

Hendrik von Tengg-Kobligk

Dr. med.

**MR Kontrastmittel im klinischen Vergleich: Systematische Analyse neuartiger Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie**

Geboren am 09.05.1972 in Münster

Reifeprüfung am 30.06.1992

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2001

Physikum am 19.03.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Bern, Schweiz; Heidelberg; New York, U.S.A.

Staatsexamen am 02.05.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M.V. Knopp

**Zusammenfassung**

Die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie hat in den letzten Jahren als nicht invasive Bildgebungsmethode eine zunehmende Bedeutung in der klinischen Patientenversorgung gewonnen. Insbesondere die Aufnahmetechniken haben sich rapide weiterentwickelt, so dass die dreidimensionale Bildgebung der abdominalen Arterien von 50 Sekunden auf vier Sekunden verkürzt werden konnte. Diese schnellen und qualitativ hochwertigen Aufnahmen sind nur durch den Einsatz von Kontrastmitteln durchführbar. Die bisher für die MR-Bildgebung zugelassenen Kontrastmittel (fünf) zeigen bisher keine Unterschiede in den Abbildungseigenschaften. Zu Beginn dieser Arbeit waren neuartige Kontrastmittel im Rahmen klinischer Studien verfügbar, deren Kontrastierungscharakteristika und intravasales Verhalten für die MR-Angiographie bis dahin nicht systematisch analysiert waren.

Ziel des Projektes war es zu untersuchen, ob eventuell vorhandene charakteristische Unterschiede der Kontrastmittel hinsichtlich der Gefäßabbildungseigenschaften identifiziert sowie ob für die verschiedenen Kontrastmittelgruppen Vor- und Nachteile aufgezeigt werden können, die für weiterführende Studien relevant sein könnten.

Die vorliegende Arbeit vergleicht drei neuartige Kontrastmittel (Gadobenat-Dimeglumin 0,5 M, Gadobutrol 1,0 M, NC100150) mit dem Standardkontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin 0,5 M (Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG) hinsichtlich ihrer vaskulären Abbildungseigenschaften. Gadobenat-Dimeglumin 0,5 M (MultiHance<sup>®</sup>, Bracco-Byk Gulden) weist eine erhöhte Relaxivität auf, da es temporär an Serumproteine bindet; Gadobutrol 1,0 M (Gadovist<sup>®</sup>, Schering AG) kann in höherer Konzentration appliziert werden und NC100150

(Clariscan<sup>®</sup>, Amersham Health) verweilt aufgrund der relativ großen Eisenoxidkristalle länger im Intravasalraum und kann ebenfalls ein stärkeres Gefäßsignal erzeugen.

Als Studiendesign wurden inter- und intraindividuelle Vergleiche als standardisierte Probanden- (Phase I) und Patientenstudien (Phase II) entwickelt und durchgeführt, um möglichst objektive Gegenüberstellungen zu erreichen. Im Rahmen dieser Studien (u.a. drei Pilotstudien) wurden Applikation, intravasales Verhalten, Kontrastierungseigenschaften und Dosierung der einzelnen Kontrastmittel quantitativ und qualitativ vergleichend analysiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erstmals, dass signifikante Unterschiede in den vaskulären Abbildungseigenschaften der drei neuartigen Kontrastmittel bestehen. Die Phase I Studien ergaben, dass das relativ visköse und schwach proteinbindende Gadobenat-Dimeglumin im Bolus bis einer Flussrate 3,0 ml/s sehr gute Abbildungseigenschaften aufzeigt. Im intraindividuellen Vergleich mit Gadopentetat-Dimeglumin erzielte Gadobenat-Dimeglumin signifikant bessere Werte bei der Signalintensität ( $p < 0,05$ ), der Breite des Signalgipfels ( $p < 0,05$ ) und der Fläche unter der Kurve (AUC,  $p < 0,01$ ). Die qualitative Analyse („Multireader Beurteilung“) bevorzugte für alle aufgestellten Parameter Gadobenat-Dimeglumin. Die intraindividuelle Gegenüberstellung zwischen Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol 1,0 M und Gadobenat-Dimeglumin mit der multiphasischen (zeitaufgelösten) MR Angiographie zeigte für Gadobenat-Dimeglumin eine signifikant bessere Kontrastierung der Arterien ( $p < 0,05$ ) und eine verbesserte Abbildung der Venen. Anhand Phase II Studien konnten die Ergebnisse für Gadobenat-Dimeglumin bei atherosklerotisch veränderten Gefäßen und intraindividuellen Vergleich mit der i.a. DSA bestätigt werden. Die Dosierung von 0,1 mmol/kg KG erwies sich als am effektivsten. Die Ergebnisse der Phase I und II Studien mit dem ebenfalls relativ visköseren Gadobutrol 1,0 M zeigten keine signifikant stärkere Erhöhung des arteriellen und venösen Gefäßsignals gegenüber Gadopentetat-Dimeglumin. Ein signifikant späteres Erscheinen des Signalgipfels nach Gabe von Gadobutrol 1,0 M deutet auf ein unterschiedliches intravasales Verhalten hin.

Durch intravenöse Gabe von Eisenpartikeln (NC100150) konnte ein längeres Zeitfenster für die vaskuläre Bildgebung („Intravaskuläres Kontrastmittel“) erzielt werden. Damit ließ sich eine höhere räumliche Bildauflösung erreichen. Dies wurde für die Dosis von 5 mg Fe/kg KG durch eine sehr gute Korrelation mit der i.a. DSA bestätigt ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich mit den auf Gadolinium basierenden Kontrastmitteln zeigte NC100150 jedoch eine schlechtere Homogenität des Gefäßsignals.

Durch den intraindividuellen Vergleich konnten die Abbildungseigenschaften auch des Standardkontrastmittels Gadopentetat-Dimeglumin systematisch evaluiert und somit die bisherigen Literaturbeschreibungen erweitert werden.

Abschließend wurde basierend auf den charakteristischen Eigenschaften der untersuchten MR Kontrastmittel eine neue Gruppierung kardiovaskulärer Kontrastmittel erarbeitet.

Durch die klinisch-experimentellen Untersuchungen im Rahmen der Phase I Studien wurden wesentliche Daten hinsichtlich der Dosierung, Applikation, des intravasalen Verhaltens und

der Abbildungscharakteristika gewonnen, die zur Planung und Durchführung der weiteren klinischen MRA Phasen (II und III) beitrugen. Ein intraindividuelles Studiendesign ermöglichte trotz geringerer Probandenzahlen ( $\leq 10$ /Studie) einen hohen Grad an Standardisierung und Objektivität. Diese Vergleichsstudien zeigten erstmals dass tatsächliche Unterschiede in den vaskulären Abbildungseigenschaften vorhanden sind, die sich vorteilhaft für die MR-Angiographie nutzen lassen. Da sich diese Kontrastmittel in Bezug auf die Kontrastierung und im Gefäßsystem unterschiedlich verhalten, ist die genaue Kenntnis der charakteristischen Eigenschaften für die MR-Angiographie von Bedeutung. Um die verschiedenen Kontrastmittel optimal einzusetzen, müssen die Applikations- und Akquisitionsprotokolle den physiko-chemischen Verhalten der einzelnen Kontrastmittel angepasst werden. Eine Verbesserung der vaskulären Abbildungseigenschaften ist z.B. mit dem proteinbindenden Gadobenat-Dimeglumin möglich. Eine Optimierung der Abbildungseigenschaften lässt sich jedoch nicht einfach durch eine Erhöhung der Konzentration erzielen, wie es sich durch die Studien mit Gadobutrol 1,0 M zeigte.

Die erhobenen und veröffentlichten Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten MR-Angiographiestudien wurden von anderen Arbeitsgruppen bereits nachfolgend bestätigt.