

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

**Einfluss der Feldstärke auf die Magnetresonanzangiographie:
Experimenteller Vergleich des superparamagnetischen Blut-
Pool-Kontrastmittels SH U 555 C mit dem extrazellulären
Kontrastmittel Gd-DTPA bei Magnetfeldstärken von
1,5 und 3,0 Tesla**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
vorgelegt von

Karen Schmitz geb. Schmidt-Ehmcke
aus Münster
2010

Gedruckt mit 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: 10.09.2010

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

ZUSAMMENFASSUNG

Einfluss der Feldstärke auf die Magnetresonanzangiographie: Experimenteller Vergleich des superparamagnetischen Blut-Pool-Kontrastmittels SH U 555 C mit dem extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA bei Magnetfeldstärken von 1,5 und 3,0 Tesla

Schmitz Karen

Zur Abschätzung des Einfluss höherer Magnetfeldstärken auf die Kontrastmittel-(KM)-gestützte Blut-Pool-Magnetresonanzangiographie (MRA) erfolgten bei Magnetfeldstärken von 1,5 und 3,0 Tesla (T) (jeweils Gyroscan Intera[®], Philips Medizinsysteme, Best, Niederlande) anhand eines Tiermodells (n=24 Tiere) Untersuchungen des Signal-zu-Rausch- (SNR) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (CNR) des bolusinjizierbaren ultrakleinen superparamagnetischer Eisenoxids (SH U 555 C, Supravist[®], Bayer Schering Pharma, Berlin) im Vergleich zu einem extrazellulären Standard-Kontrastmittel (Gd-DTPA, Magnevist[®], Bayer Schering Pharma, Berlin) zu verschiedenen Zeitpunkten nach KM-Gabe (AktENZEICHEN: 50.0835.1.0 (G34/2002) vom 16.05.2002).

Im Vergleich zu 1,5 T stieg bei 3,0 T das SNR und CNR von Gd-DTPA signifikant um den Faktor 2,2 und 2,3 50 sec nach Kontrastmittelinjektion an ($p < 0,01$). Das SNR und CNR von SH U 555 C veränderte sich dagegen nicht signifikant mit steigender Feldstärke ($p > 0,05$). Bei beiden Feldstärken war zu jedem Zeitpunkt das SNR und CNR von SH U 555 C signifikant höher als das SNR und CNR von Gd-DTPA bei 3,0 T ($p < 0,01$).

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit erstmalig nachgewiesen werden, dass die USPIO-gestützte Blut-Pool-MRA mit SH U 555 C auch bei höheren Feldstärken von 3,0 T durchführbar ist. Aufgrund dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Akquisition von USPIO-gestützten MRA-Datensätzen mit hoher räumlicher Auflösung und/oder mehreren aufeinander folgenden Untersuchungen - wie zum Beispiel bei der Untersuchung von Becken- und Beinarterien oder bei der Untersuchung von Herz- und Lungengefäßen, welche eine verlängerte Akquisitionszeit benötigen - auch bei höheren Feldstärken von 3,0 T von dem ansteigenden und verlängerten intravasalen Enhancement profitieren wird.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen und Theorie.....	5
2.1	Magnetresonanztomographen.....	5
2.2	Kontrastmittel.....	7
2.2.1	Wirkmechanismus.....	7
2.2.2	T1- und T2-Relaxation.....	8
2.2.3	Entwicklung.....	9
2.2.4	Gd-DTPA (Magnevist®).....	12
2.2.5	SH U 555 C (Supravist®).....	13
3	Material und Methode.....	14
3.1	Versuchstiere.....	14
3.2	Kontrastmittel.....	14
3.3	MR-Untersuchungstechnik.....	15
3.4	Bildanalyse.....	15
3.5	Statistische Auswertung.....	16
4	Ergebnisse.....	17
4.1	Gd-DTPA, 1,5 T versus 3,0 T.....	17
4.1.1	Einfache Dosierung.....	17
4.2	SH U 555 C, 1,5 T versus 3,0 T.....	19
4.2.1	Einfache Dosierung.....	19
4.3	Gd-DTPA versus SH U 555 C.....	21
4.3.1	1,5 T, Gd-DTPA versus SH U 555 C.....	21
4.3.2	3,0 T, Gd-DTPA versus SH U 555 C.....	23
4.3.3	1,5 T versus 3,0 T , Gd-DTPA versus SH U 555 C.....	25
5	Diskussion.....	30
5.1	Allgemeine Überlegungen.....	30

5.2 Gd-DTPA - 1,5 T versus 3,0 T	33
5.3 SH U 555 C - 1,5 T versus 3,0 T	35
5.4 SH U 555 C bei 1,5 T versus Gd-DTPA bei 3,0 T	37
5.5 Limitationen.....	38
5.6 Zusammenfassung	39
6 Literaturverzeichnis	41

Abbildungsverzeichnis

Diagramm 4.1:	Verhältnis SNR/CNR von Gd-DTPA bei 1,5 T und 3,0 T	19
Diagramm 4.2:	Verhältnis SNR/CNR von SH U 555 C 1,5 T vs. 3,0 T	21
Diagramm 4.3:	CNR von Gd-DTPA versus CNR von SH U 555 C bei 1,5 T	22
Diagramm 4.4:	CNR von SH U 555 C versus Gd-DTPA bei 3,0 T	24
Diagramm 4.5:	CNR von SH U 555 C bei 1,5 T versus Gd-DTPA bei 3,0 T	25
Bild 4.6:	Gd-DTPA (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht), 50 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation bei 1,5 T und 5 min nach Kontrastmittelapplikation bei 3,0 T	27
Bild 4.7:	SH U 555 C (40 μ mol Fe/kg Körpergewicht) bei 3,0 T 50 sec, 5 min, 10 min, 20 min und 30 min nach Kontrastmittelapplikation	28
Bild 4.8:	SH U 555 C und Gd-DTPA 50 sec nach Kontrastmittelapplikation bei 1,5 T und 3,0 T	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: SNR von Gd-DTPA.....	18
Tabelle 4.2: CNR von Gd-DTPA	18
Tabelle 4.3: CNR-Verhältnis von Gd-DTPA	18
Tabelle 4.4: SNR von SH U 555 C.....	20
Tabelle 4.5: CNR von SH U 555 C	20
Tabelle 4.6: CNR-Verhältnis von SH U 555 C	20
Tabelle 4.7: CNR-Differenz SH U 555 C versus Gd-DTPA , 1,5 T	23
Tabelle 4.8: CNR-Differenz SH U 555 C versus Gd-DTPA 3,0 T	24
Tabelle 4.9: CNR-Differenz SH U 555 C 1,5 T versus Gd-DTPA 3,0 T.....	26
Tabelle 5.1: Relaxivitäten von Gd-DTPA bei 1,5 T und 3,0 T.....	35
Tabelle 5.2: Relaxivitäten von SH U 555 C bei 1,5 T und 3,0 T.....	37

1 Einleitung

Felix Bloch und Edward Purcell entdeckten unabhängig voneinander 1946 das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance, NMR). Sie konnten nachweisen, dass bestimmte Atomkerne, wie z.B. Wasserstoffprotonen, im Einflussbereich eines äußeren Magnetfeldes in der Lage sind, hochfrequente Radiowellen zu absorbieren, vorausgesetzt, dass die Frequenz der eingestrahlten Hochfrequenz (HF)-Pulse mit der Präzessionsfrequenz der Atomkerne (Larmorfrequenz) übereinstimmt.

1973 gelang es Paul C. Lauterbur diese Resonanzmessungen örtlich aufzulösen und die NMR-Signale zur Anfertigung überlagerungsfreier Schnittbilder zu nutzen. Dieses Verfahren wurde von Lauterbur zunächst als „Zeugmatographie“ und später als „Magnetresonanztomographie“ (MRT) bezeichnet.

In den 70er Jahren (1975-1977) hatten Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield die entscheidenden Ideen für die Rekonstruktion orts aufgelöster Bilder, wodurch komplette Bildsequenzen entstanden.

Mit der Weiterentwicklung der Bildgebungssequenzen, d.h. Folge von Anregungsimpulsen und Ausleseverfahren der angeregten, signalgebenden Protonen, konnte die Aufnahmezeit verkürzt und der klinische Anwendungsbereich der MRT erweitert werden.

Zur Verbesserung von Bildauflösung, Kontrast und Aufnahmegeschwindigkeit wurde die Feldstärke (gemessen in Tesla (T)) der klinisch genutzten Ganzkörpertomographen ständig weiter gesteigert, da höhere Magnetfeldstärken eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und damit eine höhere Signalintensität ermöglichen (4, 16, 17).

1985 wurde mit Hilfe spezieller MRT-Sequenzen zur Darstellung von Blutgefäßen, der sogenannten „Magnetresonanztomographie“ (MRA), erstmals Gefäße dargestellt (18, 62). Es wurden zunächst Sequenzen eingesetzt, bei denen das strömende Blut deutlich mehr Signal als das umgebende Gewebe aufweist. Diese so genannten „Time-of-Flight-Angiographien“ (TOF-MRA) beruhen auf dem Einstrom ungesättigter Spins in ein zuvor abgesättigtes Untersuchungsvolumen. Das einströmende, vollständig relaxierte Blut

wird gegenüber dem umgebenden, gesättigten Gewebe daher mit höherer Signalintensität dargestellt (sog. „Inflow effect“) (16, 40).

Die „Phasenkontrastangiographie“ hingegen beruht auf flussabhängigen Phasenunterschieden, welche entstehen, wenn sich angeregte Spins entlang von Magnetfeldgradienten bewegen (16, 40, 50). Beide Untersuchungstechniken erlauben eine Gefäßdarstellung ohne Applikation von Kontrastmitteln (KM).

Bei dieser „nativen“ MRA kann es jedoch zu einer Fehlinterpretation von Gefäßpathologien, insbesondere bei turbulentem (Gefäßstenosen oder arteriosklerotische Veränderungen) oder verlangsamtem Blutfluss (Aneurysmata, Herzinsuffizienz) sowie stark geschlängelten Gefäßverläufen (Tumorgefäße) kommen (20, 75).

Prince et al. beschrieben daher 1994 ein alternatives, Kontrastmittel-gestütztes MRA-Verfahren. Hierbei wird die intravenöse Applikation von Kontrastmittel mit der MR-angiographischen Bildakquisition synchronisiert, um so eine Verkürzung der T1-Zeit des fließenden Blutes zu bewirken. Im Vergleich zur TOF-MRA können Sättigungsartefakte so weitgehend vermieden und bei gleichzeitiger Verkürzung der Aufnahmezeit ein größeres Untersuchungsfeld sowie bewegungsabhängige Regionen, wie z.B. die Aorta abdominalis, untersucht werden (56).

Bei der Entwicklung von Kontrastmitteln für die MRA sind zwei Aspekte von Bedeutung: die Substanz muss neben einer ausreichenden Verträglichkeit in ausreichendem Maß in das Zielgewebe bzw. in die Gefäße gelangen und sollte zu einer entsprechenden Signalbeeinflussung führen.

1988 wurde das erste Patent für ein Gadolinium-haltiges MRT-Kontrastmittel (Gadolinium (Gd)-DTPA (Magnevist[®]) von der damaligen Schering AG in Berlin hinterlegt, welches Ende der 80er Jahre als weltweit erstes MRT-Kontrastmittel im Handel verfügbar war. Gd-DTPA führt zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten von Wasserstoffprotonen mit einer resultierenden Signalintensitätszunahme auf sog. „T1-gewichteten“ Aufnahmen. Durch die Zunahme der intravasalen Signalintensität wird der Gefäßkontrast der abgebildeten Gefäße gegenüber dem Hintergrundgewebe deutlich gesteigert. Zur Realisierung der KM-gestützten Bildgebung injizierten Prince et al. das Kontrastmittel im Bolus, um eine optimale Darstellung arterieller Gefäße zu erzielen (arterielle Phase, entspricht dem sog. „First-pass“ der Kontrastierungsphasen) bei gleichzeitigem Atemstillstand um Bewegungsartefakte weitgehend zu unterdrücken (56).

Die KM-gestützte MRA ermöglicht seither eine neue Form der nicht-invasiven Gefäßdarstellung, mit dem Ziel, eine bessere Auflösung und Artefaktfreiheit zu erreichen und so ein Alternativverfahren zur Digitalen-Subtraktions-Angiographie (DSA) zu entwickeln. Durch kontinuierliche technische Weiterentwicklung der MRT und die Entwicklung neuer Kontrastmittel-Klassen konnte die Bildqualität der MRA in den letzten Jahren immer weiter gesteigert werden.

Daher wurden neben den seit 1988 zugelassenen extrazellulären Gd-Chelaten in den letzten Jahren so genannte Blutpool-Kontrastmittel entwickelt, welche sich durch eine verlängerte intravasale Verweildauer im Blut auszeichnen. Ein vorzeitiger Kontrastverlust der Gefäße durch Signalsteigerung des Umgebungsgewebes aufgrund des Übertritts des Kontrastmittels in das Interstitium kann somit über einen längeren Zeitraum verhindert werden (1, 7, 21, 33, 46, 47, 79, 87, 88, 91).

Unter den verschiedenen Designs von Blutpool-Kontrastmitteln stellten sich die eisenhaltigen Kontrastmittel für die KM-gestützte MRA als besonders geeignet heraus. Die Substanzgruppe der superparamagnetischen Eisenoxidpartikel-Suspensionen lässt sich anhand der Partikelgröße in sogenannte SPIO (Superparamagnetic Particles of Iron Oxide) mit vergleichsweise großen Partikeldurchmessern (ca. 50-150 nm) und in USPIO (Ultrasmall SPIO) mit kleinen Partikeldurchmessern (< 50 nm) unterteilen. Beide führen zu einer Reduktion der T1- und T2-Relaxationszeit ihres umgebenden Mediums (17).

Anhand von Tiermodellen wurde die Verwendung von eisenoxidhaltigen Kontrastmittel für die KM-gestützte MRA zunächst bei einer Feldstärke von 0,5 Tesla getestet (14). Anschließend wurden insbesondere die Möglichkeiten einer hochauflösenden und daher zeitintensiveren Bildgebung während des sog. KM-Äquilibrium untersucht. Es stellte sich heraus, dass eisenoxidhaltige Blutpool-KM bei gleicher Dosierung im Vergleich zu Gd-DTPA eine deutlich verbesserte angiographische Bildqualität erzielen (3).

In weiteren Studien wurden eisenoxidhaltigen Blutpoolkontrastmittel unterschiedlicher Partikelgrößen miteinander verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl die Bluthalbwertszeit (und damit der Blutpool-Effekt) als auch die Relaxivitätseigenschaften mit abnehmender Partikelgröße der Eisenoxide proportional zunehmen, wodurch kleinere Eisenoxide in der Lage sind über einen längeren Zeitraum ein höheres intravasales Signal zur Verfügung zu stellen (3).

Durch eine deutliche Verkürzung der verwendeten Echozeiten konnte die anfänglich vermutete Beeinträchtigung der Bildqualität USPIO-gestützter MRA-Datensätze durch T2/T2*-Effekte vermieden werden (3).

Seit März 2002 steht dem Institut für Klinische Radiologie ein MR-Tomograph mit einer Hauptmagnetfeldstärke von 3,0 Tesla zur Verfügung. Vorläufige Ergebnisse im Bereich der TOF-MRA bei dieser Feldstärke berichten von einer deutlichen Steigerung der maximal erreichbaren Ortsauflösung mit einer signifikanten Verbesserung der Detektion von Aneurysmata im Bereich der hirnversorgenden Arterien (8, 11). Andere Studien belegen ebenfalls, dass bei 3,0 Tesla durchgeführte KM-gestützte MR-Angiographien in der Lage sind, im Vergleich zur Bildgebung bei 1,5 T eine deutlich verbesserte Bildqualität zu erzielen (37, 43).

Ausgehend von diesen Überlegungen sollte deshalb in der vorliegenden Arbeit anhand eines Tiermodells untersucht werden, ob dass bei 3,0 T theoretisch im Vergleich zu 1,5 T doppelt so hohe SNR sich in Kombination mit einer weiteren Verkürzung der Echozeiten positiv auf die USPIO-gestützte MRA mit Hilfe von SH U 555 C auswirkt und ob angesichts der mit steigender Feldstärke zunehmenden Suszeptibilitätsartefakte die KM-gestützte MRA mit ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxide überhaupt noch sinnvoll durchführbar ist.

2 Grundlagen und Theorie

2.1 Magnetresonanztomographen

Die grundlegenden Komponenten eines MR-Tomographen sind das Hauptmagnetfeld, die Gradienten, das Hochfrequenzsystem und der Steuerrechner.

Die Gradientenspulen, ein- und ausschaltbare Zusatzmagnetfelder, werden für die Schichtwahl und die Ortskodierung gebraucht. So wird eine Zuordnung der empfangenen MR-Signale zu einem Raumpunkt möglich.

Das Hochfrequenzsystem besteht aus einer im Tomographen eingebauten Sendespule und einer zusätzlichen Empfangsspule, die das MR-Signal empfängt. Verschiedene Computersysteme steuern die Gradienten, die Sende- und Empfangsspule (Steuerrechner), berechnen nach der Datenakquisition die MR-Bilder (Bild-Rechner) und koordinieren die gesamte Steuerung der Bildverwaltung der Anlage (Hauptcomputer).

Die Spulenwicklung des Magneten wird heutzutage aus supraleitendem Material hergestellt. Anfangs arbeitete man noch mit resistiven Magneten und Permanentmagneten. Resistive Magnete sind Elektromagnete, durch die ständig ein großer Strom fließt. Sie sind daher von einer permanenten und hochstabilen Stromzufuhr abhängig. Die maximal erreichbare Feldstärke dieser Magnetklasse liegt bei ca. 0,3 T.

Permanentmagnete erzeugen ihr Feld dagegen ohne externe Stromzufuhr, da sie aus dauerhaft magnetischen Materialien bestehen. Sie können eine Feldstärke von bis zu 0,5 T erreichen, besitzen aber ein sehr hohes Eigengewicht und sind zusätzlich auf eine konstante Temperatur angewiesen, da sie bei einem Überschreiten der Curie-Temperatur (die Temperatur, ab der die ferromagnetische bzw. ferroelektrische Ordnung verschwindet) ihr magnetisches Moment verlieren und damit entmagnetisiert werden.

Die heute gebräuchlichen supraleitenden Magnete bestehen aus einer elektrischen Spule, die von flüssigem Helium umgeben ist und so bis nahe an den absoluten Nullpunkt abgekühlt werden kann. Die Spulenwicklungen werden aus supraleitendem Leitermaterial, meist Legierungen aus Niobiumtitan (NbTi) hergestellt.

Supraleiter zeichnen sich dadurch aus, dass sie in der Nähe des absoluten Nullpunktes keinen messbaren ohmschen Widerstand mehr besitzen; ein einmal eingespeister Strom kann daher ständig fließen, wodurch das resultierende Magnetfeld dauerhaft bestehen bleibt.

Das zur Kühlung verwendete Helium, von dem ein geringer Anteil permanent verdampft und so aus dem System entweicht, konnte bei supraleitenden Magneten der ersten Generationen nicht zurückgewonnen werden und musste daher ständig durch zusätzliches, flüssiges Helium erneuert werden.

Da flüssiges Helium aufgrund seiner niedrigen Temperatur passiv abgeschirmt werden muss und zudem sehr teuer ist, war die max. Magnetfeldstärke zunächst auf bis ca. 2,0 T begrenzt. Durch die spätere Entwicklung von technischen Möglichkeiten zur Heliumrückgewinnung konnte einerseits Helium eingespart und andererseits der Bau höherer Magnetfeldstärken von bis zu 3,0 T für die klinische Ganzkörper-MRT verwirklicht werden.

Die Hardware der MR-Tomographen wurde durch Leistungssteigerung der Gradientensysteme sowie ein verbessertes Design der Sende- und Empfangsspulen weiterentwickelt und für die gebräuchlichen Hauptmagnetfeldstärken zwischen 1,0-1,5 T optimiert. Dies ermöglicht neben einer Steigerung der Bildauflösung den Einsatz immer schnellerer Bildgebungstechniken.

Eine Steigerung der räumlichen und zeitlichen Auflösung der MRT wird jedoch durch die bei einer bestimmten Feldstärke maximal zur Verfügung stehenden Signalstärke begrenzt, welche direkt von der Stärke des verwendeten Hauptmagnetfeldes abhängig ist (16). Eine weitere Steigerung der Hauptmagnetfeldstärke für die Verwendung im Rahmen der klinischen Ganzkörper-MRT stand daher in den letzten Jahren im Vordergrund des Interesses der technischen Entwicklung.

Seit März 2002 steht dem Institut für Klinische Radiologie des Uniklinikums Münster ein Ganzkörper-MR-Tomograph mit einer Hauptmagnetfeldstärke von 3,0 T zur Verfügung.

2.2 Kontrastmittel

2.2.1 Wirkmechanismus

MRT-Bildkontraste werden durch Faktoren beeinflusst, welche man im wesentlichen in zwei Hauptgruppen unterteilen kann: intrinsische und extrinsische Faktoren.

Zu den intrinsischen Faktoren zählen gewebespezifische Parameter, wie Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1-Zeit), Spin-Spin-Relaxationszeit (T2-Zeit), Protonendichte, chemische Verschiebung, Temperatur, Diffusion und Perfusion, Flussgeschwindigkeit, usw. Extrinsische Faktoren sind gerätespezifische Parameter, wie Feldstärke, Gradienten, eingesetzte Sequenzen usw.

Einen weiteren extrinsischen Parameter stellen zusätzlich eingesetzte MR-Kontrastmittel dar (4, 17). Für die MR-Kontrastmittel (MR-KM) spielt die magnetische Suszeptibilität eine entscheidende Rolle. Sie beschreibt die Magnetisierbarkeit einer Substanz in einem Magnetfeld mit den Unterformen Diamagnetismus, Paramagnetismus, Superparamagnetismus und Ferromagnetismus.

Ferromagnetische Substanzen charakterisieren sich dadurch, dass sie eine permanente Magnetisierung aufweisen. Dies ist das Resultat der Ausrichtung von magnetischen Dipolen, hervorgerufen durch den Eigendrehimpuls (Spin) ungepaarter Elektronen.

Diamagnetische Substanzen weisen eine paarweise Besetzung der Elektronen-Orbitale (Orbital (Elektronenwolke) = Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Elektrons) ihrer Moleküle auf, mit entgegengesetzter Spinorientierung, welche deshalb nicht zu einem resultierenden sog. „Netto-Elektronenspin“ führt. Sie können - im Gegensatz zu den paramagnetischen Substanzen - benachbarte Protonen nicht beeinflussen und sind daher als Kontrastmittel nicht geeignet.

Bei paramagnetischen Substanzen befinden sich jeweils ungepaarte Elektronen in einem separaten Elektronenorbital. Sie addieren sich als parallele Spins zu einem Netto-Elektronenspin und können so ein magnetisches Moment erzeugen, welches die Relaxationszeit von unmittelbar benachbarten Protonen beeinflussen kann.

Je mehr ungepaarte Elektronen vorhanden sind, desto stärker sind sie in der Lage, die Relaxationszeit zu verändern.

Typische Vertreter paramagnetischer Substanzen sind Metallionen der Übergangsmetalle (Kupfer, Nickel, Chrom, Eisen und Mangan) mit inkomplett besetzten d-Orbitalen

(maximal 5 ungepaarte Elektronen) und die so genannten „seltene Erden“, die Lanthaniden, wie z.B. Gadolinium, mit inkomplett besetzten f-Orbitalen (maximal 7 ungepaarte Elektronen). Dabei hat jedes Elektron ein paramagnetisches Moment, das etwa 1000-mal stärker ist als das eines Protons. Dies erklärt den starken paramagnetischen Effekt von Gadolinium. Paramagnetische Verbindungen können die Relaxationszeiten nur verkürzen, nicht aber verlängern.

Superparamagnetische Substanzen zeichnen sich durch ihre ausgeprägten paramagnetischen Eigenschaften aus, die sich durch die Anordnung der paramagnetischen Ionen in einem Kristallgitter ergeben. Hierbei kann es zu einer Verstärkung des magnetischen Moments um den Faktor 10-1000 kommen. Die parallele Orientierung der Spins ist nach Entfernen des Magnetfeldes komplett reversibel, weshalb keine Nettomagnetisierung resultiert.

Als superparamagnetische Kontrastmittel werden Eisenoxydpartikel mit unterschiedlicher Partikelgröße eingesetzt. Diese Substanzen müssen zur Gewährleistung einer guten Verträglichkeit und Löslichkeit stabilisiert werden. Dieser Vorgang wird als „coating“ oder Ummantelung bezeichnet. Man verwendet hierfür unter anderem Carboxy-Dextrane oder stärkehaltige Substanzen (38, 42, 53, 68, 69, 86, 92).

2.2.2 T1- und T2-Relaxation

Sowohl paramagnetische als auch superparamagnetische Kontrastmittel verkürzen die T1- und T2-Relaxationszeit ihres umgebenden Mediums bzw. führen zu einer Zunahme der T1- und T2-Relaxationsrate (Relaxationsrate = $1/\text{Relaxationszeit}$).

Als Maß für die Verkürzung der Relaxationszeiten einer bestimmten Substanz wird die Relaxivität (T1-Relaxivität bzw. T2-Relaxivität) mit der Einheit $l/(\text{mol}\cdot\text{s})$ oder auch $\text{mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ verwendet.

In geringen Konzentrationen führen paramagnetische Substanzen zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit, wodurch angeregte Spins ihre Energie rascher abgeben und schneller relaxieren, als dies ohne Kontrastmittel geschehen würde.

Aus der beschleunigten Relaxation resultiert eine Signalintensitätszunahme des Gewebes in T1-gewichteten Sequenzen. Daher werden paramagnetische Kontrastmittel auch als positive oder T1-Kontrastmittel bezeichnet.

Mit zunehmender Konzentration überwiegt jedoch die gleichzeitig vorhandene Verkürzung der T2-Relaxationszeit mit einer resultierenden Signalintensitätsabnahme.

Wenn die beschriebene T2-Verkürzung dominiert, können insbesondere superparamagnetische oder ferromagnetische Kontrastmittel ausgeprägte lokale Feldinhomogenitäten (T2*-Effekte) mit einem starken Signalverlust des Gewebes verursachen. Sie werden daher auch als T2/T2*- oder negative Kontrastmittel bezeichnet. Diese Effekte sind am besten mit Hilfe T2/T2*-gewichteter Sequenzen darstellbar.

Für sehr geringe Konzentrationen von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln, welche zunächst nur als negative Kontrastmittel zur Verkürzung der T2-Relaxation verwendet wurden, war zwar die ebenfalls stark T1-verkürzende Wirkung (hohe T1-Relaxivität) dieser Substanzen theoretisch bekannt, sie war jedoch aufgrund messtechnischer Limitationen, welche sehr kurze Echozeiten zur weitgehenden Vermeidung von T2*-Effekten erfordern, zunächst nicht möglich. Mit zunehmend leistungsfähigeren Gradientensystemen konnten die Echozeiten jedoch so weit verkürzt werden, dass der T1-verkürzende Effekt dieser Substanzen für die MRT-Bildgebung genutzt werden kann (3).

2.2.3 Entwicklung

Kontrastmittel werden routinemäßig in der MRT intravenös appliziert, wobei Gd-Chelate die größte Gruppe der MR-Kontrastmittel darstellen.

Aufgrund seiner 7 ungepaarten Elektronen ist das Gadolinium-(Gd)-Kation eine sehr starke Substanz aus der Gruppe der Lanthanide. Solche Schwermetalle sind wegen ihrer toxischen Eigenschaften in freier Form nicht anwendbar. Als ungebundene Gd-Kationen wirken sie kalziumantagonistisch und reichern sich in Leber und Milz an, wo sie Störungen in der Blutgerinnung und der Hämatopoese hervorrufen können. Mit einem Liganden zu einem Komplex gebunden, haben sich jedoch in verschiedenen chemischen Formulierungen bewährt.

Aktuell existieren vier verschiedene, für die klinische Anwendung zugelassene Kontrastmittel-Substanzklassen: niedermolekulare, 0,5 M Gd-Chelate (Gd-DTPA, Diethyltriaminopentaacetat, z.B. Magnevist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen), höher konzentrierte, 1,0 M Gd-Chelate (Gadobutrol, z.B. Gadovist[®], Bayer Schering Pharma,

Leverkusen), superparamagnetische Eisenoxidpartikel (USPIO/SPIO, z.B. Resovist[®]/Supravist[®], beide Bayer Schering Pharma, Leverkusen) und hepatobiliäre Kontrastmittel (Gd-EOB, z.B. Primovist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen).

Die niedermolekularen und hydrophilen Gd-Chelate binden nicht an Plasmaproteine und treten daher nach intravenöser Applikation während der ersten Boluspassage (sog. „First Pass“) sehr rasch in den extrazellulären Raum, das sog. Interstitium, über. Man bezeichnet sie daher als „extrazelluläre Kontrastmittel“. Nach rascher Einstellung eines Equilibriums in beiden Kompartimenten (intravaskuläres und interstitielles Kompartiment) werden sie über die Nieren durch glomeruläre Filtration ausgeschieden.

Gd-DTPA als klassischer Vertreter der niedermolekularen Gd-Chelate führt durch eine Verminderung der T1-Zeit von Wasserstoffprotonen zu einem Anstieg der Signalintensität in T1-gewichteten Bildern. Dies spielt besonders für die Anwendung in der MR-Angiographie eine Rolle (56, 85). In nur sehr geringer Konzentration (< 0,0 mmol/l) kann die T1-Relaxationszeit von Blut vorübergehend von etwa 1000 ms auf 30-100 ms verkürzt werden. Bei hohen Konzentrationen dominiert hingegen die Verkürzung der T2-Relaxationszeit, welche somit zu einem Signalverlust, auch auf T1-gewichteten Aufnahmen, führt. Durch den schnellen Übertritt des Kontrastmittels in das Interstitium kommt es frühzeitig zu einer Signalanhebung des Gefäßhintergrundes und somit zu einer Kontrastverschlechterung.

Um diese Effekte zu vermeiden, wurden sog. „Blut-Pool“-Kontrastmittel, wie zum Beispiel Gd-DTPA-Polylysin, Gd-DTPA-Albumin, Gd-DTPA-Dextran, MPEG-PL-Gd-DTPA entwickelt, welche eine deutlich verlängerte intravasale Verweildauer aufweisen. Durch chemische Modifikation der Liganden, z.B. durch aromatische Seitenketten, weisen einige dieser extrazellulären Kontrastmittel eine temporäre Bindung an Plasmaproteine auf. Aufgrund toxikologischer Probleme (Unverträglichkeitsreaktionen, toxische Spaltprodukte) können diese Substanzen beim Menschen jedoch nicht eingesetzt werden (20, 85).

Daher wurden weitere polymere MR-Kontrastmittel mit einer besseren Verträglichkeit entwickelt (93). So entstand eine weitere neue Substanzklasse durch die Modifikation der herkömmlichen Chelate (DTPA) mit einer resultierenden, temporären Albuminbindung im Blut (23, 34, 41.).

Parallel wurden erstmals im Jahr 1986 entsprechend markierte SPIO als immunospezifische Kontrastmittel für die MRT verwendet. Man nutzte zunächst die Eigenschaft von Zellen des Mononukleären Phagozytierenden Systems (MPS), welches unspezifisch Partikel aus der Blutbahn aufnehmen. Dies führte zur Entdeckung von SPIO als intravenös applizierbares MRT-Kontrastmittel für die Organe des MPS (24,69).

SPIO) wurden daher primär zur Bildgebung der Leber und Milz als sog. negatives oder T2-Kontrastmittel eingesetzt.

Seit dieser Entdeckung sind SPIO in vielfältiger Weise weiterentwickelt worden. Sie werden in der Diagnostik von Tumoren der Leber und Milz, der Lymphknoten und in MR-Untersuchungen des Knochenmarks eingesetzt. Mittlerweile beschränkt sich der Anwendungsbereich von SPIO nicht nur auf die Organe des MPS, sondern verschiedene Varianten dieser Partikel werden als Kontrastmittel in der Gefäßdiagnostik genutzt.

SPIO wurde zunächst als Überbegriff für alle eisenhaltigen Kontrastmittel eingesetzt, welche zu Beginn der Entwicklung ein Gemisch unterschiedlicher großer Eisenoxidpartikel enthielt. Der mittlere hydrodynamische Durchmesser lag bei 65 nm. Ausgehend von diesen Substanzen wurden im Rahmen der Entwicklung der SPIO Untergruppen mit verschiedener Partikelgröße hergestellt.

Grundlage sind sehr kleine Eisenoxidkristalle mit einer sogenannten inversen Spinell-Struktur mit einem Durchmesser von wenigen nm (86). Für die intravenöse Injektion müssen die Partikel mit einer Umhüllung versehen werden. Als Hüllmaterialien werden Polymere wie Dextran (69 Carboxydextran (42), Albumin (92), Stärke (38), Polyethylenglycol (68) oder eine liposomale Umhüllung (53) verwendet.

Bilden zahlreiche Eisenoxidkristalle zusammen mit dem Hüllmaterial ein Konglomerat, so entstehen größere Partikel mit bis zu mehreren 100 nm Durchmesser, sogenannte polykristalline Partikel.

Bei sehr kleinen Partikeln sind einzelne Kristalle separat mit dem Hüllmaterial beschichtet. Die Aufnahme der Eisenoxydpartikel und ihre Eliminierung aus dem Körper hängen dabei von der Größe der Partikel ab.

Phagozytose der Partikel erfolgt dabei für größere Partikel in der Regel schneller und vollständiger als für kleinere Partikel (24, 69, 77).

Große Eisenoxydpartikel (> 50nm), die durch eine Dextran- bzw. Carboxydextranhülle stabilisiert werden, gelangen durch das retikuloendotheliale System (RES) über

Kupffer-Sternzellen in die Leber und Milz und werden dort phagozytiert und abgebaut. Die phagozytierten eisenhaltigen Kontrastmittel führen durch die im Rahmen der Phagozytose entstandene Kompartimentierung zu einer Störung des lokalen Magnetfeldes mit Ausbildung von Magnetfeldgradienten, welche zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten führen.

Die für die MRT von Leber und Milz zugelassenen Substanzen sind momentan Endorem[®] (Guerbet, Paris) mit einer Partikelgröße von 80-150nm (seit 1994) und Resovist[®] mit einer Partikelgröße von 50-100nm (seit 2002). Bei diesen, großen SPIO-Partikeln dominieren bei steigenden Dosierungen T2/T2*-Effekte in Form von Signalvermindierungen (3).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Biodistribution, also die Phagozytose durch Zellen des RES und die Umverteilung vom intravasalen in den extravasalen Raum, vom hydrodynamischen Durchmesser der Eisenoxide und von ihrer Ummantelung (Coating) abhängen (19, 27, 29, 31, 45, 48, 55, 59, 87, 88, 90).

Durch neuere Trennverfahren konnten Subfraktionen mit kleineren Eisenoxidpartikeln hergestellt werden, die sog. USPIO.

Die sehr kleinen Eisenoxydpartikel (< 30 nm) haben ein geringes T2/T1-Verhältnis und daher einen deutlich verbesserten T1-Effekt. Da größere Eisenoxidpartikel von Zellen des RES besser aufgenommen werden als kleinere, werden USPIO auf Grund ihres sehr kleinen hydrodynamischen Durchmessers langsamer vom RES aufgenommen. Bei einer verlängerten Blut-Halbwertszeit von ca. 120 min bis 24 h ergibt sich ein länger andauernder Signalanstieg in T1-gewichteten Aufnahmen, der sog. „Blutpool-Effekt“ (56).

2.2.4 Gd-DTPA (Magnevist[®])

Gd-DTPA (Magnevist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen) ist ein paramagnetisches, extrazelluläres Kontrastmittel. Als paramagnetisches Ion enthält es Gd³⁺, das mit dem DTPA-Derivat einen unter physiologischen Bedingungen äußerst stabilen Chelatkomplex bildet und im Plasma nur in äußerst geringen Mengen freigesetzt wird. Es hat ein Molekulargewicht von 500 Dalton. 1988 wurde es als erstes Kontrastmittel für die MRT eingeführt.

Die r_2/r_1 -Relaxivität von Gd-DTPA beträgt $3,7/4,1 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei einer Feldstärke von 1,5 T und $4,6/3,7 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei einer Feldstärke von 3,0 T (jeweils in Plasma gemessen bei einer Temperatur von 37°C) (65).

2.2.5 SH U 555 C (Supravist[®])

SH U 555 C (Supravist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen) gehört in die Gruppe der eisenhaltigen, ultrakleinen-superparamagnetischen Kontrastmittel (USPIO).

SH U 555 C ist ein Blutpool-Kontrastmittel mit einer mittleren Größe des Eisenoxidpartikel-Kerns von ca. 3 – 5 nm. Um eine für die intravenöse Injektion geeignete Präparation zu erhalten, sind sie mit Carboxydextranen beschichtet mit einem resultierenden mittleren hydrodynamischen Durchmesser von 21 nm. Es entstand aus einer molekularen Unterfraktion von Ferucarbotran (Resovist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen).

SH U 555 C weist als positives Kontrastmittel eine hohe T_1 -Relaxivität auf. Der zu erwartende sehr starke T_2^* -Effekt, der zu einem Signalverlust führen würde, wird durch die ultrakleinen Eisenoxidpartikel reduziert.

SH U 555 C weist eine r_2/r_1 -Relaxivität von $38,0/10,7 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei einer Feldstärke von 1,5 T und $95,0/5,6 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei einer Feldstärke von 3,0 T auf (jeweils in Plasma gemessen bei einer Temperatur von 37°C) (65).

3 Material und Methode

3.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden 24 weibliche Kaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 3 - 4 kg untersucht (New Zealand White Rabbit, Kaninchenzucht Charles River, Sulzfeld). Sämtliche Tierversuche waren zuvor von der Bezirksregierung Münster genehmigt worden. Die Versorgung, Haltung und Vorbereitung der Kaninchen erfolgte in der zentralen tierexperimentellen Forschungseinrichtung der Universitätsklinik Münster unter gleichbleibenden Bedingungen in Einzelkäfigen. Wasser und Nahrung wurden den Tieren in immer gleicher Zusammensetzung ad libitum zur Verfügung gestellt.

Pro Versuchreihe einer Kontrastmitteldosierung wurden sechs unterschiedliche Versuchstiere eingesetzt, wobei für eine Untersuchung 45 min benötigt wurden.

Die Anästhesie erfolgte durch intramuskuläre Injektion eines Gemisches von 2,5 mg/kg Xylazin (Medistar, Holzwickede) und 50 mg/kg Ketamin (Sanofi-CHEVA, Düsseldorf). In Narkose erfolgte die Anlage einer 24-Gauge-Verweilkanüle (Braun, Melsungen) in eine der Ohrvenen, über die das zu testende Kontrastmittel injiziert wurde.

Zur Anfertigung der MRT-Aufnahmen wurden die Tiere auf dem Rücken liegend in einer MRT-Kopfspule gelagert und leicht fixiert.

Die Versuchstiere wurden nach der Untersuchung nicht getötet.

3.2 Kontrastmittel

Die beiden zu testenden Kontrastmittel (Gd-DTPA und SH U 555 C) wurden jeweils manuell als Bolus verabreicht, wobei sie zunächst vorübergehend in der venösen Zuleitung zur Ohrvene platziert und nach Aufnahme der nativen Bilder mit reproduzierbarer und gleichbleibender Geschwindigkeit injiziert wurden. Unmittelbar danach wurde der Zugangsweg mit 5 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung gespült.

SH U 555 C wurde in einer Dosierung von 40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ Körpergewicht verabreicht, welche in Vorversuchen ermittelt worden war (3). Die Dosierung von Gd-DTPA betrug 0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht.

Jeweils sechs Kaninchen wurden pro Kontrastmittel und KM-Dosierung jeweils bei einer Feldstärke von 1,5 T und 3,0 T untersucht (n=24 insgesamt).

3.3 MR-Untersuchungstechnik

Die Untersuchungen wurden im Institut für klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster durchgeführt.

Die MRA-Aufnahmen wurden mit Hilfe eines 1,5 und 3,0 T MR-Ganzkörpertomographen (Gyrosan Intera[®], Philips Medizinsysteme, Eindhoven, Niederlande) mittels einer 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) akquiriert. Zur Unterdrückung von Darmbewegungen wurde vor dem eigentlich zu untersuchenden Volumen ein Sättigungspuls mit einer Breite von 80 mm platziert.

Bei beiden Feldstärken wurden möglichst vergleichbare Parameter verwendet (1,5 T: TR/TE/ α : 5,5 ms/1,7 ms/40°; 3,0 T: TR/TE/ α : 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. Dies resultierte in Bandbreiten von 217,1 Hz/Pixel bei 1,5 T und 434,3 Hz/Pixel bei 3,0 T (37).

Bei beiden Feldstärken wurden 36 Schichten in einer Akquisitionszeit von 25 Sekunden jeweils nativ, 50 s sowie 5, 10, 20 und 30 min nach Kontrastmittel-Gabe akquiriert.

3.4 Bildanalyse

Für die quantitative Bildanalyse wurden die Signalintensitäten (SI) der Aorta abdominalis, des Psoasmuskels sowie die Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschens in der Luft außerhalb des Tierkörpers gemessen.

In der Aorta abdominalis wurden sechs Messareale ($n=6$), sogenannte „region of interest“ (ROI), beginnend unterhalb der Abgänge der Vv. renales bis oberhalb der Aortenbifurkation platziert und die SI innerhalb der ROIs bestimmt. Der Mittelwert dieser Werte wurde als SI der Aorta abdominalis bestimmt. Um Partialvolumeneffekte zu vermeiden, betrug die Größe einer ROI jeweils ca. $2/3$ des maximalen Gefäßdurchmessers (FWHM).

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) wurden mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$\text{SNR} (t) = \frac{\text{SI}_{\text{Aorta}} (t)}{\text{SD}_{\text{Hintergrundrauschen}} (t)}$$

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

SNR (t) und CNR (t) bezeichnen das SNR und CNR zum Zeitpunkt t nach der Kontrastmittelinjektion, $\text{SI}_{\text{Aorta}} (t)$ bezeichnet die Hauptsignalintensität der Aorta abdominalis, $\text{SI}_{\text{Psoas}} (t)$ die Signalintensität des rechten Psoasmuskels und $\text{SD}_{\text{Hintergrundrauschen}} (t)$ die Standard-Abweichung des Hintergrundrauschens zum jeweiligen Zeitpunkt.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels Multivarianzanalyse (ANOVA-Test).

Bei beiden Feldstärken wurden die Signalintensitäten der untersuchten Kontrastmittel zu den jeweiligen Zeitpunkten der Messung miteinander verglichen. Ein p -Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Gd-DTPA, 1,5 T versus 3,0 T

4.1.1 Einfache Dosierung

Die höchsten Werte von SNR und CNR wurden bei beiden Feldstärken 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion gemessen (1,5 T: SNR $21,3 \pm 3,0$; CNR $15,2 \pm 2,0$ / 3,0 T: SNR $45,9 \pm 7,2$; CNR $34,5 \pm 6,4$) und fielen dann über die gemessene Zeit hinweg kontinuierlich ab (Tabelle 4.1 und 4.2).

Zu jedem Zeitpunkt waren beide Parameter (CNR und SNR) bei beiden Feldstärken signifikant vom nativen Messzeitpunkt verschieden ($p \leq 0,05$).

Das CNR und SNR von Gd-DTPA nahm mit steigender Feldstärke signifikant zu, wobei das CNR-Verhältnis bei 3,0 T je nach Untersuchungszeitpunkt um den Faktor 2,0 bis 2,6 höher ausfiel ($p \leq 0,01$) (Tabelle 4.3).

50 Sekunden bis 10 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion war das SNR und CNR bei 3,0 T signifikant höher als bei 1,5 T ($p \leq 0,05$). 20 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion war ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Feldstärken hinsichtlich des SNR und CNR nicht mehr erkennbar ($p > 0,05$).

Zeitpunkt	Gd-DTPA (SNR)	
	1,5 T	3,0 T
nativ	6,3±1,0	9,6±2,7
50 sec	21,3±3,0	45,9±7,2
5 min	14,0±2,4	32,2±8,3
10 min	11,9±2,1	24,0±6,8
20 min	10,0±1,9	18,0±3,7
30 min	8,7±1,6	15,8±4,2

Tabelle 4.1: SNR von Gd-DTPA

Zeitpunkt	Gd-DTPA (CNR)	
	1,5 T	3,0 T
nativ	1,4±0,5	1,4±1,0
50 sec	15,2±2,5	34,5±6,4
5 min	8,0±2,1	21,0±6,4
10 min	6,3±1,4	14,3±5,1
20 min	4,8±1,0	9,5±2,8
30 min	3,3±0,8	6,9±2,6

Tabelle 4.2: CNR von Gd-DTPA

Zeitpunkt	Gd-DTPA, 3,0 T vs. 1,5 T (CNR-Verhältnis)
50 sec	2,3
5 min	2,6
10 min	2,3
20 min	2,0
30 min	2,1

Tabelle 4.3: CNR-Verhältnis von Gd-DTPA

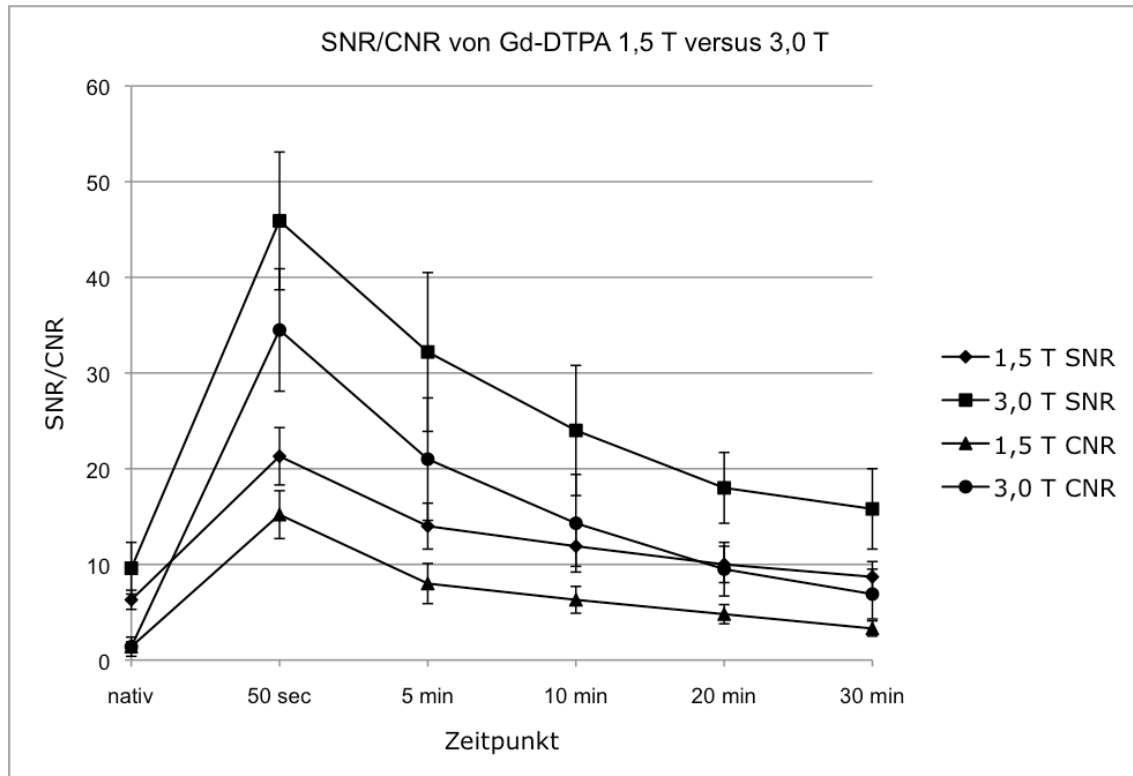


Diagramm 4.1: Verhältnis SNR/CNR von Gd-DTPA bei 1,5 T und 3,0 T

4.2 SH U 555 C, 1,5 T versus 3,0 T

4.2.1 Einfache Dosierung

SNR und CNR erreichten zum Zeitpunkt von 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion die höchsten Werte und fielen danach kontinuierlich ab (1,5 T: SNR $53,0 \pm 6,3$; CNR $46,7 \pm 7,9$ / 3,0 T: SNR $62,9 \pm 5,7$; CNR $51,8 \pm 5,1$) (Tabelle 4.4 und 4.5).

Zu jedem Zeitpunkt waren beide Parameter bei beiden Feldstärken vom nativen Messzeitpunkt signifikant verschieden ($p \leq 0,001$). Zwischen 1,5 T und 3,0 T ließ sich für das jeweilige CNR und SNR von SH U 555 C kein signifikanter Unterschied erkennen ($p \geq 0,05$). Das CNR-Verhältnis zwischen 1,5 T und 3,0 T zeigte zu jedem Messzeitpunkt keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4.6).

Zeitpunkt	SH U 555 C (SNR)	
	1,5 T	3,0 T
nativ	7,8±1,0	9,6±1,9
50 sec	53,0±6,3	62,9±5,7
5 min	47,1 ±4,1	53,2±6,1
10 min	42,7±4,9	47,1±6,6
20 min	36,9±6,6	40,2±5,8
30 min	29,3±5,5	32,9± 6,2

Tabelle 4.4: SNR von SH U 555 C

Zeitpunkt	SH U 555 C (CNR)	
	1,5 T	3,0 T
nativ	1,4±0,6	0,9±0,9
50 sec	46,7±7,9	51,8±5,1
5 min	40,7 ±4,2	42,9±6,2
10 min	36,7±5,0	36,4±6,2
20 min	30,3±6,0	29,9±5,5
30 min	22,8±5,2	22,4±5,8

Tabelle 4.5: CNR von SH U 555 C

Zeitpunkt	SH U 555 C, 3,0 T vs. 1,5 T (CNR-Verhältnis)
50 sec	1,1
5 min	1,1
10 min	1,0
20 min	1,0
30 min	1,0

Tabelle 4.6: CNR-Verhältnis von SH U 555 C

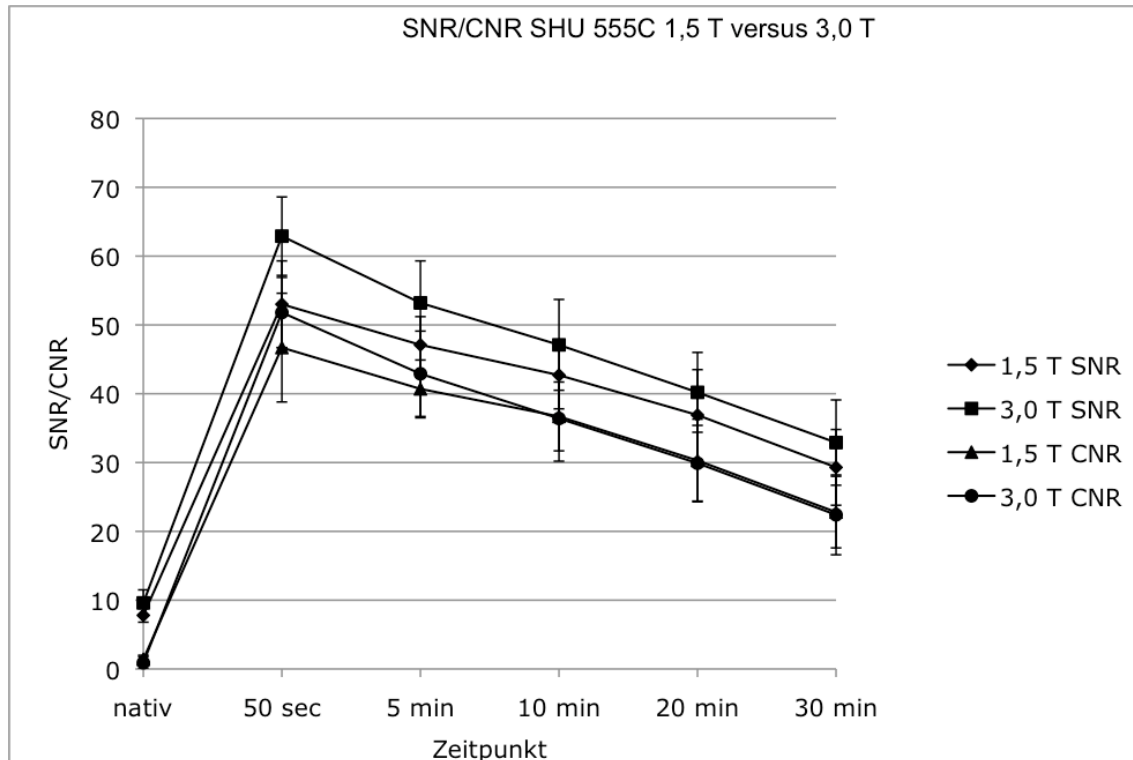


Diagramm 4.2: Verhältnis SNR/CNR von SH U 555 C 1,5 T vs. 3,0 T

4.3 Gd-DTPA versus SH U 555 C

In diesem Abschnitt werden die beobachteten SNR- und CNR-Werte von Gd-DTPA und SH U 555 C bei einer Feldstärke von jeweils 1,5 und 3,0 T beschrieben.

4.3.1 1,5 T, Gd-DTPA versus SH U 555 C

Zu jedem gemessenem Zeitpunkt nach Kontrastmittel-Injektion war das SNR und CNR von SH U 555 C signifikant höher als das SNR und CNR von Gd-DTPA ($p \leq 0,01$). Das CNR von SH U 555 C 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion war um den Faktor 3,1 höher als das CNR 50 Sekunden nach Injektion von Gd-DTPA. SH U 555 C demonstrierte einen eindeutigen Blut-Pool-Effekt, da die CNR- und SNR-Unterschiede zwischen SH U 555 C und Gd-DTPA im Verlauf weiter zunahmen (bei 30 Minuten nach Kontrastmittel-Gabe maximal um den Faktor 6,9) ($p \leq 0,01$) (Tabelle 4.7).

Das SNR-Verhältnis zwischen SH U 555 C und Gd-DTPA zeigte ein SNR-Maximum 20 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion mit einem Verhältnis von 3,2. (Tabelle 4.7).

Das CNR von SH U 555 C 30 Minuten nach 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion betrug $22,8 \pm 5,2$ und macht damit 48,8% des mit $46,7 \pm 7,9$ höchsten gemessenen CNR 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion aus.

Das CNR von Gd-DTPA 30 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion betrug $3,3 \pm 0,8$ und erreichte somit 21,7% des mit $15,2 \pm 2,5$ höchsten gemessenen CNR 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion.

Der SNR- und CNR-Abfall von SH U 555 C zwischen den einzelnen gemessenen Zeitpunkten (ab 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion bis 30 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion) war bei einer Feldstärke von 1,5 T gleich bleibend. Gd-DTPA wies bei 1,5 T einen starken CNR- und SNR-Abfall zwischen 50 Sekunden und 5 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion auf, die nachfolgenden SNR- und CNR-Reduktionen ab 5 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion waren jedoch gleich bleibend und insgesamt sehr viel geringer ausgeprägt als bei SH U 555 C (Diagramm 4.3).

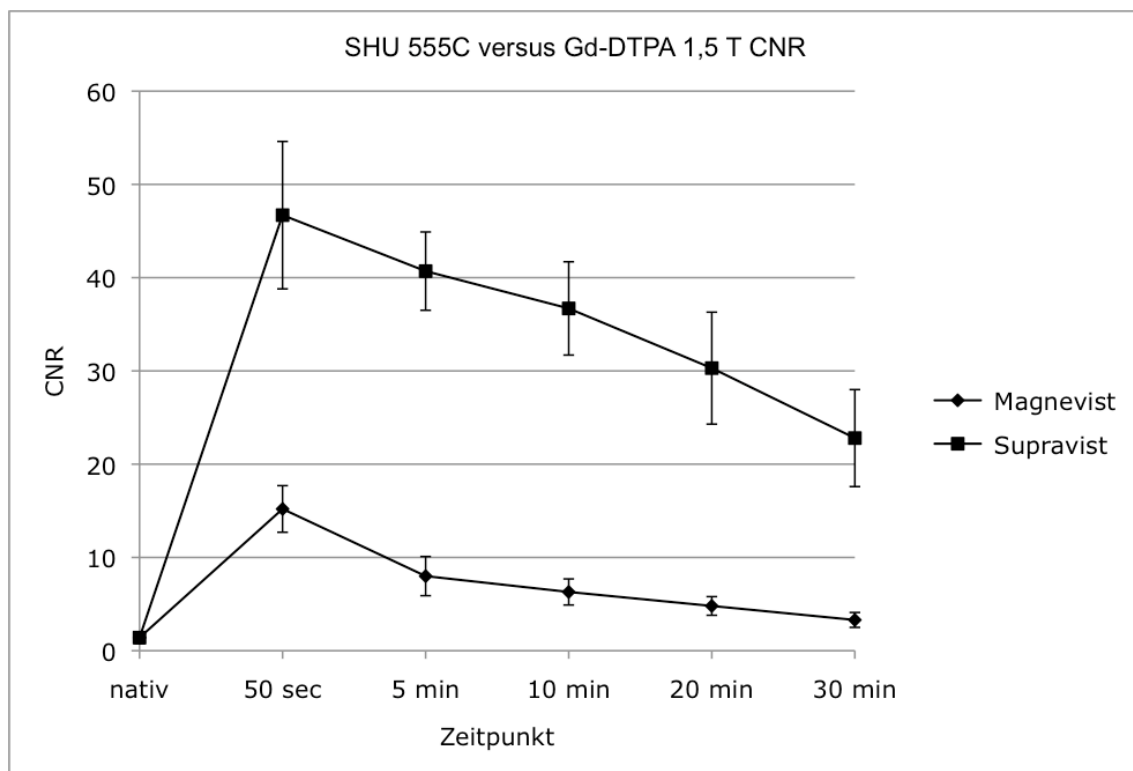


Diagramm 4.3: CNR von Gd-DTPA versus CNR von SH U 555 C bei 1,5 T

Zeitpunkt	SH U 555 C vs. Gd-DTPA (CNR-Verhältnis bei 1,5 T)
50 sec	3,1
5 min	5,1
10 min	5,8
20 min	6,3
30 min	6,9

Tabelle 4.7: CNR-Verhältnis von SH U 555 C versus Gd-DTPA bei 1,5 T

4.3.2 3,0 T, Gd-DTPA versus SH U 555 C

Bei 3,0 T war das SNR und CNR von SH U 555 C zu jedem gemessenem Zeitpunkt signifikant höher war als das SNR und CNR von Gd-DTPA ($p \leq 0,01$). Der CNR-Höchstwert (50 s nach Kontrastmittel-Gabe) von SH U 555 C war lediglich um den Faktor 1,5 höher als der CNR-Höchstwert von Gd-DTPA (Diagramm 4.4; Tabelle 4.8; Bild 4.8). Zusätzlich unterschied sich das CNR beider Kontrastmittel zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant ($p > 0,05$).

SH U 555 C demonstrierte auch bei 3,0 T einen eindeutigen Blut-Pool-Effekt, da die SNR- und CNR-Unterschiede zwischen SH U 555 C und Gd-DTPA im Verlauf weiter zunahmen (bei 30 min nach Kontrastmittel-Gabe um den Faktor 3,2) (Tabelle 4.8).

Das CNR von SH U 555 C 30 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion betrug $22,4 \pm 5,8$ und betrug somit 43,2% des Höchstwerts 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion. Das CNR von Gd-DTPA betrug $6,9 \pm 2,6$, und betrug somit 20,0% vom Höchstwert 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion.

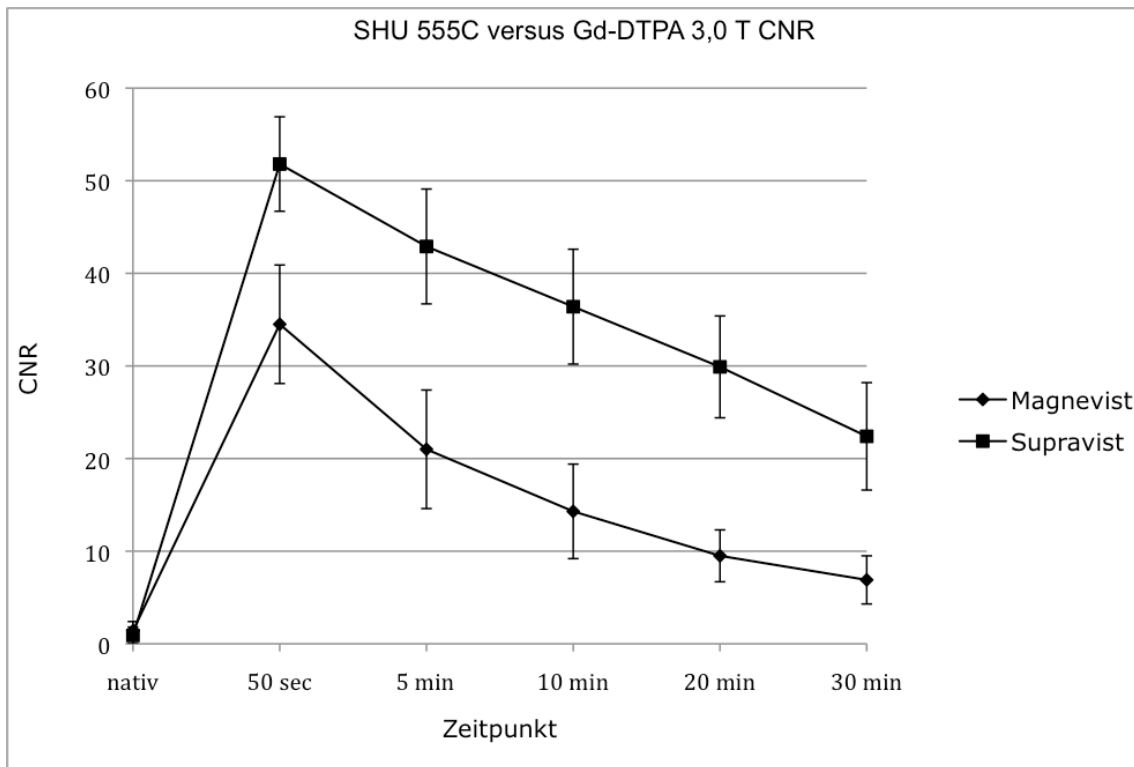


Diagramm 4.4: CNR von SH U 555 C versus Gd-DTPA bei 3,0 T

Zeitpunkt	SH U 555 C vs. Gd-DTPA (CNR-Verhältnis bei 3,0 T)
50 sec	1,5
5 min	2,0
10 min	2,5
20 min	3,1
30 min	3,2

Tabelle 4.8: CNR-Verhältnis SH U 555 C versus Gd-DTPA bei 3,0 T

4.3.3 1,5 T versus 3,0 T , Gd-DTPA versus SH U 555 C

Das CNR und SNR von SH U 555 C bei der Feldstärke von 1,5 T war signifikant höher als CNR und SNR von Gd-DTPA bei einer Feldstärke von 3,0 T ($p \leq 0,01$) (Tabelle 4.9; Diagramm 4.5). Der Höchstwert 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion war für SH U 555 C bei 1,5 T um den Faktor 1,4 höher als zum gleichen Messzeitpunkt für Gd-DTPA bei 3,0 T. Mit einem Faktor von 3,3 wurden die größten CNR-Unterschiede zwischen SH U 555 C bei 1,5 T und Gd-DTPA bei 3,0 T 30 min nach Kontrastmittel-Gabe gemessen (Tabelle 4.9; Diagramm 4.5)

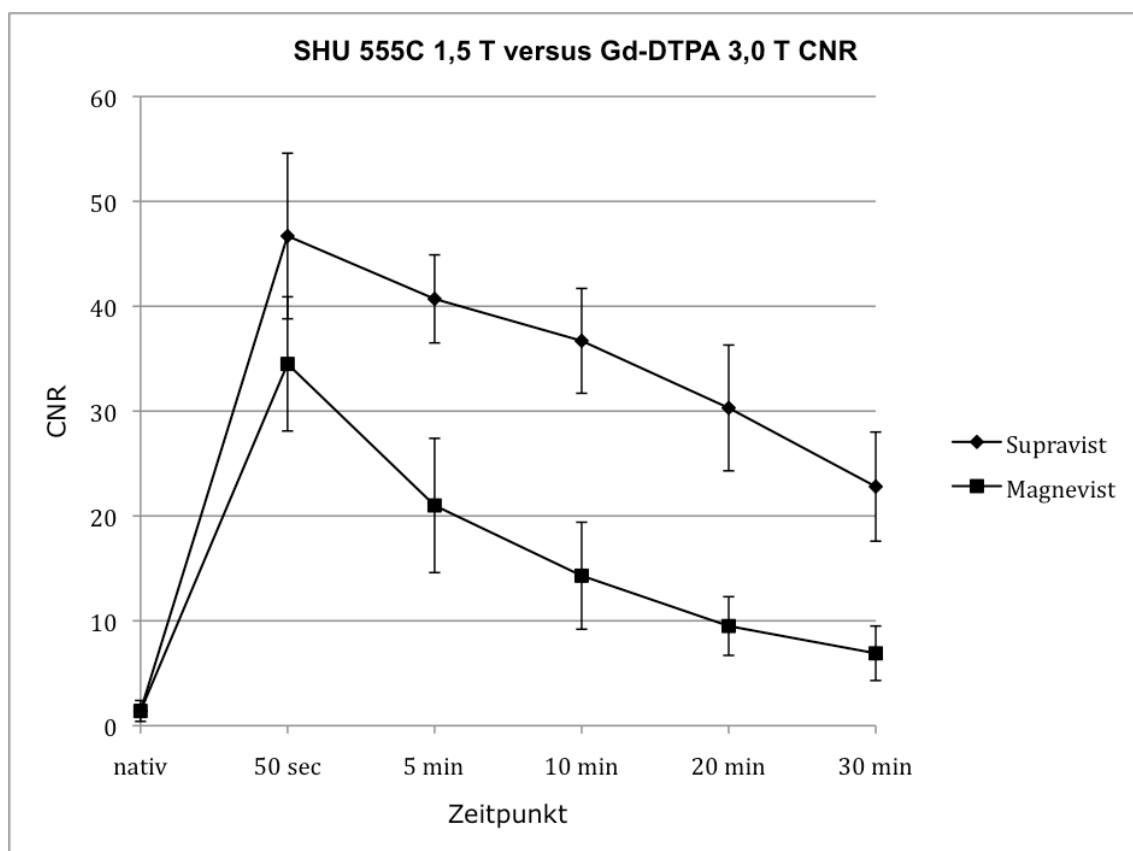


Diagramm 4.5: CNR von SH U 555 C bei 1,5 T versus Gd-DTPA bei 3,0 T

Zeitpunkt	SH U 555 C 1,5 T vs. Gd-DTPA bei 3,0 T (CNR-Verhältnis)
50 sec	1,4
5 min	1,9
10 min	2,6
20 min	3,2
30 min	3,3

Tabelle 4.9: CNR-Verhältnis SH U 555 C bei 1,5 T versus Gd-DTPA bei 3,0 T

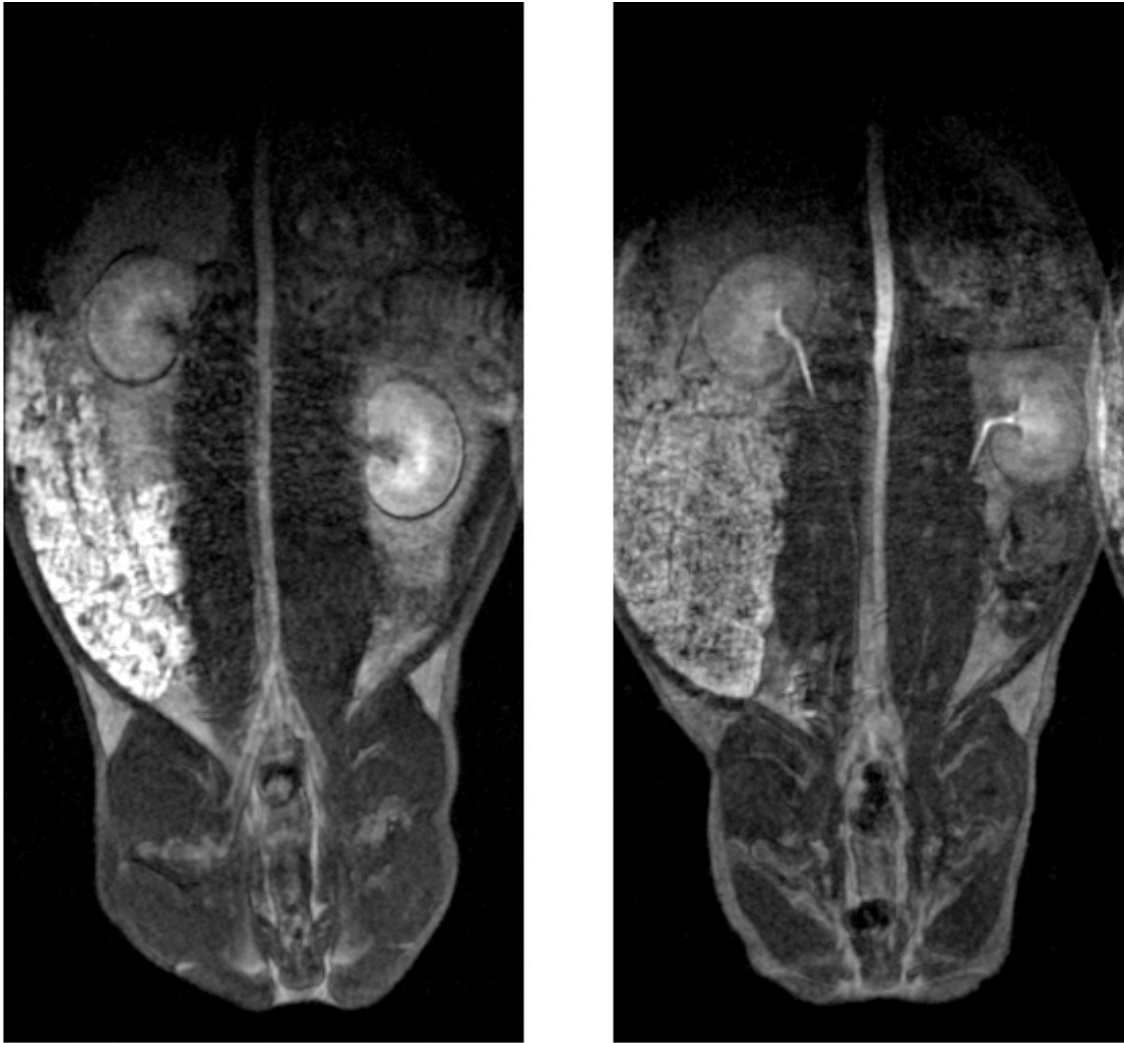


Bild 4.6: Gd-DTPA (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht), 50 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation bei 1,5 T und 5 min nach Kontrastmittelapplikation bei 3,0 T.

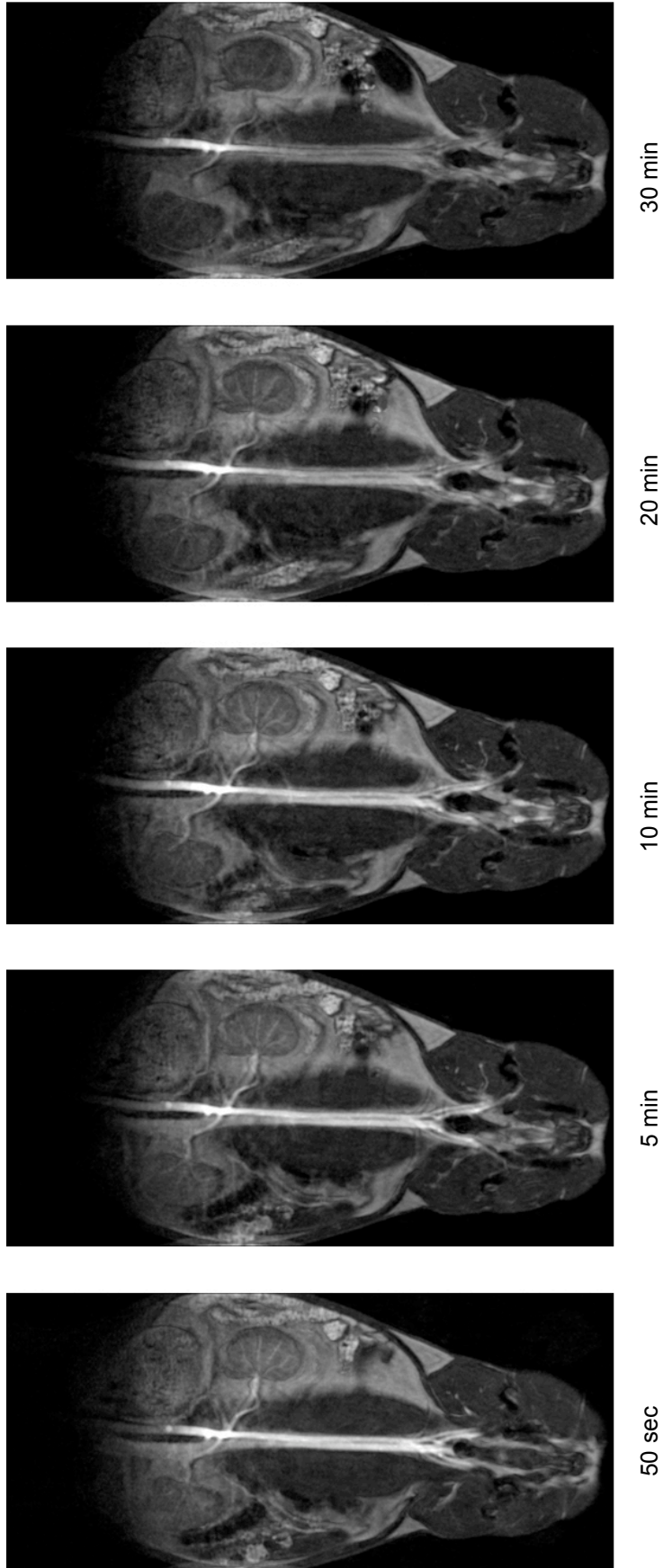
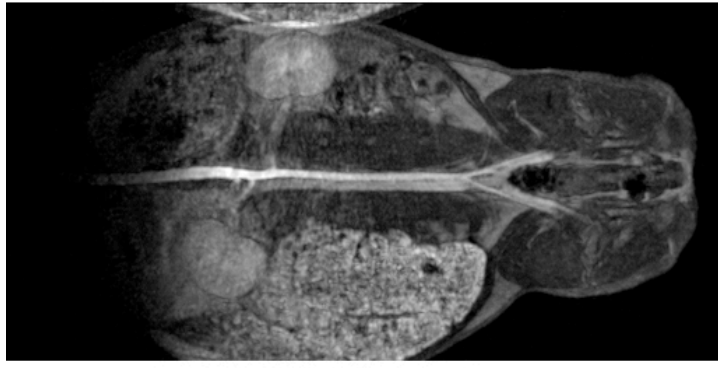
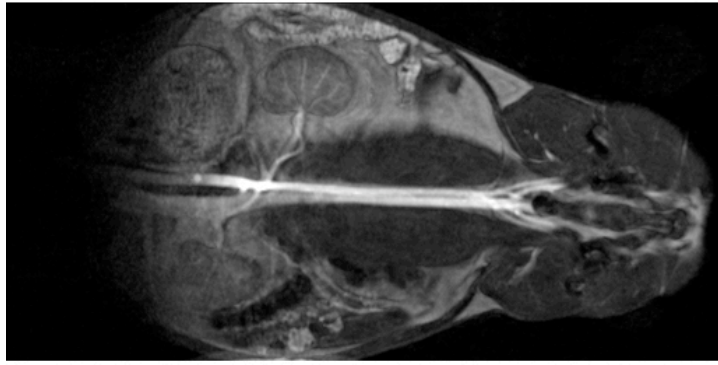


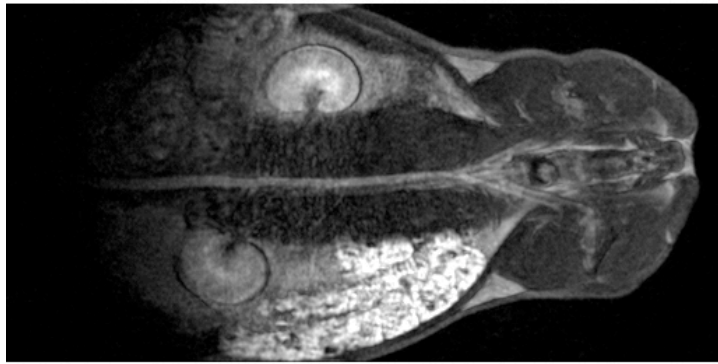
Bild 4.7: SH U 555 C ($40 \mu\text{mol Fe/kg}$ Körpergewicht) bei 3,0 T 50 sec, 5 min, 10 min, 20 min und 30 min nach Kontrastmittelapplikation



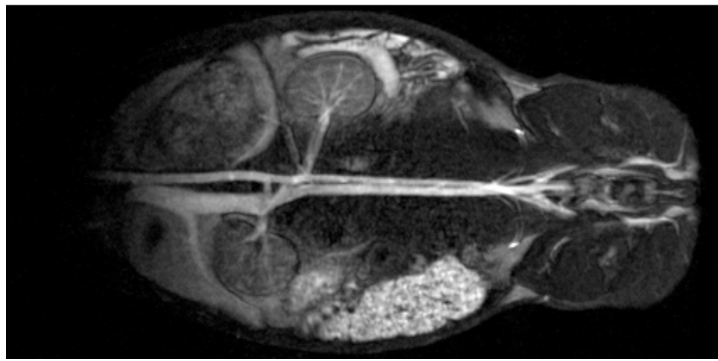
Gd-DTPA 3,0 T



SH U 555 C 3,0 T



Gd-DTPA 1,5 T



SH U 555 C 1,5 T

Bild 4.8: SH U 555 C und Gd-DTPA 50 sec nach Kontrastmittelapplikation bei 1,5 T und 3,0 T

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Überlegungen

Die MRA hat sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil der klinischen Routinebildgebung etabliert, da sie in der Lage ist, ohne Strahlenexposition hochauflösende, dreidimensionale Datensätze zu akquirieren, welche die Rekonstruktion von angiographischen Aufnahmen in beliebigen Projektionsebenen ermöglicht (18, 44, 57, 58, 62).

Seit wenigen Jahren steht durch die Entwicklung von Ganzkörpertomographen mit höheren Magnetfeldstärken von bis zu 3,0 T, schnelleren Untersuchungstechniken und spezifischen MR-Kontrastmitteln eine Vielzahl von Weiterentwicklungen zur Verfügung, welche im Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit noch nicht abschließend evaluiert sind (49, 71, 81).

Es ist davon auszugehen, dass der Einsatz höherer Feldstärken zu einer deutlichen Steigerung der Bildqualität durch das bei höheren Feldstärken signifikant verbesserte SNR führt (2, 10, 11, 22, 76, 80, 95, 96). Von verschiedenen Autoren wurde mit Vergrößerung der Hauptmagnetfeldstärke von 1,5 T auf 3,0 T eine proportionale Steigerung des SNR um den Faktor 2 beschrieben, andere Autoren hingegen konnten diesen Effekt nur teilweise oder gar nicht bestätigen (8, 37).

Krämer et al. verglichen in einer experimentellen Studie bei 1,5 T und 3,0 T verschiedene Stent-Implantate anhand von Phantomen im Hinblick auf die Sichtbarkeit des Stentlumens und den Ausprägungsgrad suszeptibilitätsinduzierter Signalverluste. Sie beschrieben bei 3,0 T eine Steigerung des SNR und CNR um den Faktor 2 im Vergleich zu 1,5 T (37).

Bernstein et. al. führten eine Studie an 12 Patienten mit Hirnaneurysmata durch, in der die Bildqualität von hochauflösenden intracraniellen und cervicalen TOF-MRA-Datensätzen bei 1,5 T und 3,0 T verglichen wurde (8). Zur Detektion der Aneurysmata zeigten sich die Bildsequenzen bei 3,0 T besser geeignet als bei 1,5 T. Zusätzliche Mes-

sungen mit Hilfe eines TOF-MRA-Phantoms zeigten bei 3,0 T ein ca. 2,14-fach höheres SNR als bei 1,5 T (8).

Leiner et al. konnten die bei 3,0 T im Vergleich zu 1,5 T theoretisch erwartete Verdopplung des SNR hingegen nur teilweise bestätigen (43). In ihrer Studie verglichen sie an gesunden Probanden die Bildqualität von KM-gestützten Ganzkörper-MR-Angiographien bei 1,5 T und 3,0 T und kamen zu dem Ergebnis, dass die Durchführung der KM-gestützten MRA prinzipiell auch bei 3,0 T möglich sei, die erwartete Steigerung des SNR um den Faktor 2 bei 3,0 T konnte jedoch nicht bestätigt werden. Als mögliche Erklärung wurde von Leiner et al. darauf verwiesen, dass der sogenannte „Q-Faktor“ (Gütefaktor) der Sende- und Empfangsspulen, welcher sich proportional mit der Feldstärke ändert, einen entscheidenden Einfluss auf die erzielbare Signalstärke hat, da sich das SNR direkt proportional zu $Q^{1/2}$ verhält. Leiner et al. legten weiter dar, dass der effektive Q-Faktor mit besserer Füllung der Spule und höherer Feldstärke abnimmt, wodurch die erwartete Steigerung des SNR um den Faktor 2 bei 3,0 T in der Regel nicht erreicht werden kann. Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass nur die popliteal und weiter distal gelegenen Gefäße bei 3,0 T mit einer gesteigerten Qualität dargestellt werden konnten. Für alle weiteren Gefäße konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen 1,5 T und 3,0 T festgestellt werden.

Uematsu et. al führten pulmonale KM-gestützte MRA mit verschiedenen Dosierungen von Gadodiamid (Omniscan[®], Nycomed, Konstanz) bei 4,0 T durch und verglichen die Qualität und Quantität der Signalintensitäten. Ihre qualitative Analyse zeigte, dass die segmentalen und subsegmentalen Bronchialarterien bei 4,0 T bei jeder KM-Dosierung darstellbar waren. Ihre quantitative Analyse bewies einen Anstieg des CNR der Pulmonalarterien bei 4,0 T mit steigender Kontrastmitteldosierung, der im Vergleich zum beobachteten CNR-Anstieg bei 1,5 T jedoch geringer ausfiel (84).

Diese zum Teil sehr widersprüchlichen Ergebnisse sind in erster Linie durch den zusätzlichen Einfluss unterschiedlicher Effekte, wie z.B. von bei 3,0 T stärker ausgeprägten Suszeptibilitätseffekten (71), verkürzten T2/T2*-Zeiten (81, 96), verlängerten T1-Zeiten (2, 79), zunehmenden HF-Abschirmungen (45, 50) und feldstärkenabhängigen dielektrische Resonanzen bedingt (22,76), welche bei der überwiegenden Zahl dieser ersten Hochfeldstudien von den Autoren nicht berücksichtigt wurden.

Neben dieser rein technischen Weiterentwicklung der Hochfeld-MRT wurden parallel zum Teil sehr unterschiedliche Kontrastmittel zur weiteren Optimierung der KM-gestützten MRA entwickelt. Eine Klasse dieser Kontrastmittel stellen die sog. Blut-Pool-Kontrastmittel dar, welche ein verlängertes Akquisitionszeitfenster ermöglichen, da die Akquisitionszeit nicht mehr an den sog. First-Pass des Kontrastmittels gebunden ist (14, 41, 56, 85, 93).

Eine Substanzklasse dieser Blut-Pool-Kontrastmittel stellen superparamagnetische Eisenoxide dar, welche sich anhand ihrer Partikelgröße in sogenannte SPIO (Small particles of iron oxide) mit einem hydrodynamischen Durchmesser von ca. 50 – 150 nm und USPIO (Ultrasmall particles of iron oxide) mit einem hydrodynamischen Durchmesser < 50 nm unterteilen lassen.

SPIO und USPIO weisen eine verlängerte intravasale Verweildauer auf, welche im Vergleich zu SPIO mit abnehmender Partikelgröße bei USPIO weiter zunimmt. USPIO, wie z.B. AMI-277 (Sinerem[®], Guerbet, Paris), NC100150 (Clariscan[®], Nycomed Amersham, Oslo) und SH U 555 C (Supravist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen), haben neben dieser, als „Blut-Pool-Effekt“ bezeichneten Eigenschaft im Vergleich zu SPIO zusätzlich eine höhere r_1 -Relaxivität, weshalb sie besonders für die KM-gestützte MRA geeignet erscheinen (77, 78).

Ahlstrom et al. prüften die Durchführbarkeit der USPIO-gestützten, atemgetriggerten MRA der pulmonalen Gefäße mit Hilfe von NC100150 an gesunden Probanden (1). Die Verwendung eines Blut-Pool-KM ermöglichte, trotz der durch die Atemtriggerung verlängerten Akquisitionszeiten, die Anfertigung von hochqualitativen MR-Angiographien des pulmonalen Gefäßsystems (1).

Ahlström et al. vermuteten, dass sich die dabei beobachteten T_2/T_2^* -Effekte, welche zu einer SNR-Verringerung durch Suszeptibilitätseffekte führen, mit Hilfe kürzerer als der von ihnen verwendeten Echozeiten verringern lassen würden. Kürzere Echozeiten standen Ahlström et al. zum Zeitpunkt der Studie aufgrund von Limitationen des verwendeten Gradientensystems jedoch nicht zur Verfügung (1).

In einer anderen Arbeitsgruppe vermuteten Clarke et al. nach anfänglichen Untersuchungen bei 0,5 T, dass mit höheren Feldstärken die im Vergleich mit anderen (U)SPIO höheren T_1 -Relaxationseigenschaften von SH U 555 C nicht länger über die gleichzeitig auftretenden T_2/T_2^* -Relaxationseffekte dominieren und dass die durch diese Effekte

mit steigender Feldstärke ebenfalls zunehmenden Suszeptibilitätsartefakte die Bildqualität bei höheren Feldstärken als 0,5 T zunehmend verschlechtern würden (14,46).

Im Gegensatz zu den Überlegungen von Clarke et al. konnten Allkemper et al. jedoch zeigen, dass eine weitere Verkürzung der Echozeit die Akquisition USPIO-gestützter MRA-Datensätze ohne signifikante Suszeptibilitätsartefakte auch bei der im Vergleich zu 0,5 T deutlich höheren Feldstärke von 1,5 T ermöglicht (3).

Ausgehend von diesen Überlegungen sollte deshalb in der vorliegenden Arbeit anhand eines Tiermodells untersucht werden, ob dass bei 3,0 T theoretisch im Vergleich zu 1,5 T doppelt so hohe SNR sich in Kombination mit einer weiteren Verkürzung der Echozeiten positiv auf die USPIO-gestützte MRA mit Hilfe von SH U 555 C auswirkt und ob angesichts der mit steigender Feldstärke zunehmenden Suszeptibilitätsartefakte die KM-gestützte MRA mit ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxide überhaupt noch sinnvoll durchführbar ist.

5.2 Gd-DTPA - 1,5 T versus 3,0 T

Bei der Standarddosis von 0,1 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht im Tiermodell stieg das Maximum des CNR und SNR, welches bei beiden Feldstärken jeweils 50 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion gemessen wurde, signifikant mit steigender Feldstärke an ($p \leq 0,01$).

Bei 3,0 T wurde im Vgl. zu 1,5 T das doppelte Maximum von SNR und CNR jeweils 50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion gemessen (Bild 4.6).

Ab diesem Messzeitpunkt konnte bei beiden Feldstärken eine vergleichbare Signalintensitätskinetik mit einem stetigen Rückgang des SNR und CNR beobachtet werden.

Dennoch waren das SNR und CNR zu den Messzeitpunkten 50 Sekunden bis 5 Minuten nach Kontrastmittelinjektion bei 3,0 T zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als das jeweilige SNR- und CNR-Maximum bei 1,5 T ($p \leq 0,01$).

Auf Grund des höheren SNR und CNR sollte daher die Bildqualität der KM-gestützten MRA bei 3,0 T mit Gd-DTPA während des KM-First-Pass signifikant höher sein. Verglichen mit den bei 1,5 T erreichten SNR- und CNR-Maxima könnte das Aufnahmezeitfenster bei 3,0 T daher bis zu 5 Minuten nach Kontrastmittelinjektion ohne SNR oder

CNR-Verlust verlängert werden, um entweder mehrere Akquisitionen durchzuführen oder die Auflösung einer einzelnen Akquisition steigern zu können.

Das bei 3,0 T verbesserte CNR der Gefäße wird in erster Linie durch die bei höheren Feldstärken verlängerte Relaxationszeit der Skelettmuskulatur verursacht, da als Referenzwert für die CNR-Berechnungen der Psoasmuskel benutzt wurde, welcher direkt an die Bauchorta angrenzt.

Stanisz et. al untersuchten die jeweiligen T1- und T2-Relaxationszeiten von unterschiedlichsten Gewebestrukturen bei 1,5 T und 3,0 T in der Maus. Waren die T2-Relaxationszeiten bei 3,0 T und 1,5 T noch weitgehend vergleichbar, verlängerten sich die T1-Relaxationszeiten jedoch für alle untersuchten Gewebestrukturen signifikant mit steigender Feldstärke um ca. das 1,5-fache (74).

Bezogen auf die Skelettmuskulatur steigen die Relaxationszeiten von durchschnittlich 1000 ms bei 1,5 T auf durchschnittlich 1400 ms bei 3,0 T (74). Dieser Effekt führt zu einer proportionalen Abnahme des Muskel-SNR mit steigender Feldstärke.

Ein ähnlicher Effekt konnte in früheren Studien gezeigt werden, in denen die Kontrastverstärkung von Hirntumoren bei 1,5 und 3,0 T untersucht wurde und experimentell eine Bestimmung der Relaxationsraten bei Feldstärken von 0,0002 bis zu 2 und 4,7 T erfolgte (5, 51, 64). Da die Ausgangssignalwerte bei 3,0 T dunkler sind, ist ein verstärkter Kontrast gegenüber 1,5 T nach Gadoliniumgabe zu sehen, weshalb das Enhancement von Gadolinium bei höheren Feldstärken effektiver erscheint.

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 3,0 T zeigten jedoch lediglich einen leichten und vermutlich vernachlässigbaren Rückgang von r_1 bei 3,0 T (65). r_1 sank von 4,1 auf 3,7 $\text{mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ um 9,8% ab (Tabelle 5.1).

Die in dieser Arbeit beobachtete Verdoppelung des maximalen SNR und CNR bei 3,0 T stimmt hervorragend mit vorherigen Untersuchungen und theoretischen Überlegungen von Bernstein und Krämer überein, die ebenfalls berichteten, dass das SNR und CNR bei 3,0 T um den Faktor 2 gesteigert werden kann (8, 37).

Theoretisch sollte allerdings in der vorliegenden Untersuchung die erwartete Verdoppelung des SNR bei 3,0 T durch Verwendung einer doppelt so großen Empfänger-

Bandbreite, welche gewählt wurde, um die Vergleichbarkeit von Suszeptibilitätseffekten zu gewährleisten, um den Faktor $\sqrt{2}$ reduziert werden, also in einem nur 1,4-fach höheren SNR bei 3,0 T resultieren.

Eine Erklärung für die unerwartete SNR-Verdoppelung bei 3,0 T könnte darin liegen, dass die Sequenzparameter bei 1,5 T und 3,0 T (mit Ausnahme der Empfängerbandbreite) möglichst gleich gewählt wurden, um eine maximale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wobei eine vollständige Angleichung bei 3,0 T auf Grund der unterschiedlichen Hardware nicht möglich war.

Leiner et al. wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, dass neben anderen Unterschieden, welche die Scanner Hardware betreffen, verschiedene Spulenqualitäten (sog. „Q“-Faktor) zwischen 1,5 und 3,0 T auftreten können, welche erheblichen Einfluss auf das erzielbare SNR haben können, da das SNR sich proportional zu $Q^{1/2}$ verhält (43). Folglich könnte die beobachtete Verdoppelung des SNR statt der theoretisch erwarteten Steigerung um den Faktor 1,4 bei 3,0 T teilweise durch suboptimale Sequenzparameter verursacht sein, da bei den beiden Feldstärken jeweils unterschiedliche Spulensysteme verwendet werden mussten. Eine Sequenzoptimierung unter Berücksichtigung der individuellen Bildgebungshardware und Feldstärke war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit und sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

Kontrastmittel	r1		r2	
	1,5 T	3,0 T	1,5 T	3,0 T
Gd-DTPA	4,1	3,7	3,7	4,6

Tabelle 5.1: Relaxivitäten (r1, r2) von Gd-DTPA bei 1,5 T und 3,0 T (Plasma, 37°C)

5.3 SH U 555 C - 1,5 T versus 3,0 T

Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die KM-gestützte MRA mit Hilfe von eisenoxidhaltigen Blut-Pool-Kontrastmittel bei einer Feldstärke von 1,5 T prinzipiell durchführbar ist (3).

Allkemper et al. injizierten Kaninchen bei einer Feldstärke von 1,5 T eisenoxidhaltige Kontrastmittel (SH U 555A, Resovist[®], Bayer Schering Pharma, Leverkusen und Resovist[®]-Untergruppen USPIO L, M, S; Bayer Schering Pharma, Leverkusen) unterschied-

licher Partikelgröße, wobei das in der Studie von Allkemper et al. verwendete USPIO S eine große Ähnlichkeit mit dem aktuell verwendeten SH U 555 C aufweist, und bestimmten das CNR und SNR zu verschiedenen Zeitpunkten nach Kontrastmittel-Applikation. Im Vergleich zu Gd-DTPA, welches ebenfalls getestet wurde, zeigte USPIO S bei 1,5 T als Blut-Pool-KM-typische Eigenschaft einen deutlich verzögerten SNR- und CNR-Rückgang bis zu 25 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen erstmalig, dass die USPIO-gestützte MRA mit Hilfe von SH U 555 C auch bei einer Feldstärke von 3,0 T möglich ist. Dabei zeigte SH U 555 C bei beiden Feldstärken einen exzellenten T1-Effekt während der ersten Bildakquisition (50 Sekunden nach Kontrastmittel-Injektion) sowie einen ausgeprägten Blutpool-Effekt, welcher zu einem deutlich verzögerten SNR- und CNR-Rückgang über die gesamte Messzeit von bis zu 30 Minuten führte. Im Gegensatz zu Gd-DTPA konnte jedoch für SH U 555 C mit steigender Feldstärke bei 3,0 T kein signifikanter SNR und CNR-Anstieg im Vergleich zu 1,5 T erreicht werden.

Gemäß den Relaxivitätsbestimmungen von Rohrer et al. zeigt SH U 555 C bei einer Feldstärke von 3,0 T eine Reduktion der r1-Relaxivität um ca. 50%, gepaart mit einer Erhöhung der r2-Relaxivität um mehr als 100% (65). Da bei 3,0 T die r1-Relaxivität von SH U 555 C im Vergleich zu 1,5 T um die Hälfte abfällt, kommt es bei 3,0 T zu keiner Verdoppelung der SNR und CNR-Werte, sondern zu den beobachteten, im Vergleich zu 1,5 T konstanten Ergebnissen (Tabelle 5.2).

Wie bereits erwähnt wurde schon in früheren Studien für SH U 555 C bei einer Feldstärke von 0,5 T ein fast konstantes SNR und CNR über einen Zeitraum von 30 Minuten nach KM-Applikation beschrieben (14). Gleichzeitig wurden in dieser Studie jedoch starke Schwankungen des SNR beschrieben, welche in erster Linie auf durch zu lang gewählte Echozeiten bedingte Suszeptibilitätseffekte zurückzuführen sind.

Die Autoren dieser Studien vermuteten aufgrund ihrer Beobachtungen ferner, dass die Bildqualität von MRA mit SH U 555 C bei Feldstärken $\geq 1,5$ T stark durch weiter zunehmende Suszeptibilitätsartefakte herabgesetzt würde (14).

Ungeachtet dieser Überlegungen konnten Suszeptibilitätsartefakte in der vorliegenden Arbeit, im Einklang mit den aktuell gültigen Relaxivitätstheorien, trotz des Einsatzes deutlich höherer Feldstärken von bis zu 3,0 T durch Verwendung signifikant kürzerer

Echozeiten nicht beobachtet werden (3, 36). Aufgrund der in vorliegenden Arbeit bei 3,0 T doppelt so hoch gewählten Empfänger-Bandbreite und der sehr kurzen Echozeit von 1,8 ms, hat der Anstieg der r2-Relaxivität von SH U 555 C bei 3,0 T, welcher theoretisch zu Suszeptibilitätsartefakten aufgrund von T2/T2*-Effekten führen könnte, offenbar nur einen untergeordneten Einfluss auf die Signalintensität (8, 14).

Dennoch sind Suszeptibilitätseffekte durch ein mit zunehmender Feldstärke deutlich größeres r2/r1-Relaxivitäts-Verhältnis in der Lage, zu einer messbaren Veränderung von SNR und CNR zu führen. Da die Relaxivitäten u.a. von der Partikelgröße abhängen, weisen USPIO mit einem kleineren hydrodynamischen Durchmesser ein kleineres r2/r1-Verhältnis auf, welches sich vorteilhaft auf die USPIO-gestützte MRA bei höheren Feldstärken auswirken könnte (3, 30, 36, 87).

Es wäre daher sehr aufschlussreich Carboxy-Dextran umhüllte USPIO mit einem noch kleineren hydrodynamischen Durchmesser als 21 nm zu untersuchen. Sie sind zur Zeit jedoch noch nicht verfügbar.

Zusammenfassend zeigt SH U 555 C im Vergleich zu Gd-DTPA keinen signifikanten SNR und CNR-Anstieg bei 3,0 T, sondern den für Blut-Pool-Kontrastmittel typischen, signifikant verlangsamten SNR und CNR-Rückgang, der noch bis zu 30 Minuten nach Kontrastmittel-Injektion beobachtet werden konnte (Bild 4.7).

Kontrastmittel	r1		r2	
	1,5 T	3,0 T	1,5 T	3,0 T
SH U 555 C	10,7	5,6	38,0	95,0

Tabelle 5.2: Relaxivitäten (r1, r2) von SH U 555 C bei 1,5 T und 3,0 T (Plasma, 37°C)

5.4 SH U 555 C bei 1,5 T versus Gd-DTPA bei 3,0 T

Im Vergleich zu SH U 555 C zeigte Gd-DTPA mit zunehmender Feldstärke einen ausgeprägten Anstieg des SNR und CNR während des Kontrastmittel-First-Pass.

SH U 555 C hatte sowohl bei 1,5 T als auch bei 3,0 T einen eindeutigen Blut-Pool-Effekt, da die SNR und CNR-Unterschiede zwischen SH U 555 C und Gd-DTPA im Verlauf (50 Sekunden bis 30 Minuten nach Kontrastmittelinjektion) weiter zunahmen.

In erster Linie durch den Blutpool-Effekt bedingt, erreichte das SNR und CNR von SH U 555 C bei einer Feldstärke von 1,5 T zu jedem Messzeitpunkt zwischen 5 Minuten und 30 Minuten nach Kontrastmittelinjektion höhere Werte als das SNR und CNR von Gd-DTPA bei 3,0 T.

5.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen. Um unabhängig von der theoretischen Verdoppelung des SNR bei 3,0 T durch zusätzliche Hardware-Parameter bedingte weitere SNR-Unterschiede zwischen 1,5 T und 3,0 T feststellen zu können, hätten vorab Phantom-Untersuchungen, wie beispielsweise in der Studie von Bernstein et al., durchgeführt werden müssen (8).

Die Ergebnisse dieser Vorversuche hätten in unsere Berechnungen mit einfließen und eine Korrektur des SNR und CNR in Bezug auf die durch unterschiedliche Scanner-Hardware verursachten Signalintensitätsunterschiede ermöglichen können.

Die arterielle Perfusionsphase bzw. der KM-First-Pass wurden in dieser Arbeit ebenso nicht untersucht, da die minimal benötigte Akquisitionzeit von 25 Sekunden aufgrund der kurzen Zirkulationszeit des Blutkreislaufs von Kaninchen eine optimale Erfassung dieser Perfusionsphase nicht erlaubt hätte. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Blut-Pool-Kontrastmittel in Bezug auf die arterielle Perfusionsphase keine wesentlichen Verbesserungen im Vergleich zu extrazellulären Kontrastmitteln aufweisen. Die Bildgebung während der arteriellen Phase ist wesentlich von einem korrekten Timing des Kontrastmittel-Bolus sowie der kardialen Auswurfleistung abhängig. Um diese Variable vernachlässigen zu können und somit einen zuverlässigeren Vergleich der Blut-Pool-Eigenschaften der Kontrastmittel bei verschiedenen Feldstärken zu ermöglichen, wurde in der vorliegenden Arbeit bewusst auf eine Bildgebung während der arteriellen Perfusionsphase verzichtet.

Aufgrund des signifikanten Anstieges des CNR und SNR von Gd-DTPA bei 3,0 T im Vergleich zu 1,5 T könnte die Gd-gestützte MRA während des KM-First-Pass bei höheren Feldstärken von diesen Effekten jedoch erheblich profitieren.

Abschließend ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie jeweils nur eine Dosierung der beiden Kontrastmittel getestet wurde. Interessant wären daher weitere Untersuchungen mit der halben oder der doppelten Dosierung unter der Fragestellung, ob sich die Bildqualität auf diesem Wege weiter verbessern ließe bzw. ob sich auch mit einer geringeren Kontrastmitteldosis ähnliche SNR- und CNR-Werte erzielen ließen.

5.6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte anhand eines Tiermodells gezeigt werden, dass die USPIO-gestützte Blut-Pool-MRA mit SH U 555 C als Prototyp eines bolusinjizierbaren, ultrakleinen Eisenoxids bis zu einem Zeitpunkt von 30 min nach Kontrastmittel-Gabe auch bei einer höheren Feldstärke von 3,0 T durchführbar ist.

Das vergleichsweise untersuchte, Gd-basierte extrazelluläre Kontrastmittel Gd-DTPA zeigte erwartungsgemäß keinen Blut-Pool-Effekt, es konnte jedoch für Gd-DTPA mit steigender Feldstärke ein signifikanter Anstieg des SNR und CNR bei 3,0 T im Vergleich zu 1,5 T nachgewiesen werden.

Die KM-gestützte MRA mit Hilfe von Gd-DTPA sollte daher von den bei 3,0 T signifikant erhöhten SNR- und CNR-Werten profitieren. Verglichen mit den bei 1,5 T erreichten SNR- und CNR-Maxima könnte das Aufnahmezeitfenster bei 3,0 T bis zu 5 Minuten nach Kontrastmittelinjektion ohne SNR oder CNR-Verlust verlängert werden, um entweder mehrere Akquisitionen durchzuführen oder die Auflösung einer einzelnen Akquisition steigern zu können.

Die für Gd-DTPA mit steigender Feldstärke beobachtete, signifikante Steigerung des SNR und CNR konnte für SH U 555 C, in erster Linie bedingt durch die mit steigender Feldstärke signifikant abnehmende r_1 -Relaxivität von SH U 555 C, nicht nachgewiesen werden.

Bei einer Feldstärke von 1,5 T war das SNR und CNR von SH U 555 C zu jedem Messzeitpunkt signifikant höher als das SNR und CNR von Gd-DTPA und sogar signifikant höher als das mit Gd-DTPA - bei 3,0 T maximal erzielbare SNR und CNR. Dies verdeutlicht, dass der Blut-Pool-Effekt von SH U 555 C bei beiden Feldstärken einen größeren Einfluss auf das SNR und CNR hat als der bei höheren Feldstärken für Gd-DTPA beobachtete SNR und CNR-Anstieg.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die Akquisition von USPIO-gestützten MRA-Datensätzen mit hoher räumlicher Auflösung und/oder mehreren aufeinander folgenden Untersuchungen - wie zum Beispiel bei der Untersuchung von Becken- und Beinarterien oder bei der Untersuchung von Herz- und Lungengefäßen, welche eine verlängerte Akquisitionszeit benötigen - auch bei höheren Feldstärken von 3,0 T von dem ansteigenden und verlängerten intravasalen Enhancement profitieren wird.

6 Literaturverzeichnis

1. Ahlstrom KH, Johansson LO, Rodenburg JB, 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;211:865-869.
2. Al-Kwif O, Emery DJ, Wilman AH. Vessel contrast at three Tesla in time-of-flight magnetic resonance angiography of the intracranial and carotid arteries. *Magn Reson Imaging*. 2002;20:181-187.
3. Allkemper T, Bremer C, Matuszewski L, et al. Contrast-enhanced blood-pool MR angiography with optimized iron oxides: effect of size and dose on vascular contrast enhancement in rabbits. *Radiology*. 2002;223:432-438.
4. Atlas SW, ed. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
5. Ba-Ssalamah A, Nobauer-Huhmann IM, Pinker K, et al. Effect of contrast dose and field strength in the magnetic resonance detection of brain metastases. *Invest Radiol*. 2003;38:415-422.
6. Bedaux WL, Hofman MB, Wielopolski PA, et al. Three-dimensional magnetic resonance coronary angiography using a new blood pool contrast agent: initial experience. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002;4:273-282.
7. Bengel HH, Palmacci S, Rogers J, et al. Biodistribution of an ultrasmall superparamagnetic iron oxide colloid, BMS 180549, by different routes of administration. *Magn Reson Imaging*. 1994;12:433-442.
8. Bernstein MA, Huston J 3rd, Lin C, Gibbs GF, Felmlee JP. High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0 Tesla: technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med*, 46(5), 955-962, 2001.
9. Bjerner T, Johansson L, Ericsson A, et al. First-pass myocardial perfusion MR imaging with outer-volume suppression and the intravascular contrast

- agent NC100150 injection: preliminary results in eight patients. *Radiology*. 2001;221:822-826.
10. Botnar RM, Stuber M, Lamerichs R, et al. Initial experiences with in vivo right coronary artery human MR vessel wall imaging at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5:589-594.
 11. Campeau NG, Huston J 3rd, Bernstein MA, Lin C, Gibbs GF. Magnetic resonance angiography at 3.0 Tesla: initial clinical experience. *Top Magn Reson Imaging* 12(3), 183-204, 2001.
 12. Cerdan S, Lotscher HR, Kunnecke B, et al. Monoclonal antibody-coated magnetic particles as contrast agents in magnetic resonance imaging of tumors. *Magn Reson Med*. 1989;12:151-163.
 13. Chambon C, Clement O, Le Blanche A, et al. Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging*. 1993;11:509-519.
 14. Clarke SE, Weinmann H-J, Dai E, Lucas AR, Rutt BK. Comparison of Two Blood Pool Contrast Agents for 0.5-T MR Angiography: Experimental Study in Rabbits. *Radiology* 214:787-794 2000.
 15. Daldrup-Link HE, Brasch RC. Macromolecular contrast agents for MR mammography: current status. *Eur Radiol*. 2003;13:354-365.
 16. Edelman RR, Hesselink JR. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
 17. Edelman RR, Hesselink JR, eds. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990.
 18. Edelmann RR. MR Angiography: Present and Future. *Am J Radiol*, 161, 1-11, 1993.
 19. Fahlvik AK, Klaveness J, Stark DD. Iron oxides as MR imaging contrast agents. *JMRI*. 1993;3:187-197.

20. Frank H, Weissleder R, Bogdanov AA, Brady TJ. Detection of pulmonary emboli by using MR angiography with MPEG-PL-DTPA: An experimental study in rabbits. *Am J Roentgenol* 162, 1041-1046, 1994.
21. Frank H, Weissleder R, Brady TJ. Enhancement of MR angiography with iron oxide: preliminary studies in whole-blood phantom and in animals. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:209-213.
22. Gibbs GF, Huston J 3rd, Bernstein MA, et al. Improved image quality of intracranial aneurysms: 3.0-T versus 1.5-T time-of-flight MR angiography. *AJNR Am j Neuroradiol*. 2004;25:84-87.
23. Grist TM, Korosec FR, Peters DC, Witte S, Walovitch RC, Dolan RP, Bridson WE, Kent Yucel E, Mistretta CA. Steady-state and dynamic MR angiography with MS-325: Initial experience in humans. *Radiology* 207, 539-544, 1998.
24. Hemmingsson A, Carlsten J, Ericsson A, et al. Relaxation enhancement of the dog liver and spleen by biodegradable superparamagnetic particles in proton magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 1987;28:703-705.
25. Hofman MB, Henson RE, Kovacs SJ, et al. Blood pool agent strongly improves 3D magnetic resonance coronary angiography using an inversion prepulse. *Magn Reson Med*. 1999;41:360-367.
26. Ichikawa T, Arbab AS, Araki T, et al. Perfusion MR imaging with a superparamagnetic iron oxide using T2-weighted and susceptibility-sensitive echo-planar sequences: evaluation of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:207-213.
27. Johansson LO, Bjornerud A, Ahlstrom HK, et al. A targeted contrast agent for magnetic resonance imaging of thrombus: implications of spatial resolution. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:615-618.
28. Johansson LO, Nolan MM, Taniuchi M, et al. High-resolution magnetic resonance coronary angiography of the entire heart using a new blood-pool agent, NC100150 injection: comparison with invasive x-ray angiography in pigs. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999;1:139-143.

29. Josephson L, Groman EV, Menz E, Lewis JM, Bengel H. A functionalized superparamagnetic iron oxide colloid as a receptor directed MR contrast agent. *Magn Reson Imaging*. 1990;8:637-646.
30. Josephson L, Lewis J, Jacobs P, et al. The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imaging*. 1988;6:647-653.
31. Jung CW, Jacobs P. Physical and chemical properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents: ferumoxides, ferumoxtran, ferumoxsil. *Magn Reson Imaging*. 1995;13:661-674.
32. Kang HW, Josephson L, Petrovsky A, et al. Magnetic resonance imaging of inducible E-selectin expression in human endothelial cell culture. *Bioconjug Chem*. 2002;13:122-127.
33. Knollmann FD, Bock JC, Rautenberg K, et al. Differences in predominant enhancement mechanisms of superparamagnetic iron oxide and ultrasmall superparamagnetic iron oxide for contrast-enhanced portal magnetic resonance angiography. Preliminary results of an animal study original investigation. *Invest Radiol*. 1998;33:637-643.
34. Knopp MV, Schoenberg SO, Rehm C, Bock M, Essig M, Floemer F, Hentrich R, van Kaick G. Vergleich zweier Gd-Chelate (Gd-DTPA und Gd-BOPTA) für die 3D-MR-Angiographie: Ergebnisse einer Phase-I-Studie. *Fortschr. Röntgenstr.* 168:160, 1998.
35. Knuesel PR, Nanz D, Wolfensberger U, et al. Multislice breath-hold spiral magnetic resonance coronary angiography in patients with coronary artery disease: effect of intravascular contrast medium. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:660-667.
36. Koenig SH, Kellar KE. Theory of $1/T_1$ and $1/T_2$ NMRD profiles of solutions of magnetic nanoparticles. *Magn Reson Med*. 1995;34:227-233.
37. Kramer SC, Wall A, Maintz D, et al. 3.0 Tesla magnetic resonance angiography of endovascular aortic stent grafts: phantom measurements in comparison with 1.5 Tesla. *Invest Radiol*. 2004;39:413-417.

38. Kreft BP, Tanimoto A, Leffler S, Finn JP, Oksendal AN, Stark DD. Contrast-enhanced MR imaging of diffuse and focal splenic disease with use of magnetic starch microspheres. *J Magn Reson Imaging* 1994;4:373-379.
39. Kresse M, Wagner S, Pfefferer D, et al. Targeting of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles to tumor cells in vivo by using transferrin receptor pathways. *Magn Reson Med.* 1998;40:236-242.
40. Laub G. Grundlagen der MR-Angiographie. *Radiologe* 34, 416-422, 1994.
41. Lauffer RB, Pamelee DJ, Dunham SU, Quillet HS, Dolan RP, Witte S, McMurry T J, Walovitch RC. MS-325: Albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology* 207, 529-538, 1998.
42. Lawaczeck R, Bauer H, Frenzel T, Hasegawa M, Ito Y, Kito K, Miwa N, Tsutsui H, Vogler H, Weinmann HJ. Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Pre-clinical profile of SH U 555 A. *Acta Radiologica* 1997; 38:587-597
43. Leiner T, de Vries M, Hoogeveen R, et al. Contrast-enhanced peripheral MR angiography at 3.0 Tesla: initial experience with a whole-body scanner in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging.* 2003;17:609-614.
44. Leung DA, Debatin JF. Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol.* 1997;7:981-1009.
45. Mandeville JB, Moore J, Chesler DA, Garrido L, Weissleder R, Weisskoff RM. Dynamic liver imaging with iron oxide agents: effects of size and biodistribution on contrast. *Magn Reson Med.* 1997;37:885-890.
46. Mayo-Smith WW, Saini S, Slater G, et al. MR contrast material for vascular enhancement: value of superparamagnetic iron oxide. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:73-77.
47. McLachlan SJ, Morris MR, Lucas MA, et al. Phase I clinical evaluation of a new iron oxide MR contrast agent. *J Magn Reson Imaging.* 1994;4:301-307.

48. Mergo PJ, Helmberger T, Nicolas AI, Ros PR. Ring enhancement in ultrasmall superparamagnetic iron oxide MR imaging: a potential new sign for characterization of liver lesions. *AJR*. 1996;166:379-384.
49. Moser E, Trattng S. 3.0 Tesla MR systems. *Invest Radiol*. 2003;38:375-376.
50. Müller MF, Edelman R. Magnetic Resonance angiography of the abdomen. *Gastroenterol Clin North Am*, 24 (2), 435-456, 1995.
51. Nobauer-Huhmann IM, Ba-Ssalamah A, Mlynarik V, et al. Magnetic resonance imaging contrast enhancement of brain tumors at 3 Tesla versus 1.5 Tesla. *Invest Radiol*. 2002;37:114-119.
52. Oehler MC, Schmalbrock P, Chakeres D, et al. Magnetic susceptibility artifacts on high-resolution MR of the femoral bone. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:1135-1143.
53. Paeuser S, Reszka R, Wagner S, Wolf K-J, Buhr H-J, Berger G. Liposome-encapsulated superparamagnetic iron oxide particles as markers in an MRI-guided search for tumor-specific drug carriers. *Anti-Cancer Drug Design* 1997;12:125-135
54. Panting JR, Taylor AM, Gatehouse PD, et al. First-pass myocardial perfusion imaging and equilibrium signal changes using the intravascular contrast agent NC100150 injection. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10:404-410.
55. Pouliquen D, Le Jeune JJ, Perdrisot R, Ermias A, Jallet P. Iron oxide nanoparticles for use as an MRI contrast agent: pharmacokinetics and metabolism. *Magn Reson Imaging*. 1991;9:275-283.
56. Prince MR. Gadolinium enhanced MR Aortography. *Radiology* 191, 155-164, 1994.
57. Prince MR, Yucel EK, Kaufmann JA, Harrison DC, Geller SC. Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography. *JMRI*. 1993; 3:877-881.
58. Reimer P, Bongartz GM. Skript MR Basiskurs. Universitätsklinikum Münster: Peters, P.E., Institut für Klinische Radiologie. 1993.

59. Reimer P, Kwong KK, Weisskoff R, Cohen MS, Brady TJ, Weissleder R. Dynamic signal intensity changes in liver with superparamagnetic MR contrast agents. *JMRI*. 1992;2:177-181.
60. Reimer P, Weissleder R, Brady TJ, et al. Experimental hepatocellular carcinoma: MR receptor imaging. *Radiology*. 1991;180:641-645.
61. Reimer P, Weissleder R, Lee AS, et al. Receptor imaging: application to MR imaging of liver cancer. *Radiology*. 1990;177:729-734.
62. Reiser M, Bongartz G. Magnetresonanzangiographie. *Radiologe*. 1994; 34:415.
63. Remsen LG, McCormick CI, Roman-Goldstein S, et al. MR of carcinoma-specific monoclonal antibody conjugated to monocrySTALLINE iron oxide nanoparticles: the potential for noninvasive diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:411-418.
64. Rinck PA, Muller RN. Field strength and dose dependence of contrast enhancement by gadolinium-based MR contrast agents. *Eur Radiol*. 1999;9:998-1004.
65. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol*. 2005;40:715-724.
66. Rozenman Y, Zou XM, Kantor HL. Magnetic resonance imaging with superparamagnetic iron oxide particles for the detection of myocardial reperfusion. *Magn Reson Imaging*. 1991;9:933-939.
67. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:415-422.
68. Saeed M, Wendland MF, Engelbrecht M, Sakuma H, Higgins CB. Value of blood pool contrast agents in magnetic resonance angiography of the pelvis and lower extremities. *Eur Radiol* 1998;8:1047-1053.

69. Saini S, Stark DD, Hahn PF, Wittenberg J, Brady TJ, Ferrucci JT. Ferrite particles: a superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system. *Radiology* 1987; 162:211-216.
70. Schaffer BK, Linker C, Papisov M, et al. MION-ASF: biokinetics of an MR receptor agent. *Magn Reson Imaging*. 1993;11:411-417.
71. Schmitt F, Grosu D, Mohr C, et al. (3 Tesla MRI: successful results with higher field strengths). *Radiologe*.2004;44:31-47.
72. Schmitz SA, Albrecht T, Wolf KJ. MR angiography with superparamagnetic iron oxide: feasibility study. *Radiology*. 1999;213:603-607.
73. Schmitz SA, Winterhalter S, Schiffler S, et al. USPIO-enhanced direct MR imaging of thrombus: preclinical evaluation in rabbits. *Radiology*. 2001;221:237-243.
74. Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, et al. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med*.2005;54:507-512.
75. Stillman A E, Wilke N, Li D, Haacke M, McLachlan S. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide to enhance MRA of the renal and coronary arteries: Studies in human patients. *J Comp Ass Tomogr* 20 (1), 51-55, 1996.
76. Stuber M, Botnar RM, Fischer SE, et al. Preliminary report on in vivo coronary MRA at 3 Tesla in humans. *Mag Reson Med*. 2002;48:425-429.
77. Taupitz M, Schmitz S, Hamm B. [Superparamagnetic iron oxide particles: current state and future development]. *Rofo*. 2003;175:752-765.
78. Taupitz M, Schnorr J, Wagner S, et al. Coronary MR angiography: experimental results with a monomer-stabilized blood pool contrast medium. *Radiology*. 2002;222:120-126.
79. Taylor AM, Panting JR, Keegan J, et al. Safety and preliminary findings with the intravascular contrast agent NC100150 injection for MR coronary angiography. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9:220-227.
80. Thomas SD, Al-Kwif O, Emery DJ, et al. Application of magnetization transfer at 3.0 T in three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angio-

- graphy of the intracranial arteries. *J Magn Reson Imaging*.2002;15:479-483.
81. Trattnig S.(3 Tesla magnetic resonance tomography-clinical applications). *Wien Med Wochenschr Suppl*. 2002;22-27.
 82. Turetschek K, Huber S, Floyd E, et al. MR imaging characterization of microvessels in experimental breast tumors by using a particulate contrast agent with histopathologic correlation. *Radiology*. 2001;218:562-569.
 83. Turetschek K, Huber S, Helbich T, et al. Dynamic MRI enhanced with albumin-(Gd-DTPA)₃₀ or ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (NC100150 injection) for the measurement of microvessel permeability in experimental breast tumors. *Acad Radiol*. 2002;9 Suppl 1:S112-114.
 84. Uematsu H, Dougherty L, Takahashi M, et al. Pulmonary MR angiography with contrast agent at 4 Tesla: a preliminary result. *Magn Reson Med*. 2001;46:1028-1030.
 85. Vogl T J, Hoffmann Y, Mühler A, Felix R. Kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie. *Radiologe* 34, 423-429, 1994.
 86. Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol* 2001;11:2319-2331.
 87. Weissleder R, Bogdanov A, Neuwelt EA, et al. Long-circulating iron oxides for MR imaging. *Adv Drug Deliv Rev*. 1995;16:321-334.
 88. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology*. 1990;175:489-493.
 89. Weissleder R, Lee AS, Fischman AJ, et al. Polyclonal human immunoglobulin G labeled with polymeric iron oxide: antibody MR imaging. *Radiology*. 1991;181:245-249.

90. Weissleder R, Reimer P, Lee AS, et al. MR receptor imaging: ultrasmall iron oxide particles targeted to asialoglycoprotein receptors. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155:1161-1167.
91. Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152:167-173.
92. Widder DJ, Greif WL, Widder KJ, Edelmann RR, Brady TJ. Magnetite albumin microspheres: a new MR contrast material. *Am J Roentgenol* 1987;148:399-404
93. Wiener EC, Brechbiel MW, Brothers H, Magin RL, Gansow OA, Tomalia DA, Lauterbur PC. Dendrimer-based metal chelates: A new class of magnetic resonance imaging contrast agents. *MRM* 31,1-8 1994.
94. Wikstrom LJ, Johansson LO, Ericsson BA, et al. Abdominal vessel enhancement with an ultrasmall, superparamagnetic iron oxide blood pool agent: evaluation of dose and echo time dependence at different field strengths. *Acad Radiol.* 1999;6:292-298.
95. Willinek WA, Born M, Simon B, et al. Time-of-flight MR angiography: comparison of 3.0-T imaging and 1.5-T imaging-initial experience. *Radiology.*2003;229:913-920.
96. Willinek WA, Gieseke J, von Falkenhausen M, et al. Sensitivity encoding (SENSE) for high spatial resolution time-of-flight MR angiography of the intracranial arteries at 3.0 T. *Rofo.*2004;176:21-26.

7 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Walter Heindel, Direktor des Instituts für klinische Radiologie, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte.

Besonders danke ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Allkemper, der mir unermüdlich mit zahlreichen Hilfestellungen bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung des Universitätsklinikums Münster herzlich bedanken.

Schließlich bedanke ich mich besonders bei meinen Eltern, meiner Familie und meinem Mann Christoph und meinem Sohn Moritz für die stets große Unterstützung und Rücksichtnahme.

8 Lebenslauf



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)

10 . Mai 2002

Tierschutz; Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 12.03.2002, hier eingegangen am 25.03.2002

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

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
Instiut 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 Inselbogen (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 das Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Piontkowski