

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Untersuchung der hepatobiliären Kinetik von
Gd-EOB-DTPA im Hochfeldmagnetresonanztomographen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Bethke

aus Wolfenbüttel

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr.med. C. Stroszczyński

2. Prof. Dr. med. N. Hosten

3. Priv.-Doz. Dr. K.-T. Hoffmann

Datum der Promotion: 27.03.2007

Per aspera ad astra.

Inhalt

1. Einleitung

1.1. Aktueller Stand der Leberdiagnostik in der Magnetresonanztomographie	7
1.1.1. T2-Kontrastmittel	8
1.1.2. T1-Kontrastmittel	9
1.2. MRT- Diagnostik von Leberzirrhose und Cholestase	13
1.3. Krankheiten der Leber	16
1.3.1. Leberzirrhose	16
1.3.2. Cholestase	18
1.4. Leberspezifische Laborwerte	19
1.4.1. Bilirubin	19
1.4.2. Alkalisch Phosphatase und γ -Glutamyl-Transferase	19
1.4.3. Thromboplastinzeit (TPZ; Quick-Wert)	20
1.4.4. Albumin	20
1.4.5. Weitere leberspezifische Laborwerte	20
1.5. Fragestellung	21

2. Material und Methoden

2.1. Phantom	22
2.2. Patienten	23
2.3. MRT-Methodik	26
2.3.1. Vorbereitung der Patienten	26
2.3.2. Untersuchungsprotokoll	26
2.3.3. Geräte	27
2.3.4. Sequenzen	28
2.4. Analyse der Bilder	30
2.5. Laborwerte	31
2.6. Statistik	32

3. Ergebnisse

3.1. Nebenwirkung	35
3.2. Phantom	35
3.3. Signalintensität der nativen Untersuchung	37
3.4. Signalintensitätsdynamik aller Patientengruppen	38
3.5. Prozentuales Enhancement der Signalintensität und des Signal-to-Noise-Ratio	39
3.6. Zeitfenster der leberspezifischen Kontrastgebung	45
3.7. Laborwerte	53
3.8. Bildbeispiele	54

4. Diskussion

4.1. Phantom	58
4.2. Signalintensität der nativen Untersuchung	59
4.3. Signalintensitätsdynamik aller Patientengruppen	59
4.4. Prozentuales Enhancement der Signalintensität und des Signal-to-Noise-Ratio	59
4.4.1. Zirrhose	59
4.4.2. Chemotherapie	61
4.4.3. Cholestase	62
4.5. Zeitfenster der leberspezifischen Kontrastgebung	63
4.6. Laborwerte	65
4.7. Limitationen	66
4.8. Zusammenfassung	67

5. Anhang

5.1. Abkürzungsverzeichnis	70
5.2. Abbildungsverzeichnis	72
5.3. Diagrammverzeichnis	72
5.4. Tabellenverzeichnis	74
5.5. Literaturverzeichnis	75

Erklärung	82
Danksagung	83
Curriculum vitae	84

5. Anhang

5.1. Abkürzungsverzeichnis

AP (Alkalische Phosphatase)

ALAT (Alaninaminotransferase)

ASAT (Aspartataminotransferase)

CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydoxorubicin, Vincristin, Prednisone)

cMOAT (canalicular Multiorganic Anion Transporter)

CNR (Contrast-to-Noise-Ratio; Kontrast-zu-Hintergrundrauschenverhältnis)

DHC (Ductus hepaticus communis)

ERCP (Edoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie)

FAME (Fast Acquisition with Multiphase Excitation Fast Gradient Echo 3 D)

FFE (Fast Field Echo)

FIRM (Inversion Recovery)

FS (Fat Saturation)

fSPGR (fast Spoiled Gradient Echo)

Gd-BOPTA (Gadobenate-Dimeglumine, Multihance®, Altana Pharma GmbH, Deutschland)

Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure)

GLDH (Glutamathydrogenase)

γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase)

HCC (Hepatozelluläres Karzinom)

LAVA (Liver Acquisition Volume Acquisition)

MnDPDP (Magnafodipir Trisodium)

MRCP (Magnetresonanzcholangiographie)

MRT (Magnetresonanztomographie)

NiCl (Nickelchlorid)

OATP (Organic Anion-transportingpeptid)

SE-Sequenzen (Spin Echo Sequenzen)

SI (Signalintensität)

SPIO (Superparamagnetische Eisenoxide)

SNR (Signal-to-Noise-Ratio; Signal zu Hintergrundrauschenverhältnis)

RES (Reticuloendotheliales System)

T1/T2w-Aufnahmen (T1/T2-gewichtete Aufnahmen)

TE (Echozeit)

THRIVE (3D Gradient Echo, Fat Saturation)

TPZ (Thromboplastinzeit)

TR (Repetitionszeit)

TSE-Sequenzen (Turbo Spin Echo Sequenzen)

WATS (Water Selective Gradient Sequens)

5.2. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der Leberzirrhose im MRT
- Abbildung 2: Darstellung der Cholestase im MRT (T1w Aufnahme)
- Abbildung 3: Darstellung der Cholestase im MRT (T2w Aufnahme)
- Abbildung 4: Messung der SI mittels ROI
- Abbildung 5: Beispielbild: Gesunde Leber, nativ
- Abbildung 6: Beispielbild: Gesunde Leber, venöse Phase
- Abbildung 7: Beispielbild: Gesunde Leber, 20 min post KM
- Abbildung 8: Beispielbild: Gesunde Leber, 1 h post KM
- Abbildung 9: Beispielbild: Zirrhose, nativ
- Abbildung 10: Beispielbild: Zirrhose, venöse Phase
- Abbildung 11: Beispielbild: Zirrhose, 10 min post KM
- Abbildung 12: Beispielbild: Zirrhose, 20 min post KM

5.3. Diagrammverzeichnis

- Diagramm 1: Untersuchung an einem Phantom
- Diagramm 2: Untersuchung an zwei Phantomen
- Diagramm 3: SI des Leberparenchyms in der nativen Messung
- Diagramm 4: Signalintensitätsdynamik des Leberparenchyms aller Patientengruppen
- Diagramm 5: Prozentuales Enhancement der SI der Leber in den verschiedenen Patientengruppen
- Diagramm 6: Prozentuales Enhancement der SNR der Leber in den verschiedenen Patientengruppen
- Diagramm 7: Prozentuales Enhancement der SI des DHC in den verschiedenen Patientengruppen
- Diagramm 8: Prozentuales Enhancement der SNR des DHC in den verschiedenen Patientengruppen
- Diagramm 9: Differenz der SI von Leberparenchym und DHC bei gesunden Patienten

- Diagramm 10: Differenz der CNR von Leberparenchym und DHC bei gesunden Patienten
- Diagramm 11: Differenz der SI von Leberparenchym und DHC bei Zirrhosepatienten
- Diagramm 12: Differenz der CNR von Leberparenchym und DHC bei Zirrhosepatienten
- Diagramm 13: Differenz der SI von Leberparenchym und DHC bei Patienten nach Chemotherapie
- Diagramm 14: Differenz der CNR von Leberparenchym und DHC bei Patienten nach Chemotherapie
- Diagramm 15: Differenz der SI von Leberparenchym und DHC bei Patienten mit inkompletter Obstruktion
- Diagramm 16: Differenz der CNR von Leberparenchym und DHC bei Patienten mit inkompletter Obstruktion
- Diagramm 17: Differenz der SI von Leberparenchym und DHC bei Patienten mit kompletter Obstruktion
- Diagramm 18: Differenz der CNR von Leberparenchym und DHC bei Patienten mit kompletter Obstruktion

5.4. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klassifikation der Leberzirrhose nach Child
- Tabelle 2: Klassifikation der Hepatischen Enzephalopathie
- Tabelle 3: Patientenkollektiv
- Tabelle 4: Indikationen zur MRT
- Tabelle 5: Maligne Grunderkrankungen in Gruppe 3
- Tabelle 6: Chemotherapeutika
- Tabelle 7: Untersuchungsprotokoll
- Tabelle 8: Gerätebeschreibung MRT 1
- Tabelle 9: Gerätebeschreibung MRT 2
- Tabelle 10: Gerätebeschreibung MRT 3
- Tabelle 11: Sequenzen am MRT 1
- Tabelle 12: Sequenzen am MRT 2
- Tabelle 13: Sequenzen am MRT 3
- Tabelle 14: Staffelung der Laborwerte γ -GT und AP
- Tabelle 15: Signifikanztest nativ
- Tabelle 16: Nullpunkt in Minuten und Si und CNR nach 20 Minuten

5.5. Literaturverzeichnis

1. Rummeny EJ. Ganzkörper-MR-Tomographie; Thieme; 2002
2. Kumano S, Murakami T, Kim T, et al. Using superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI to differentiate metastatic hepatic tumors and nonsolid benign lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1335-1339.
3. Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216:154-162.
4. Metz S, Bonaterra G, Rudelius M, Settles M, Rummeny EJ, Daldrup-Link HE. Capacity of human monocytes to phagocytose approved iron oxide MR contrast agents in vitro. *Eur Radiol* 2004; 14:1851-1858.
5. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, et al. MRI of focal nodular hyperplasia (FNH) with gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) and SPIO (ferumoxides): an intra-individual comparison. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17:593-602.
6. Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Streitparth F, Wieners G, Lopez-Haninnen E. [Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA]. *Radiologe* 2004; 44:1185-1191.
7. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol* 2003; 13:1266-1276.
8. Duda SH, Laniado M, Kopp AF, et al. Superparamagnetic iron oxide: detection of focal liver lesions at high-field-strength MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4:309-314.
9. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004; 14:559-578.
10. Shamsi K. Gd-EOB-DTPA (Eovist), a liver specific Contrast agent for MRI: results of a placebo controlled double blind dose ranging study in patients with focal liver lesion. In: 10. scientific meeting and exhibition of the International Society for Magnetic resonance in Medicine. Honolulu, USA, 2002.
11. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med* 1991; 22:233-237; discussion 242.

12. Reimer P, Tombach B, Daldrup H, et al. [New MR contrast media in liver diagnosis. Initial clinical results with hepatobiliary Eovist (gadolinium-EOB-DTPA) and RES-specific Resovist (SH U 555 A)]. *Radiologe* 1996; 36:124-133.
13. Westbrook C. *MRI at a glance*: Blackwell Science Ltd, 2002.
14. van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:153-157.
15. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200:59-67.
16. Fujita M, Yamamoto R, Takahashi M, et al. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma in mice: quantitative image analysis. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:768-770.
17. Tanimoto A, Satoh Y, Yuasa Y, Jinzaki M, Hiramatsu K. Performance of Gd-EOB-DTPA and superparamagnetic iron oxide particles in the detection of primary liver cancer: a comparative study by alternative free-response receiver operating characteristic analysis. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:120-124.
18. Zangos S, Hammerstingl R, Mack MG, et al. [Renal enhancement and excretion of the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA]. *Rofo* 2001; 173:1034-1040.
19. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199:177-183.
20. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230:266-275.
21. Bollow M, Taupitz M, Hamm B, Staks T, Wolf KJ, Weinmann HJ. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA as a hepatobiliary contrast agent for use in MR cholangiography: results of an in vivo phase-I clinical evaluation. *Eur Radiol* 1997; 7:126-132.
22. de Haen C, Gozzini L. Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3:179-186.

23. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging--a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000; 215:727-736.
24. Schneider G, Maas R, Schultze Kool L, et al. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison. *Invest Radiol* 2003; 38:85-94.
25. Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, Kirchin M. Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in nonpatient and patient volunteers. *Acad Radiol* 1999; 6:282-291.
26. Kirchin MA, Pirovano G, Venetianer C, Spinazzi A. Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance): extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14:281-294.
27. Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine for magnetic resonance imaging of liver tumors. *Invest Radiol* 2001; 36:632-641.
28. Tirkkonen B, Aukrust A, Couture E, et al. Physicochemical characterisation of mangafodipir trisodium. *Acta Radiol* 1997; 38:780-789.
29. Toft KG, Hustvedt SO, Grant D, et al. Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man. *Acta Radiol* 1997; 38:677-689.
30. Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 1991; 178:73-78.
31. Marchal G, Zhang X, Ni Y, Van Hecke P, Yu J, Baert AL. Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats: a correlation study of MR imaging, microangiography, and histology. *Magn Reson Imaging* 1993; 11:665-674.
32. Tsuda N, Kato N, Murayama C, Narazaki M, Yokawa T. Potential for differential diagnosis with gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in experimental hepatic tumors. *Invest Radiol* 2004; 39:80-88.

33. Youk JH, Lee JM, Kim CS. MRI for detection of hepatocellular carcinoma: comparison of mangafodipir trisodium and gadopentetate dimeglumine contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1049-1054.
34. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992; 183:59-64.
35. Vitellas KM, Tzalonikou MT, Bennett WF, Vaswani KK, Bova JG. Cirrhosis: spectrum of findings on unenhanced and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Abdom Imaging* 2001; 26:601-615.
36. Murakami T, Baron RL, Federle MP, et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996; 198:567-572.
37. Marti-Bonmati L, Lonjedo E, Poyatos C, Casillas C. MnDPDP enhancement characteristics and differentiation between cirrhotic and noncirrhotic livers. *Invest Radiol* 1998; 33:717-722.
38. M Reiser WS. *Magnetresonancetomographie*: Springer-Verlag, 1997.
39. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. A prospective comparison of magnetic resonance cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the evaluation of patients with suspected biliary tract disease. *Clin Radiol* 1999; 54:513-520.
40. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1527-1533.
41. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998; 48:1-10
42. Ryo T, Tadashi I, Shoki T. Chronic Pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation. *Radiol* 2006; 238:920-928
43. Adamek HE, Schilling D, Weitz M, Riemann JF. Choledochocoele imaged with magnetic Resonance Cholangiography. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1082-1083
44. Flasnoecker M. *Thiemes Innere Medizin: TIM*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.

45. Ward J, Robinson PJ. How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Eur Radiol* 2002; 12:2258-2272.
46. Klupp J, Kohler S, Pascher A, Neuhaus P. Liver transplantation as ultimate tool to treat portal hypertension. *Dig Dis* 2005; 23:65-71.
47. Helmberger T, Holzknicht N, Schopf U, et al. [Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results]. *Radiologe* 2001; 41:69-76.
48. Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, et al. [Current concepts and recent developments of laser ablation in tumor therapy]. *Radiologe* 2004; 44:320-329.
49. Coakley FV, Schwartz LH. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:157-162.
50. Ni Y, Marchal G, Lukito G, Yu J, Muhler A, Baert AL. MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and total bile duct obstruction in rats: correlation with serologic, microcholangiographic, and histologic findings. *Radiology* 1994; 190:753-758.
51. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, et al. MRI findings of primary biliary cirrhosis: correlation with Scheuer histologic staging. *Abdom Imaging* 2005; 30:71-76.
52. Cui Y, König J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem* 2001; 276:9626-9630.
53. Thomas L. *Labor und Diagnose: TH-Books*, 2005.
54. Harihara Y, Makuuchi M, Kawarasaki H, et al. Living-related liver transplantation in adults compared with children. *Transplant Proc* 2000; 32:2160-2161.
55. Stern W, Schick F, Kopp AF, et al. Dynamic MR imaging of liver metastases with Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol* 2000; 41:255-262.
56. Reimer P, Tombach B, Daldrup H, et al. [New MR contrast media in liver diagnosis. Initial clinical results with hepatobiliary Eovist (gadolinium-EOB-DTPA) and RES-specific Resovist (SH U 555 A)]. *Radiologe* 1996; 36:124-133.
57. Carlos RC, Branam JD, Dong Q, Hussain HK, Francis IR. Biliary imaging with Gd-EOB-DTPA: is a 20-minute delay sufficient? *Acad Radiol* 2002; 9:1322-1325.

58. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. Efficacy and Safety of MR Imaging with Liver-specific Contrast Agent: U.S. Multicenter Phase III Study. *Radiology* 2005; 237:89-98.
59. Olsrud J, Latt J, Brockstedt S, Romner B, Bjorkman-Burtscher IM. Magnetic resonance imaging artifacts caused by aneurysm clips and shunt valves: dependence on field strength (1.5 and 3 T) and imaging parameters. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22:433-437.
60. Yoshikawa K, Inoue Y, Shimada M, et al. Contrast-enhanced MR angiography in rats with hepatobiliary contrast agents. *Magn Reson Imaging* 2004; 22:937-942.
61. Ryeom HK, Kim SH, Kim JY, et al. Quantitative evaluation of liver function with MRI Using Gd-EOB-DTPA. *Korean J Radiol* 2004; 5:231-239.
62. Planchamp C, Montet X, Frossard JL, et al. Magnetic resonance imaging with hepatospecific contrast agents in cirrhotic rat livers. *Invest Radiol* 2005; 40:187-194.
63. Tanimoto A, Yuasa Y, Shinmoto H, et al. Superparamagnetic iron oxide-mediated hepatic signal intensity change in patients with and without cirrhosis: pulse sequence effects and Kupffer cell function. *Radiology* 2002; 222:661-666.
64. Muhler A, Heinzelmann I, Weinmann HJ. Elimination of gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA in a rat model of severely impaired liver and kidney excretory function. An experimental study in rats. *Invest Radiol* 1994; 29:213-216.
65. Rost D, Herrmann T, Sauer P, et al. Regulation of rat organic anion transporters in bile salt-induced cholestatic hepatitis: effect of ursodeoxycholate. *Hepatology* 2003; 38:187-195.
66. Stedman CA, Liddle C, Coulter SA, et al. Nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor ameliorate cholestatic liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:2063-2068.
67. Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, et al. Optimal dose of hepatobiliary contrast agent for MR cholangiography: experimental study in rats. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8:847-852.
68. Runge VM. A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:643-650.

69. Terhaar OA, Abbas S, Thornton FJ, et al. Imaging patients with "post-cholecystectomy syndrome": an algorithmic approach. Clin Radiol 2005; 60:78-84.

Erklärung

„Ich, Anne Bethke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Klinische Untersuchung der hepatobiliären Kinetik von Gd-EOB-DTPA im Hochfeldmagnetresonanztomographen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christian Stroszczyński für die stets hilfreiche Zusammenarbeit, sein hohes Engagement sowie für die Organisation und Planung der Studie.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité durchzuführen.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Gunnar Gaffke für die gute Kooperation und für das Fachwissen, das er an mich weiter gegeben hat.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlenheilkunde danke ich dafür, dass sie mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite standen.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Vanessa Ehrhardt aus dem Institut für Mathematik und Informatik der Freien Universität Berlin für die ausführliche statistische Beratung.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich nicht nur von der Arbeit abgehalten, sondern mich auch immer wieder motiviert und ermutigt haben.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.