl für das CNR als auch für das SNR wieder an, zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr (s. Abb. 20/21).

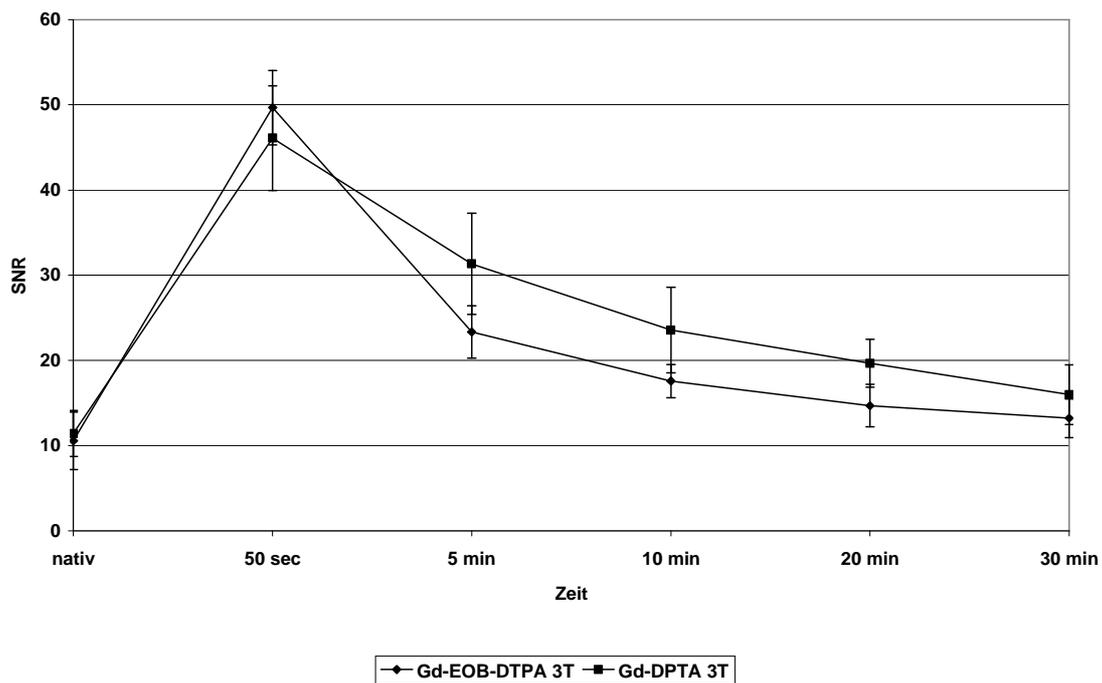


Abb. 20: SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 3 T

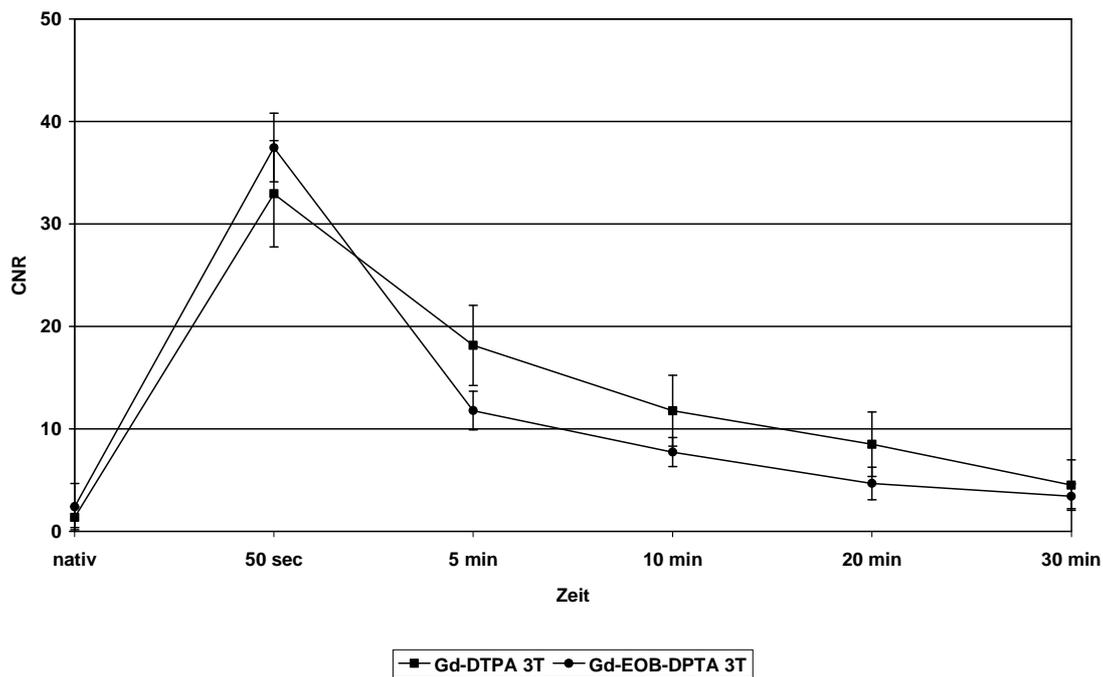


Abb. 21: CNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) vs. Gd-DTPA, 3 T

#### 4.10 Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 3 T

Bei 3 T waren bei der halben Dosis von Gd-EOB-DTPA und der Standarddosierung von Gd-DTPA das CNR und das SNR von Gd-DTPA zu den Zeitpunkten 50 sec, 5 und 10 min signifikant höher im Vergleich zu Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) ( $p \leq 0,05$ ) (s. Abb. 22/23). Die Maximalwerte zeigten sich 50 sec nach Kontrastmittelapplikation mit einem CNR von 32,9 bei Gd-DTPA und 26,5 bei Gd-EOB-DTPA. Das SNR betrug maximal 46,1 bei Gd-DTPA und 38,1 bei Gd-EOB-DTPA. Der maximale CNR-Unterschied ( $p \leq 0,001$ ) fand sich 5 min nach Kontrastmittelapplikation mit einem um 111,6% höheren CNR (Gd-DTPA: 18,2; Gd-EOB-DTPA: 8,6) von Gd-DTPA gegenüber Gd-EOB-DTPA (s. Abb. 23). Auch das SNR zeigte mit einem 21% höheren Wert 5 min nach Kontrastmittelapplikation den größten Unterschied ( $p \leq 0,001$ ) (SNR Gd-EOB-DTPA: 38,1; SNR Gd-DTPA: 46,1) (s. Abb. 22).

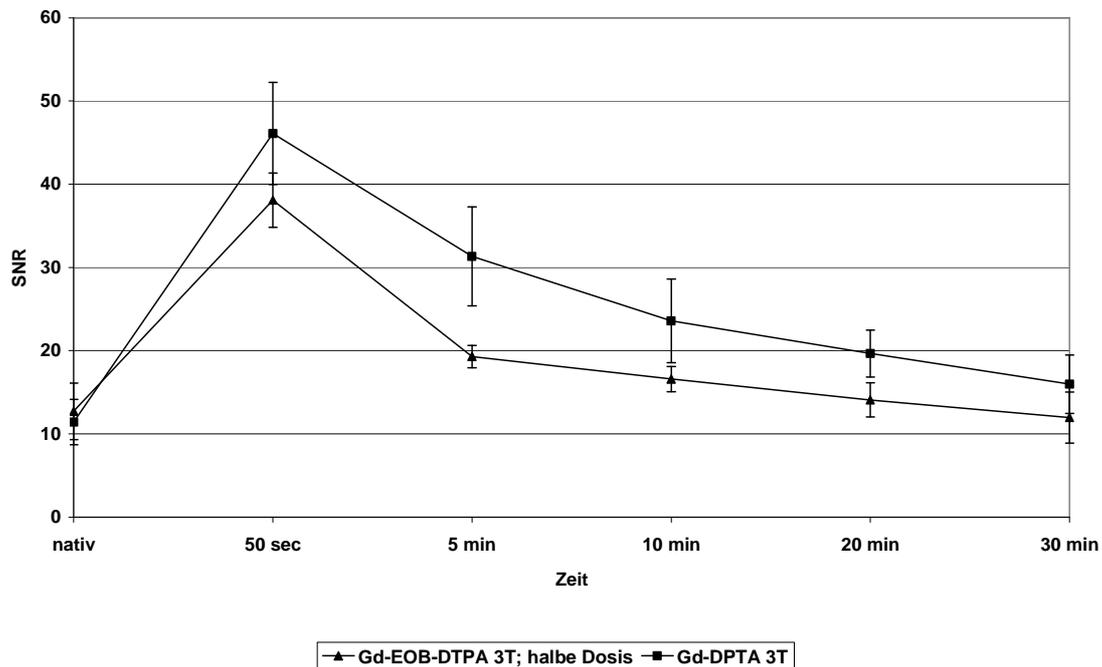


Abb. 22: SNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 3 T

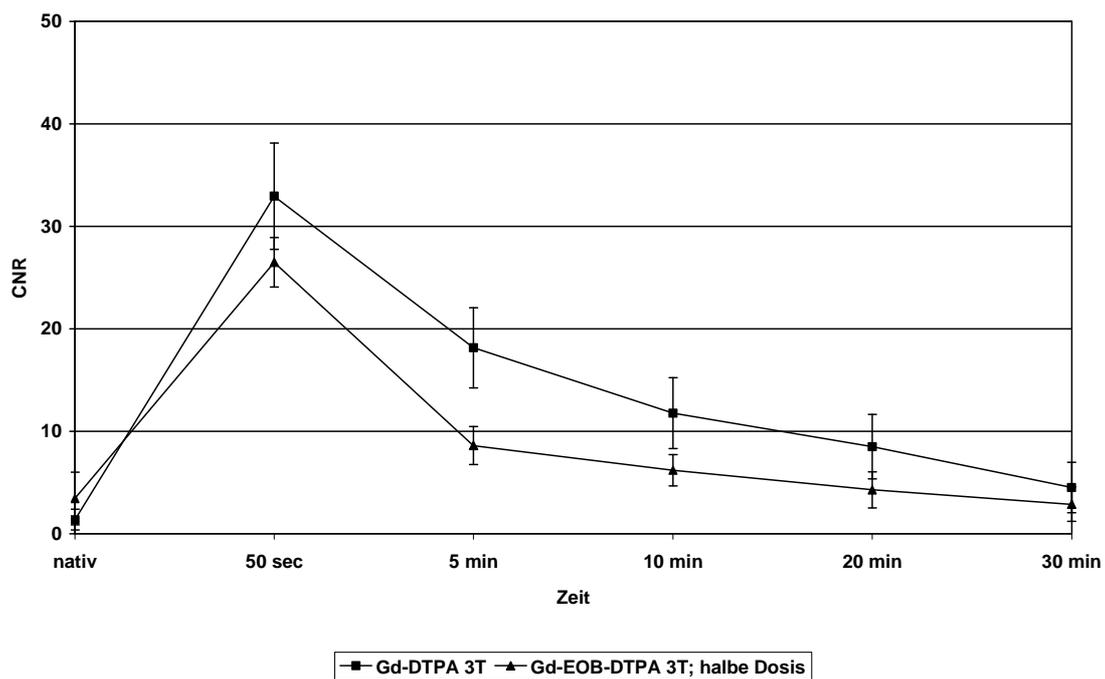


Abb. 23: CNR von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 3 T

## 5 Diskussion

In den letzten Jahren finden Ganzkörper-MR-Tomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla eine zunehmende Verbreitung in der Routinediagnostik, wobei die Evaluation ihrer klinische Wertigkeit bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen ist [60, 85, 100, 101]. Verschiedene Studien konnten eine signifikante Verbesserung des SNR für nicht kontrastverstärkte MRT-Standard-Techniken wie z.B. der TOF-MRA zeigen. Dabei zeigte das SNR einen annähernd linearen Anstieg mit ansteigender Feldstärke von 1,5 zu 3 Tesla und ermöglichte somit eine verbesserte Darstellung der Gefäße [3, 19, 29, 30, 95, 117, 118].

Die CE-MRA ist im Feldstärkebereich zwischen 0,5 und 1,5 T mittlerweile klinisch fest etabliert; für Feldstärken  $\geq 3$  Tesla wurde bis jetzt jedoch nur wenig Datenmaterial publiziert [30, 46, 52]. Verschiedene Studien konnten bisher zeigen, dass das SNR bei einer Steigerung der Feldstärke von 1,5 T auf 3 T ebenfalls ca. um den Faktor 2 ansteigt [12, 46]. Andere Studien konnten dies allerdings nicht bzw. nur teilweise bestätigen [52, 103]. Diese Unterschiede lassen sich in erster Linie durch eine Reihe von Faktoren, wie erhöhte Suszeptibilitätsartefakte [28], reduzierte T2\*- [7, 64] und gesteigerte T1-Relaxivität [17, 52], Störungen des Radiofrequenzfeldes [27, 103] und veränderte dielektrische Konstanten des Gewebes bzw. dielektrische Resonanzen des Körpers, erklären [16, 115].

Neben der bereits etablierten Applikation von Gd-DTPA als extrazellulärem KM, befinden sich gegenwärtig verschiedene Kontrastmittel in der Entwicklung, welche eine Verlängerung der Akquisitionszeit durch Bindung an Plasmaproteine ermöglichen, um z.B. mehrere Signalmittlungen zu akquirieren. Durch diese Vorgehensweise soll eine Steigerung des SNR erreicht werden, da die Akquisition von CE-MRA durch Verwendung eines solchen Kontrastmittels nicht mehr auf den KM-first-pass beschränkt wäre [2, 55, 62, 122].

Da Gd-EOB-DTPA in der Lage ist, die r1-Relaxivität zu erhöhen, indem es reversible temporäre Wechselbeziehungen mit Plasmaproteinen eingeht [87], lag die Vermutung nahe, dass es möglicherweise Eigenschaften besitzt, die sich auch vorteilhaft auf die CE-MRA auswirken könnten. Von Yoshikawa et al. wurden diese Eigenschaften im Tierversuch mit Ratten (Bildgebung der abdominalen Gefäße) bereits bei einer Feld-

stärke von 1,5 T untersucht [120]. Dabei konnte gezeigt werden, dass Gd-EOB-DTPA eine stärkere Kontraststeigerung und eine bessere Bildqualität bei gleicher Dosis im Vergleich zu Gd-DTPA zeigt und somit die Darstellung von Gefäßstrukturen auch bei niedriger Dosierung des KM ermöglicht [120].

### **5.1 Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>), 1,5 vs. 3 T, Standarddosis**

Im Tiermodell zeigte Gd-DTPA in der Standarddosierung von 0,1 mmol Gd/ kg KG bei beiden Feldstärken jeweils 50 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation ein maximales SNR und CNR. Das SNR und das CNR stiegen signifikant mit steigender Feldstärke an mit dem Resultat einer Verdoppelung des SNR und CNR bei 3 T (SNR 1,5 T: 23,1 3 T: 46,1; CNR 1,5 T: 15,2, 3 T: 32,9) ( $p \leq 0,01$ ).

Im weiteren zeitlichen Verlauf nach KM-Injektion sanken SNR und CNR bei beiden Feldstärken stetig ab. Ab 50 sec bis einschließlich 5 min nach Kontrastmittelgabe waren das SNR und das CNR bei 3 T zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als das maximale SNR und CNR bei 1,5 T ( $p \leq 0,01$ ).

Das verstärkte SNR und CNR bei 3 T eröffnet die Möglichkeit, ohne Minderung des SNR und CNR im Vergleich zu 1,5 T, die Akquisitionszeit auf bis zu 5 min nach Kontrastmittelapplikation zu verlängern, um mehrere Akquisitionen durchzuführen, oder alternativ die Bildauflösung zu erhöhen bzw. eine Kombination aus beidem zu ermöglichen.

Bei der Berechnung des CNR wurde die Differenz der SI von Gefäßen und Muskelgewebe berücksichtigt. Da Strukturen wie der Psoasmuskel direkt neben der Aorta abdominalis lokalisiert sind, eignete er sich optimal als Referenzgewebe für die CNR-Berechnung. Die deutlich verlängerte Relaxationszeit des Skelettmuskels bei 3 T scheint für die im Vergleich zur SNR stärker erhöhte CNR verantwortlich zu sein. Bei 3T steigt die Relaxationszeit der Skelettmuskeln auf ca. 1400 Millisekunden an (1,5 T: ca. 1000 Millisekunden), wie Messungen von Stanisz et al. an Mausmuskeln zeigten [91]. Da sich bei 3 T die Relaxationszeit des Muskelgewebes verlängert und somit die Helligkeit des Muskels abnimmt, das Gefäß dagegen um das etwa 1,5 fache signalintensiver erscheint, wirken beide Effekte synergistisch ( $1,5 * 1,5 = 2,25$ ) und verursachen somit einen Signalanstieg auf mehr als das doppelte.

Ein ähnlicher Effekt konnte in früheren Studien, in denen die Kontrastverstärkung von Hirntumoren bei 1,5 und 3 T untersucht wurde und in denen experimentell eine Bestimmung der Relaxationsraten bei Feldstärken von 0,0002 bis zu 2 und 4,7 T erfolgte, gezeigt werden [8, 63, 77]. Da die Ausgangssignalwerte bei 3 T niedriger sind, ist ein verstärkter Kontrast gegenüber 1,5 T nach Gadoliniumgabe zu sehen, weswegen das Gadolinium effektiver scheint.

Da die  $r_1$ -Relaxivität von Kontrastmitteln in der Regel mit steigender Feldstärke abnimmt, sollte dieser Effekt das SNR von Gefäßen bei steigender Feldstärke weiter reduzieren. Relaxivitätsmessungen von Gd-DTPA in Plasma bei einer Temperatur von 37°C von Rohrer et al. bei 1,5 und 3 T zeigten jedoch lediglich einen leichten und vermutlich vernachlässigbaren Abfall von  $r_1$  bei 3 T [78].  $r_1$  sank von 4,1 auf 3,7 L\*mmol<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> um 9,8% ab [78].

Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Verdoppelung des maximalen SNR und CNR bei 3 T stimmen hervorragend mit vorherigen Untersuchungen und theoretischen Überlegungen von Bernstein und Krämer überein [12, 46], welche ebenfalls berichteten, dass das SNR und CNR bei 3 T um den Faktor 2 gesteigert werden kann. Allerdings sollte theoretisch in unserem Fall die erwartete Verdopplung des SNR bei 3 T durch die doppelte Empfänger-Bandbreite um den Faktor  $\sqrt{2}$  reduziert werden, also auf ein lediglich 1,4-mal höheres SNR bei 3 T. Die doppelte Bandbreite wurde gewählt, um die Vergleichbarkeit der Suszeptibilitätseffekte zu gewährleisten [19, 65].

Eine Erklärung für die unerwartete SNR-Verdoppelung bei 3 T könnte sein, dass die Sequenzparameter bei 1,5 T (außer der Bandbreite) so weit wie möglich denen bei 3 T angeglichen wurden. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eine maximale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wobei eine vollständige Angleichung bei 3 T auf Grund von Hardwarelimitationen nicht möglich war.

Erschwerend für die Vergleichbarkeit der beiden Systeme kam hinzu, dass neben anderen Unterschieden, die die Scanner Hardware betreffen, Unterschiede auf Grund verschiedener Spulenqualitäten (sog. „Q“-Faktor) zwischen 1,5 und 3 T auftreten können, die einen bedeutenden Einfluss auf die SNR-Unterschiede bei 1,5 und 3 T haben können, da das SNR sich proportional zu der Quadratwurzel von Q verhält [52]. Folglich könnte die beobachtete Verdoppelung des SNR statt einer theoretisch erwarteten Erhöhung um den Faktor 1,4 bei 3 T teilweise durch suboptimale Sequenzparameter verur-

sacht sein, da bei den beiden Feldstärken jeweils unterschiedliche Spulen verwendet werden mussten, weil Spulen exakt des gleichen Baumusters für Feldstärken von 1,5 und 3,0 T zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht zur Verfügung standen. Die Sequenzoptimierung unter Berücksichtigung der individuellen Bildgebungshardware und Feldstärke war nicht Gegenstand dieser Arbeit, erscheint aber sinnvoll und sollte daher in weiterführenden Studien untersucht werden.

## 5.2 Gd-EOB-DTPA (Primovist®), halbe vs. Standarddosis 1,5 und 3 T

Wir wählten als Standarddosis für Gd-EOB-DTPA 0,1 mmol/kg KG, um eine Vergleichbarkeit mit dem Standardkontrastmittel Gd-DTPA gewährleisten zu können. Dies entspricht 0,4 ml/kg KG bei einer Lösung von 0,25 mmol/ml. Für die Leberbildgebung empfiehlt der Hersteller eine Dosierung von 0,025 mmol/kg KG, was sich mit der höheren Effektivität des Kontrastmittels auf Grund der spezifischen Aufnahme in die Leberzellen und die höhere Relaxivität innerhalb der Hepatozyten erklären lässt [88]. Nach intravenöser Applikation von Gd-DTPA und Gd-EOB-DTPA in der Dosierung von 0,1 mmol/kg KG konnten 30 min nach Verabreichung im Lebergewebe von Ratten 3-fach höhere Werte von Gd-EOB-DTPA gegenüber Gd-DTPA gemessen werden [88]. Im Dosisvergleich (halbe vs. Standarddosis) zeigte sich sowohl bei 1,5 als auch bei 3 T eine Erhöhung des CNR und des SNR bei höherer Kontrastmitteldosis. Die beobachteten SNR- und CNR-Kinetiken bei 1,5 T bei halber und Standarddosierung bestätigen frühere Studien bei 1,5 T und zeigen, dass eine Dosisverdoppelung auch zu einer Verdoppelung des maximalen CNR bzw. zu einer Steigerung des SNR um das 1,5fache führt (vgl. 4.4) [119, 120]. Wie bei 1,5 T wurde bei 3 T für die Standarddosis des Kontrastmittels ebenfalls eine Verdoppelung der CNR und SNR-Werte erwartet. Allerdings stieg das CNR bei Verdoppelung der Dosis lediglich von 26,5 auf 37,5 um 41,5% und das SNR von 38,1 auf 49,7 um 30,5% an ( $p \leq 0,001$ ) (vgl. 4.5).

Die Dosisabhängigkeit der Relaxivität proteinbindender Kontrastmittel wurde bereits in mehreren Studien gezeigt [21, 120]. Die T1-Relaxationszeit sinkt bzw. die r1-Relaxationsrate steigt mit steigender Konzentration des Kontrastmittels.

Bei der höheren Feldstärke von 3 Tesla ist daher davon auszugehen, dass die Verkürzung der T2/T2\*-Relaxationszeiten durch die hohen KM-Konzentrationen gegenüber

der Verkürzung der T1-Relaxationszeit dominiert und es somit zu einem Signalverlust kommt, was die fehlende Verdoppelung des CNR und SNR bei Dosisverdoppelung erklären würde [75, 93].

Wie bereits von Rohrer et al. beschrieben wurde, ist es sehr wahrscheinlich, dass sehr hohe Konzentrationen eines proteinbindenden Kontrastmittels, beispielsweise während des KM-first pass nach i.v. Bolusinjektion, zu einem Abfall der messbaren Relaxivität führen [78]. Geht man gemäß Rohrer et al. davon aus, dass der proteingebundene Zustand von Gd-EOB-DTPA eine höhere Relaxivität als der ungebundene Zustand aufweist, können höhere Konzentrationen auf Grund eines Sättigungseffektes paradoxerweise zu einer Verringerung der effektiven Relaxivität führen [78].

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Kontrastmittel, welche eine leichte Interaktion mit Serumproteinen aufweisen, zusätzlich einen Suszeptibilitäts-induzierten Signalintensitätsverlust bei 3 T aufweisen können [21, 99, 102].

### **5.3 Gd-EOB-DTPA, 1,5 vs. 3 T (halbe und Standarddosis)**

Im standardisierten Vergleich von Gd-EOB-DTPA (Standarddosierung) bei den Feldstärken 1,5 und 3 T lässt sich die Akquisitionszeit durch die Erhöhung der Feldstärke von 1,5 auf 3 T auf Grund des Signalzuwachses signifikant verlängern. In dem verlängerten Zeitfenster von bis zu 10 min ließen sich noch mehrere Bildakquisitionen durchführen oder die Bildqualität erhöhen (vgl. 4.2). In der halben Dosierung von Gd-EOB-DTPA könnte der Akquisitionszeitraum bis zu 5 min erweitert werden (vgl. 4.3). Die SNR- und CNR-Werte waren in diesem Vergleich mehr als doppelt so hoch. Dies lässt sich einerseits durch die schon unter 5.1 erwähnten Faktoren erklären. Andererseits bindet Gd-EOB-DTPA an Proteine im Blut, wodurch die pharmakokinetischen Eigenschaften und der Grad der Erhöhung der Relaxationsrate beeinflusst werden (vgl. 4.3) [87, 119, 120]. Relaxivitätsmessungen von Rohrer et al. zeigten einen leichten Abfall von  $r_1$  von 1,5 zu 3 T von  $6,9 \pm 0,4$  auf  $6,2 \pm 0,3$  (vgl. Tab. 5), während  $r_2$  sich signifikant veränderte und von 1,5 zu 3 T von  $8,7 \pm 0,9$  auf  $11 \pm 1$  anstieg [78].

Mit dem Vergleich der Standarddosierung bei 1,5 T mit der halben Dosis bei 3 T lässt sich sehr gut zeigen, dass sich mit einer höheren Feldstärke ein qualitativ gleichwertiges Bild mit weniger bzw. der Hälfte der Kontrastmitteldosis erreichen lässt (vgl. 4.6).

Der Vorteil der Reduzierung der KM-Dosen bei 3 T liegt vor allem in einer Verminderung der kontrastmittelinduzierten Nebenwirkungen [81].

#### **5.4 Gd-EOB-DTPA (Standard- und halbe Dosis) vs. Gd-DTPA, 1,5 und 3 T**

Beim Vergleich der Ergebnisse bei unterschiedlichen Feldstärken wird besonders der steilere Abfall des SNR und des CNR von Gd-EOB-DTPA gegenüber Gd-DTPA deutlich. Sowohl bei 1,5 als auch bei 3 T zeigte sich, dass das CNR und SNR von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) schneller abfiel als von Gd-DTPA (vgl. 4.7 und 4.9). Peak-CNR und -SNR von Gd-EOB-DTPA lagen bei beiden Feldstärken über dem Peak-CNR und -SNR von Gd-DTPA.

Wie auch Yoshikawa et al. bei 1,5 T zeigten, näherten sich die Kurvenverläufe des CNR und SNR von Gd-EOB-DTPA und Gd-DTPA im Zeitraum 50 sec bis 6 min immer weiter an [120].

Ähnliche Kinetiken ließen sich auch im Vergleich von Gd-EOB-DTPA (halbe Dosierung) mit Gd-DTPA bei 3 T beobachten, wobei hier Peak-CNR und -SNR von Gd-DTPA über denen von Gd-EOB-DTPA lagen. Auch hier fallen die CNR und SNR-Werte von Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-DTPA schneller ab (vgl. 4.10).

Die Tatsache, dass sich die Differenzen der CNR- und SNR-Werte von Gd-EOB-DTPA gegenüber Gd-DTPA zwischen 50 sec und 5 min noch weiter vergrößern (vgl. 4.10), lässt sich durch die unterschiedlichen Eliminationswege der beiden KM erklären. Der ungebundene Teil von Gd-EOB-DTPA wird durch glomeruläre Filtration und gleichzeitig durch die spezifische Aufnahme in die Hepatozyten mit nachfolgender Ausscheidung über Galle und Fäzes eliminiert, während Gd-DTPA nur über glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Die geringe Plasmaproteinbindung von Gd-DTPA mit 10% beeinflusst dies kaum [88]. Eine Übertragung unserer Beobachtungen auf den Menschen scheint sinnvoll und möglich, da Menschen zusammen mit den Affen und auch den Kaninchen zu den „schlechten“ Ausscheidern über die Galle gehören, während Mäuse, Ratten und Hunde zu den „guten“ Ausscheidern zählen. Diese Tiere haben zum einen eine höhere intrinsische metabolische Aktivität der Enzyme (z.B. Glutathion-S-Transferase) und zum anderen eine höhere Konzentration der Enzyme in der Leber. Folglich ist das Transportmaximum für Gd-EOB-DTPA höher [88]. Mit großer Wahr-

scheinlichkeit wurde in dieser Studie das Transportmaximum ( $V_{\max}$ ) für Gd-EOB-DTPA mit der maximalen Dosierung von 0,1 mmol/kg KG nicht erreicht. In anderen Studien zeigten sich  $V_{\max}$ -Werte von 500 mmol/min \* kg bei Ratten für Gd-EOB-DTPA und 100 mmol/min \* kg bei Kaninchen für Gd-BOPTA [88]. Weitere Studien an Menschen stehen allerdings noch aus, da die Elimination von Gd-EOB-DTPA ebenfalls durch den unterschiedlichen Anteil des Lebergewichtes am Körpergewicht (Kaninchen: 4,29%; Mensch: 1,93%) und durch den Gallefluss (Kaninchen: 82  $\mu$ l/min \* kg; Mensch: 21  $\mu$ l/min \* kg) beeinflusst wird [88]. Es sind also durch die größere Variabilität der hepatischen Elimination, beeinflusst durch Leberfunktion, Blutfluss in der Leber und genetische Parameter, größere interindividuelle Unterschiede als bei extrazellulären KM zu erwarten.

Die durch Interaktion mit Serumproteinen vermutete längere Verweildauer von Gd-EOB-DTPA im Blut konnte dagegen nicht beobachtet werden.

Im Gegensatz zu Gd-EOB-DTPA zeigte Gd-DTPA mit steigender Feldstärke einen größeren SNR- und CNR-Zuwachs. Der CNR-Zuwachs von Gd-DTPA betrug 116,5%, der SNR-Zuwachs 99,6%, während das CNR von Gd-EOB-DTPA in der Standarddosierung um 41,4% zunahm, das SNR um 36,2% (vgl. 4.1, 4.2). In der halben Dosierung nahm das CNR von Gd-EOB-DTPA bei steigender Feldstärke um 110,3% zu, das SNR um 62,8% (vgl. 4.3). Der stärkere Signalzuwachs von Gd-DTPA lässt sich wahrscheinlich durch den geringeren Anstieg der  $r_2$ -Relaxivität im Vergleich zu Gd-EOB-DTPA um 0,6 von 1,5 T auf 3 T erklären. Die  $r_1$ -Relaxivität nimmt bei Vergrößerung der Feldstärke von 1,5 auf 3,0 T bei beiden Kontrastmitteln nur leicht ab (Gd-DTPA: 0,4; Gd-EOB-DTPA: 0,7). Die  $r_2$ -Relaxivität steigt dagegen bei Gd-EOB-DTPA um 2,3 und führt damit zu einer geringeren Signalverstärkung bei 3,0 T im Vergleich zu 1,5 T [78]. Diese Relaxivitätsmessungen wurden von Rohrer et al. in Plasma durchgeführt. Blut und Plasma lassen sich zwar nicht direkt miteinander vergleichen, allerdings stimmen die gemessenen Werte von Plasma und Blut gut überein [78]. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kommt dieser Effekt in der vorliegenden Studie zum Tragen, weshalb der Signalgewinn von Gd-DTPA größer ist als der von Gd-EOB-DTPA.

Im Vergleich von Gd-EOB-DTPA (Standarddosis) zu Gd-DTPA bei 1,5 T zeigte Gd-EOB-DTPA kurz nach Kontrastmittelapplikation ein deutlich höheres CNR und SNR

als Gd-DTPA, was zu einem deutlich verbesserten Kontrast der Gefäße führte (vgl. 4.7). Daraus lässt sich schließen, dass in dem Zeitfenster  $\leq 5$  min ein verbessertes CNR und SNR zu erwarten ist und sich somit eine mögliche Verlängerung des Akquisitionszeitraumes bzw. eine hochauflösendere Bildgebung erzielen lässt.

In Studien am Menschen konnte bereits gezeigt werden, dass die Bildgebung im first-pass bei 3 T eine signifikante Verbesserung der Bildqualität sowie eine verbesserte räumliche Auflösung der Bilder im Vergleich zur Bildgebung bei 1,5 T mit sich bringt [94]. Der Zeitpunkt des first-pass lag in der vorliegenden Studie mit großer Wahrscheinlichkeit vor der ersten Bildakquisition ( $< 50$  sec nach Kontrastmittelapplikation). Den Kurvenverläufen nach zu urteilen haben CNR und SNR wahrscheinlich wesentlich höhere maximale Werte im von uns nicht untersuchten first-pass. Demzufolge ließe sich zu einem früheren Zeitpunkt auch eine weitere Steigerung der Bildqualität und Auflösung erreichen.

## 5.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitationen. Es wurden keine Phantom-Studien zur individuellen Bestimmung der SNR-Unterschiede der verwendeten 1,5 und 3 T Geräte durchgeführt, wie z.B. von Bernstein et al. empfohlen wurde [12]. Des Weiteren untersuchten wir in unserem Tiermodell nicht die Feldstärken-abhängigen Effekte auf die T1-Relaxationszeiten von Blut und umgebenden Gewebe wie z.B. Muskel oder Fett. Diese Herangehensweise hätte es ggf. ermöglicht, die SNR- und CNR-Berechnungen mit Bezug auf die durch die Hardware verursachten SI-Unterschiede zu korrigieren, was eine Verifizierung der beschriebenen Ergebnisse erleichtert hätte [4].

Zusätzlich wurde die Bildgebung in der arteriellen Phase nicht mit betrachtet, da die Kreislaufzeit der Kaninchen mit ca. 10,4 sec sehr kurz ist und somit eine Darstellung im first-pass bei einem mehr als doppelt so langen Akquisitionszeitraum von 25 sec zeitlich nicht möglich war [45]. Des Weiteren ist in der arteriellen Phase die Bildgebung abhängig von vielen weiteren Faktoren, u.a. vom korrekten Bolus-Timing und der kardialen Auswurfleistung. Um diese Faktoren auszuschalten, wählten wir das Äquilibrium. Jedoch könnte sich die first-pass CE-MRA mit Gd-DTPA auf Grund des gesteigerten SNR und CNR von Gd-DTPA bei 3 T wesentlich verbessern [4].

Der Effekt der Dosisabhängigkeit konnte in dieser Studie für Gd-EOB-DTPA gezeigt werden. Weiteren Studien zur Dosisoptimierung vor allem im Bereich der Feldstärke von 3 T könnten von Nutzen sein. Yoshikawa et al. zeigten bereits für 1,5 T, dass eine Dosissteigerung auf bis zu 0,05 mmol/kg KG zu einem weiteren Anstieg des Kontrastverhältnisses führt [120]. Bei 3 T ist es wahrscheinlich, dass eine weitere Dosissteigerung nicht zu einer Verbesserung des CNR und SNR führen würde, da eine Sättigung zu einer Abnahme des CNR und SNR führen kann, wie es bei 3 T in diesem Fall bereits beobachtet werden konnte. Der genaue Punkt, an dem dieser Umschlag stattfindet, sollte weiter untersucht werden, damit ein möglichst hoher CNR- und SNR-Zuwachs bei der optimalen Kontrastmitteldosis zur Bildgebung genutzt werden kann. Des Weiteren sollten in jedem Fall Humanstudien zur Dosisoptimierung stattfinden. Dies sollte unter Berücksichtigung der möglichen Toxizität des KM vor allem auch bei höheren Dosierungen in Abwägung mit den Vorteilen der besseren Bildgebungseigenschaften geschehen.

## **5.6 Zusammenfassung**

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, beobachteten wir bei Gd-DTPA eine Verdoppelung des SNR und CNR mit Verdoppelung der Feldstärke von 1,5 auf 3,0 T.

Die CE-MRA mit Gd-DTPA sollte vom verstärkten intravaskulären Kontrast bei 3 T profitieren. Eine erhöhte räumliche Auflösung oder auch verlängerte Akquisitionszeiträume bis zu 5 min wären ohne Signalverlust im Vergleich zum maximal erreichbaren SNR und CNR bei 1,5 T möglich.

In geringerem Umfang zeigte sich dies auch für Gd-EOB-DTPA sowohl in halber Dosierung als auch in Standarddosis, wobei in der Standarddosis bei 3 T ein relativ ausgeprägter Signalintensitätsverlust auftrat. Die im Vergleich zu Gd-DTPA verminderte Steigerung des SNR und CNR von Gd-EOB-DTPA bei steigender Feldstärke ist ebenso wie der bei Standarddosierung von Gd-EOB-DTPA bei 3 T beobachtete Signalverlust in erster Linie auf Sättigungseffekte zurückzuführen, da Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-DTPA bei 3,0 T eine höhere  $r_1$ -Relaxivität aufweist [78]. Entsprechend zeigten Un-

tersuchungen mit der halben Dosierung im Vergleich mit der Standarddosierung von Gd-EOB-DTPA im Gegensatz zu erwarteten Reduktion des SNR und CNR von 50% nur eine Reduktion von ca. 30%.

Somit profitiert auch die CE-MRA mit Gd-EOB-DTPA von einer Steigerung der Feldstärke. Wir konnten zeigen, dass bei 3 T mit Halbierung der Dosierung von Gd-EOB-DTPA im Vergleich mit der Standarddosierung bei 1,5 T ein gleich hohes SNR und CNR erzielt werden kann.

Trotz der temporären Plasmaproteinbindung von Gd-EOB-DTPA konnte ein theoretisch denkbarer Blutpool-Effekt nicht nachgewiesen werden. Wie die Ergebnisse zeigen, wird Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-DTPA sogar schneller aus dem Blut eliminiert, wodurch die Akquisitionszeit im Gegensatz zu Gd-DTPA bei 3,0 T nicht signifikant verlängert werden kann.

Insgesamt sollte sich somit auch bei 3,0 T mit Hilfe des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA die Möglichkeit einer „One-stop-shop“-Bildgebung der Leber zur bildgebenden Diagnostik des Lebergewebes einschließlich vaskulärer Strukturen in einem einzigen Untersuchungsgang ergeben.

Für die klinische Routinebildgebung hätte dies den Vorteil, dass bei 3,0 T mit Hilfe der Gd-EOB-DTPA-basierten CE-MRA auch mit der halben Dosierung ein mit der Bildgebung bei 1,5 T vergleichbares SNR und CNR erzielt werden kann, wodurch sich das Risiko kontrastmittelinduzierter Nebenwirkungen und Komplikationen wie z.B. der Nephrogenen Systemischen Fibrose sich weiter vermindern lassen sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adam, G., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the upper abdomen: enhancement properties of gadobutrol, gadolinium-DTPA-polylysine, and gadolinium-DTPA-cascade-polymer*. *Magnetic Reson Med*, 1994. **32**(5): p. 622-628.
2. Ahlstrom, K.H., et al., *Pulmonary MR angiography with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles as a blood pool agent and a navigator echo for respiratory gating: pilot study*. *Radiology*, 1999. **211**(3): p. 865-9.
3. Al-Kwif, O., et al., *Vessel Contrast at three Tesla in time-of-flight magnetic resonance angiography of the intracranial and carotid arteries*. *Magnetic Resonance Imaging*, 2002. **20**: p. 181-7.
4. Allkemper, T., et al., *Effect of Field Strengths on Magnetic Resonance Angiography, Comparison of an Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Blood-Pool Contrast Agent and Gadopentetate Dimeglumine in Rabbits at 1.5 and 3.0 Tesla*. *Investigative Radiology*, 2006. **41**(2): p. 97-104.
5. Anzai, Y., et al., *MR angiography with an ultrasmall superparamagnetic iron oxide blood pool agent*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1997. **7**(1): p. 209-214.
6. Arlart, I.P., G.M. Bongartz, and G. Marchal, *Magnetic Resonance Angiography*. 1996, Springer: Berlin, Heidelberg, New York. p. XI - XIV; 3-22.
7. Atalay, M.K., et al., *Cardiac susceptibility artifacts arising from the heart-lung interface*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2001. **45**(2): p. 341-5.
8. Ba-Ssalamah, A., et al., *Effect of Contrast Dose and Field Strength in the Magnetic Resonance Detection of Brain Metastases*. *Investigative Radiology*, 2003. **38**(7): p. 415-22.
9. Baudendistel, K.T., J.T. Heverhagen, and M.V. Knopp, *Klinische MRT bei 3 Tesla: Aktueller Stand*. *Der Radiologe*, 2004. **44**: p. 11-18.
10. Benness, G., et al., *Hepatic Kinetics and MRI of Gadolinium-EOB-DTPA in Dogs*. *Investigative Radiology*, 1996. **31**(4): p. 211-217.
11. Berger, H., et al., *Perkutane Behandlung chirurgischer und katheterangiographischer Gefäßkomplikationen*. *Rofo*, 1995. **162**(6): p. 506-513.
12. Bernstein, M.A., et al., *High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0T: technical considerations and initial experience*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2001. **46**(5): p. 955-962.
13. Bloch, F., W.W. Hansen, and M. Packard, *The nuclear induction experiment*. *Phys Rev*, 1948. **70**: p. 474.
14. Bogdanov, A.A., et al., *A New Macromolecule as a Contrast Agent for MR Angiography: Preparation, Properties, and Angiography: Preparation, Properties, and Animal Studies*. *Radiology*, 1993. **187**(3): p. 701-706.
15. Bosmans, H. and G. Marchal, *Contrast-enhanced MR angiography*. *Der Radiologe*, 1996. **36**: p. 115-123.
16. Bottomley, P.A. and E.R. Andrew, *RF magnetic field penetration, phase shift and power dissipation in biological tissue: implications for NMR imaging*. *Phys Med Biol*, 1978. **23**(4): p. 630-43.
17. Bottomley, P.A., et al., *A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age*. *Med. Phys.*, 1984. **11**(4): p. 425-58.
18. Broome, D.R., et al., *Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. Magnetic Resonance Angiography at 3.0 Tesla: Initial Clinical Experience*. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 2001. **12**(3): p. 183-204.

20. Carr, D.H., et al., *Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumors*. Lancet, 1984. **1**: p. 484.
21. Cavagna, F.M., et al., *Gadolinium chelates with weak binding to serum proteins. A new class of high-efficiency, general purpose contrast agents for magnetic resonance imaging*. Investigative Radiology, 1997. **32**(12): p. 780-796.
22. Cavagna, F.M., et al., *Preclinical profile and clinical potential of gadocoletic acid trisodium salt (B22956/1), a new intravascular contrast medium for MRI*. Academic Radiology, 2002. **9 Suppl 2**: p. 491-494.
23. Clarke, S.E., et al., *Comparison of Two Blood Pool Contrast Agents for 0.5-T MR Angiography: Experimental Study in Rabbits*. Radiology, 2000. **214**: p. 787-794.
24. Corot, C., et al., *Comparison of Different Types of Blood Pool Agents (P792, MS325, USPIO) in a Rabbit MR Angiography-like Protocol*. Investigative Radiology, 2003. **38**(6): p. 311-319.
25. Cowper, S.E., et al., *Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients*. Lancet, 2000. **16**(356(9234)): p. 1000-1.
26. Darcy, M.D., et al., *Cardiac imaging at 4 Tesla*. Magnetic Resonance in Medicine, 2001. **45**(1): p. 176-8.
28. Frayne, R., et al., *Magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: challenges and advantages in clinical neurological imaging*. Investigative Radiology, 2003. **38**(7): p. 385-402.
29. Gibbs, F.G., et al., *Improved image quality of intracranial aneurysms: 3.0-T versus 1.5-T time-of-flight MR angiography*. American Journal of Neuroradiology, 2004. **25**(1): p. 84-7.
30. Gibbs, F.G., et al., *3.0 Tesla MR Angiography of Intracranial Aneurysms: Comparison of Time-of-Flight and Contrast-Enhanced Techniques*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2005. **21**(2): p. 97-102.
31. Haen, C.d., et al., *Gadobenate dimeglumine 0,5M solution for injection (MultiHance) pharmaceutical formulation and physicochemical properties of a new magnetic resonance imaging contrast medium*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1999. **23 Suppl 1**: p. 161-168.
32. Hagen, B., *Invasive or non invasive angiography? The role of conventional catheter angiography*. Der Radiologe, 1997. **37**: p. 493-500.
33. Hamm, B., et al., *Phase I Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Hepatobiliary MR Contrast Agent: Safety, Pharmacokinetics, and MR Imaging*. Radiology, 1995. **195**(3): p. 785-792.
34. Henderson, E., et al., *Simultaneous MRI measurement of blood flow, blood volume, and capillary permeability in mammary tumors using two different contrast agents*. Magnetic Resonance Imaging, 2000. **12**(6): p. 991-1003.
35. Herborn, C.U., et al., *Intraindividual comparison of gadopentate dimeglumine, gadobenate dimeglumine and gadobutrol for pelvic 3D magnetic resonance angiography*. Investigative Radiology, 2003. **38**(1): p. 27-33.
36. Ho, K.Y., et al., *MR angiography of the iliac and upper femoral arteries using four different inflow techniques*. American Journal of Roentgenology, 1997. **169**: p. 45-53.
37. Holland, G.A., et al., *Breath-hold ultrafast three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of the aorta and the renal and other visceral abdominal arteries*. American Journal of Roentgenology, 1996. **166**: p. 971-981.
38. Huppertz, A., et al., *Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: a multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings*. Radiology, 2004. **230**(1): p. 266-275.
39. Kellar, K.E., et al., *NC 100150 Injection, a preparation of optimized iron oxide nanoparticles for positive-contrast MR angiography*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2000. **11**(5): p. 488-498.

40. Knollmann, F.D., et al., *Evaluation of portal MR anigography using superparamagnetic iron oxide*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1997. **7**(1): p. 191-196.
41. Knopp, M.V., et al., *Contrast Agents for MRA: Future Directions*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1999. **10**: p. 314-316.
42. Köchli, V.D. and B. Marinecek, *Wie funktioniert MRI?* 2 ed. 1998: Springer Verlag. 1-4.
43. Koenig, S.H., et al., *Magnetic field dependence of solvent proton relaxation induced by Gd<sup>3+</sup> and Mn<sup>2+</sup> complexes*. Magnetic Resonance in Medicine, 1984. **1**(4): p. 496-501.
44. Koenig, S.H. and R.D. Brown, *Determinants of proton relaxation rates in tissue*. Magnetic Resonance in Medicine, 1984. **1**(4): p. 437-449.
45. König, A., *Beitrag zur Frage der Blutzuckerregulation nach intravenöser Dextrosebelastung*. Research in Experimental Medicine, 2006. **124**(2): p. 93-105.
46. Kramer, S.C., et al., *3.0 Tesla Magnetic Resonance Angiography of Endovascular Aortic Stent Grafts, Phantom Measurements in Comparison With 1.5 Tesla*. Investigative Radiology, 2004. **39**(7): p. 413-7.
47. Krautmacher, C., et al., *Brain tumors: full- and half-dose contrast-enhanced MR imaging at 3.0T compared with 1.5T - initial experience*. Radiology, 2005. **237**(3): p. 1014-9.
48. Kroft, L.J.M. and A.d. Ross, *Blood Pool Contrast Agents for Cardiovascular MR Imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1999. **10**: p. 395-403.
49. Laniado, M., et al., *First use of GdDTPA/dimeglumine in man*. Physiol Chem Phys Med NMR, 1984. **16**(2): p. 157-65.
50. Lauffer, R.B., *Principles of MR Imaging Contrast Agents*, in *Clinical Magnetic Resonance Imaging*, W.B.S. Edelman/ Hesselink, Editor. 1990: Philadelphia. p. 221-236.
51. Lauterbur, P.C., M.H. Mendonca-Dias, and A.M. Rudin, *Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnetic ions*. Frontier of Biological Energetics, ed. P.L. Dutton, L.S. Leigh, and A. Scarpaa. 1978, New York: Academic Press. 752.
52. Leiner, T., et al., *Contrast-enhanced peripheral MR angiography at 3.0 Tesla: Initial experience with a whole-body scanner in healthy volunteers*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2003. **17**: p. 609-614.
53. Leung, D.A., et al., *Breath-hold, contrast-enhanced, three-dimensional MR angiography*. Radiology, 1996. **200**: p. 569-571.
54. Leung, D.A. and J.F. Debatin, *Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature*. European Radiology, 1997. **7**: p. 981-989.
55. Mandry, D., et al., *Renal functional contrast-enhanced magnetic resonance imaging: evaluation of a new rapid-clearance blood pool agent (p792) in sprague-dawley rats*. Investigative Radiology, 2005. **40**(5): p. 295-305.
56. Marckmann, P., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: suspectet causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetiv resonance imaging*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(9): p. 2359-62.
57. Mayo-Smith, W.W., et al., *MR contrast material for vascular enhancement: value of superparamagnetic iron oxide*. American Journal of Roentgenology, 1996. **166**(1): p. 73-77.
58. Meicken, m., *Magnetische Eigenschaften von periodisch angeordneten Nanopartikeln aus Nickel*, in *angewandte Physik*. 1998, Universität Konstanz: Konstanz.

59. Michaely, H.J., et al., *The Feasibility of spatial High-Resolution Magnetic Resonance Angiography (MRA) of the Renal Arteries at 3.0 T*. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, 2005. **177**(6): p. 800-4.
60. Moser, E. and S. Trattnig, *3.0 Tesla MR Systems*. Investigative Radiology, 2003. **38**(7): p. 375-6.
61. Muhler, A., et al., *Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-directed maoThe future of contrast-enhanced magnetic resonance angiography. Are blood pool agents needed?* Investigative Radiology, 1998. **33**(9): p. 709-14.
63. Nöbauer-Huhmann, I.-M., et al., *Magnetic Resonance Imaging Contrast Enhancement of Brain Tumors at 3 Tesla versus 1.5 Tesla*. Investigative Radio (3): p. 114-9.
64. Noeske, R., et al., *Human cardiac imaging at 3 T using phased array coils*. Magnetic Resonance in Medicine, 2000. **44**(6): p. 978-82.
65. Oehler, M.C., et al., *Magnetic Susceptibility Artifacts on High-Resolution MR of the Temporal Bone*. American Journal of Neuroradiology, 1995. **16**(5): p. 1135-43.
66. Parmelee, D.J., et al., *Preclinical evaluation of the pharmacokinetics, biodistribution, and elimination of MS-325, a blood pool agent for magnetic resonance imaging*. Investigative Radiology, 1997. **32**(12): p. 741-747.
67. Pastor, C.M., et al., *Kinetics of Gadobenate Dimeglumine in Isolated Perfused Rat Liver: MR Imaging Evaluation*. Radiology, 2003. **229**(1): p. 119-125.
68. Petersen, S., et al., *European cardiovascular disease statistics 2005*. 2005.
69. Prasad, P.V., et al., *First-pass renal perfusion imaging using MS-325, an albumin-targeted MRI contrast agent*. Investigative Radiology, 1999. **34**(9): p. 566-571.
70. Prince, M., et al., *Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches*. Radiology, 1995. **197**: p. 785-792.
71. Prince, M.R., et al., *Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1993. **3**: p. 877-881.
72. Prince, M.R., *Body MR angiography with gadolinium contrast agents*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 1996. **4**: p. 11-24.
73. Reimer, P., et al., *Phase II Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA: Dose, Safety Aspects, and Pulse Sequence*. Radiology, 1996. **199**(1): p. 177-183.
74. Reimer, P., et al., *Contrast-Enhanced 3D-MRA of the Upper Abdomen With a Bolus-Injectable SPIO (SH U 555 A)*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1999. **10**: p. 65-71.
75. Reimer, P. and R. Vossenrich, *Kontrastmittel in der MRT; Substanzen, Wirkungen, Pharmakologie und Zulassung*. Der Radiologe, 2004. **44**: p. 273-283.
76. Reiser, M. and W. Semmler, *Magnetresonanztomographie*. Vol. 3. 2002, Berlin, Heidelberg, u.a.: Springer Verlag. 1-111.
77. Rinck, P.A. and R.N. Muller, *Field strength and dose dependence of contrast enhancement by gadolinium-based MR contrast agents*. European Radiology, 1999. **9**: p. 998-1004.
78. Rohrer, M., et al., *Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths*. Investigative Radiology, 2005. **40**(11): p. 715-24.
79. Ruehm, S.G., et al., *Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis*. The Lancet, 2001. **357**: p. 1086-1091.
80. Runge, V.M., *A Comparison of Two MR Hepatobiliary Gadolinium Chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1998. **22**(4): p. 643-650.
81. Schering, *Fachinformation Primovist*, Schering, Editor. 2006. p. 1-11.

82. Schima, P.R.G.S.W., *Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications*. European Radiology, 2004. **14**: p. 559-578.
83. Schmiedel, H., J. Süss, and F. Heywang, *Physik für technische Berufe*. 1968, Handwerk und Technik Dr. Felix Büchner. p. 321-322.
84. Schmiedl, U., et al., *Albumin labeled with Gd-DTPA. An intravascular contrast-enhancing agent for magnetic resonance blood pool and perfusion imaging*. Acta Radiol, 1990. **Suppl 374**: p. 99-102.
85. Schmitt, F., et al., *3 Tesla-MRT: Der Erfolg höherer Feldstärken*. Der Radiologe, 2004. **44**: p. 31-48.
86. Schoop, W., *Praktische Angiologie*. Vol. 4. Neubearb. u. erw. Aufl. 1988, Stuttgart: Thieme.
87. Schuhmann-Giampieri, G., et al., *Preclinical Evaluation of GD-EOB-DTPA as a Contrast Agent in MR Imaging of the Hepatobiliary System*. Radiology, 1992. **183**(1): p. 59-64.
88. Schuhmann-Giampieri, G., *Liver Contrast Media for Magnetic Resonance Imaging Interrelations between Pharmacokinetics and Imaging*. Investigative Radiology, 1993. **28**(8): p. 753-761.
89. Schuhmann-Giampieri, G., et al., *Contrast Agent Gd-EOB-DTPA in Relation to Contrast-Enhanced Liver Imaging in Humans*. Journal of Clinical Pharmacology, 1997. **37**(2): p. 587-596.
90. Snidow, J., et al., *Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography for aortoiliac inflow assessment plus renal artery screening in a single breath hold*. Radiology, 1996. **198**: p. 725-732.
91. Stanisiz, G.J., et al., *T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T*. Magnetic Resonance in Medicine, 2005. **54**(3): p. 507-12.
92. Stark, D.D., et al., *Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver*. Radiology, 1989. **168**(2): p. 297-301.
93. Stehling, M.K., N. Holzknacht, and G. Laub, *Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of abdominal blood vessels*. Der Radiologe, 1997. **37**(7): p. 539-46.
94. Strach, K., et al., *High-resolution myocardial perfusion at 3 T: comparison to 1,5 T in healthy volunteers*. European Radiology, 2007. **16**: p. Epub ahead of print.
95. Stuber, M., et al., *Preliminary report on in vivo coronary MRA at 3 Tesla in humans*. Magnetic Resonance in Medicine, 2002. **48**(3): p. 425-9.
96. Tanimoto, A., et al., *Evaluation of gadobenate dimeglumine in hepatocellular carcinoma: results from phase II and phase III clinical trials in Japan*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1999. **10**(3): p. 450-460.
97. Taupitz, M., S. Schmitz, and B. Hamm, *Superparamagnetic iron oxide particles: current state and future development*. Rofo, 2003. **175**(6): p. 752-765.
98. Thomsen, H.S., *Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide*. European Radiology, 2006. **16**: p. 2619-21.
99. Tombach, B., et al., *Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 versus 1.0 mol/L gadobutrol*. Radiology, 2003. **226**(3): p. 880-8.
100. Trattnig, S., *3 Tesla magnetic resonance tomography - clinical applications*. Wien Med Wochenschr. Suppl., 2002. **113**: p. 22-7.
101. Trattnig, S., et al., *Kontrastmittelanwendung auf Hochfeld-(3T-)MRT*. Der Radiologe, 2004. **44**(56-64).
102. Trattnig, S., et al., *The optimal use of contrast agents at high field MRI*. European Journal of Radiology, 2006. **16**(6): p. 1280-7.
103. Uematsu, H., et al., *Pulmonary MR angiography with contrast agent at 4 Tesla: a preliminary result*. Magnetic Resonance in Medicine, 2001. **46**(5): p. 1028-30.

104. Vogl, T.J., et al., *Contrast medium enhanced MR angiography*. *Der Radiologe*, 1994. **34**(8): p. 423-429.
105. Vogl, T.J., *MR-Angiographie und MR-Tomographie des Gefäßsystems*. 1995, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. p. 1-3.
106. Vosshenrich, R., et al., *Electrocardiograph-triggered two-dimensional time-of-flight versus optimized contrast-enhanced three-dimensional MR angiography of the peripheral arteries*. *Magnetic Resonance Imaging*, 1998. **16**: p. 887-892.
107. Wallner, B., *MR-Angiographie*. Vol. 1. 1993, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
108. Wang, S.C., et al., *Evaluation of Gd-DTPA-labeled dextran as an intravascular MR contrast agent: imaging characteristics in normal rat tissues*. *Radiology*, 1990. **175**(2): p. 483-488.
109. Wehrli, F.W., D. Shaw, and J.B. Kneeland, *Biomedical magnetic resonance imaging*. 1988, New York: VCH.
110. Weinmann, H.-J., et al., *Tissue-specific MR contrast agents*. *European Journal of Radiology*, 2002. **46**: p. 33-44.
111. Weinmann, H.J., et al., *Characteristics of gadolinium-DTPA complex: potential NMR contrast agent*. *American Journal of Roentgenology*, 1984. **142**(3): p. 619-624.
112. Weinmann, H.J., et al., *A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1991. **22**(2): p. 233-237.
113. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *How does MRI work?* Vol. 1. 2003, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
114. Weissleder, R., et al., *Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging*. *Radiology*, 1990. **175**(4): p. 489-493.
115. Wen, H., et al., *The evaluation of dielectric resonators containing H<sub>2</sub>O or D<sub>2</sub>O as RF coils for high-field MR imaging and spectroscopy*. *J Magn Reson B*, 1996. **110**(2): p. 117-23.
116. Weymeyer, C., S. Dickman, and C. Pietschmann, *Der sanfte Blick in den Körper*, in *Schering Forschungsmagazin*. 2004. p. 21-35.
117. Willinek, W.A., et al., *Time-of-flight MR angiography: Comparison of 3.0-T imaging and 1.5-T imaging - initial experience*. *Radiology*, 2003. **229**(3): p. 913-20.
118. Willinek, W.A., et al., *Sensitivity Encoding (SENSE) for High Spatial Resolution Time-of-Flight MR Angiography of the Intracranial Arteries at 3.0 T*. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2004. **176**(1): p. 21-6.
119. Yoshikawa, K., et al., *Phantom and Animal Studies of a New Hepatobiliary Agent for MR Imaging: Comparison of Gd-EOB-DTPA-DeA with GD-EOB-DTPA*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2003. **18**: p. 204-209.
120. Yoshikawa, K., et al., *Contrast-Enhanced MR Angiography in Rats With Hepatobiliary Contrast Agent*. *Magnetic Resonance Imaging*, 2004. **22**: p. 937-942.
121. Young, I.R., et al., *Enhancement of relaxation rate with paramagnetic contrast agents in NMR imaging*. *Comput Tomogr*, 1981. **5**: p. 534.
122. Zheng, J., et al., *Single-session magnetic resonance coronary angiography and myocardial perfusion imaging using the new blood pool compound B-22956 (gadocoletic acid): initial experience in a porcine model of coronary artery disease*. *Investigative Radiology*, 2005. **40**(9): p. 604-13.

## Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich meine Doktorarbeit *<Einfluss der Feldstärke auf die Magnetresonanzangiographie: Vergleich des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA mit Gd-DTPA an Kaninchen bei 1,5 und 3 Tesla>* selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe, und dass ich alle von anderen Autoren wörtlich übernommenen Stellen wie auch die sich an die Gedankengänge anderer Autoren eng anlehnenden Ausführungen meiner Arbeit besonders gekennzeichnet und die Quellen zitiert habe.

Münster, den 26. November 2009

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'N. Diehl', is centered on the page. The signature is written in a cursive style with a light blue background behind it.

(Unterschrift)

## **Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Walter Heindel, dem Direktor des Instituts für klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster, bedanken, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Ein besonderer Dank für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und die fortwährende Unterstützung und Betreuung geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Thomas Allkemper.

Meiner Kollegin und Freundin Simone Jaekel danke ich für die gute Kooperation bei der Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit.

Für die moralische Unterstützung und die Hilfe bei EDV-technischen Fragen danke ich Gert Harren und Christian Otte.

Abschließend danke ich meinen Eltern Marita und Werner Wieloch, von denen ich jederzeit große Unterstützung und liebevollen Rückhalt erfahren habe.





## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

### Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn

Dr. med. Thomas Allkemper  
Institut für Klinische Radiologie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:

Domplatz 1-3

Telefon: (0251) 411-0

Durchwahl: 2104

Telefax: 2115

Raum: 423

Auskunft erteilt:

Frau Stichling

E-Mail:

Kerstin.stichling@bezreg-muenster.nrw.de

Aktenzeichen:

50.0835.1.0 (G 34/2002)

6. Mai 2002

### **Tierschutz;**

### **Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren**

Ihr Antrag vom 12.03.2002, hier eingegangen am 25.03.2002

### **Genehmigungsbescheid**

Sehr geehrter Herr Dr. Allkemper,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der zur Zeit gültigen Fassung (BGBl. I S. 1105, 1818) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

**"Experimentelle Erprobung von Blutpool-Kontrastmitteln für die MR-Angiographie: Vergleichende Untersuchungen von extrazellulären Kontrastmitteln unterschiedlicher Konzentration, dendrimeren Blutpoolkontrastmitteln, Eisenoxidpartikeln sowie albuminbindenden Kontrastmitteln zur Vorbereitung klinischer Studien bei Magnetfeldstärken von 1,5 und 3,0 Tesla"**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr

Dipl.-Chem. Dr. med. Bernd Tombach

Institut für Klinische Radiologie

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Herr

Dr. med. Christoph Bremer

Institut für Klinische Radiologie

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

**Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300**

1/2

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de • zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

ÖPNV ab Hbf: Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz (Häuser A, B, C, H), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W), Linie 15 bis Haltestelle Insehbogen (Haus F), Linie 1 • 9 bis Haltestelle Königsweg (Haus D). Die Häuser S und T sind fußläufig 5 Min. vom Hbf in Richtung Innenstadt erreichbar.

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.05.2003**.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

**204 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.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

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 des Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

**Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.**

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Piontkowski