

Aus dem
Charité Centrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
und Nuklearmedizin, Institut für Radiologie mit den Bereichen
Kinderradiologie und Neuroradiologie
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Diagnostik der koronaren Herzkrankheit mit der Magnetresonanztomographie: Experimentelle und klinische Evaluation von Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Kontrastmitteln

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Philipp Moritz Wagner

geboren am 27. September 1977 in München

Eingereicht: April 2013

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Heindel

2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Langer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Material und Methoden	4
2.1. Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel	4
2.2. Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel	8
2.3. Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel	10
3. Ergebnisse	12
3.1. Infarktbildgebung mit den Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmitteln Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin [Originalarbeit 1, 2]	12
3.2. Koronarangiographie mit dem Gadolinium-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium [Originalarbeit 3, 4]	14
3.3. Koronarangiographie mit dem Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel VSOP-C184 [Originalarbeit 5, 6]	16
4. Diskussion	18
5. Zusammenfassung	28
6. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil der Schrift sind	31
7. Literatur	32
Danksagung	41
Erklärung	42

Abkürzungsverzeichnis

CMRA	MR-Angiographie der Koronararterien (Coronary Magnetic Resonance Angiography)
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-Noise Ratio)
$CNR_{\text{Blut-Myokard}}$	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen Blut und Myokard (Contrast-to-Noise Ratio zwischen Blut und Myokard)
CT	Computertomographie
Gd	Gadolinium
GRE	Gradientenecho
Fe	Eisen
KHK	Koronare Herzkrankheit
kDa	Kilodalton
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R1	T1-Relaxivität
R2	T2-Relaxivität
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
SSFP	Steady State Free Precession
USPIO	Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Particles
VSOP	Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles
VSOP-C184	Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles mit Citratbeschichtung (184. Herstellungsvariante)

1. Einleitung und Fragestellung

In den Industrienationen ist die koronare Herzkrankheit (KHK) eine der häufigsten Todesursachen [1]. Das Risiko, im Laufe des Lebens an der KHK zu erkranken, liegt in Deutschland bei 8.2 % [2]. Die Hauptursache der KHK ist die Atherosklerose, die durch Plaquebildung zur Stenosierung der Koronararterien führt [3, 4]. Klinisch wird zwischen der stabilen KHK und dem akuten Koronarsyndrom unterschieden. Die stabile KHK ist durch hämodynamisch relevante Koronarstenosen charakterisiert [5]. Das Leitsymptom der stabilen KHK ist die belastungsabhängige Angina pectoris. Weitere Symptome sind stumme Myokardischämien, Herzrhythmusstörungen und Zeichen der Herzinsuffizienz. Das akute Koronarsyndrom entsteht meist durch die Ruptur eines vulnerablen Plaques mit konsekutiver Thrombenbildung [3]. Zu den Symptomen des akuten Koronarsyndroms zählen die instabile Angina pectoris, der akute Herzinfarkt und der plötzliche Herztod. In der Diagnostik der KHK haben bildgebende Verfahren eine zentrale Bedeutung [6]. Neben der invasiven Katheterangiographie werden eine Vielzahl von nicht-invasiven Schnittbildverfahren für die Beurteilung der Koronararterien und des Herzmuskels verwendet. Hierzu gehören die Echokardiographie, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [6]. Ein wesentlicher Vorteil der MRT gegenüber der Katheterangiographie, der CT und den nuklearmedizinischen Verfahren ist die fehlende Strahlenexposition. Entsprechend der aktuellen Konsensusempfehlung der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ist die MRT vielseitig für die Diagnostik der stabilen KHK einsetzbar [7]. Zu den anerkannten Indikationen der MRT zählen hierbei die myokardiale Vitalitäts- und Ischämiediagnostik sowie die Beurteilung der kardialen Pumpfunktion [7]. Eine wesentliche Limitation der MRT ist die unzureichende diagnostische Genauigkeit der MR-Angiographie der Koronararterien (CMRA; Coronary Magnetic Resonance Angiography) [8, 9]. Entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien ist die CMRA daher nicht für die Diagnostik der KHK indiziert [7, 10]. Einzelne Studien haben jedoch in den letzten Jahren gezeigt, dass unter Verwendung moderner MR-Technologien eine Beurteilung von Koronarstenosen mit hoher diagnostischer Genauigkeit möglich ist [11-15].

Die MRT kann viele klinische Fragestellungen aufgrund des hohen intrinsischen Weichteilkontrastes ohne Kontrastmittel beantworten [16, 17]. Eine zuverlässige Beurteilung der Vitalität und Durchblutung des Herzmuskels gelingt jedoch nur mit geeigneten intravenösen Kontrastmitteln [18]. In der MRT werden überwiegend niedermolekulare paramagnetische Gadoliniumchelate verwendet, die zur Gruppe der extrazellulären Kontrastmittel gehören [19]. Extrazelluläre Kontrastmittel diffundieren nach intravenöser Applikation schnell aus dem Gefäßlumen und verteilen sich unspezifisch im intra- und extravasalen Extrazellulärraum. Extrazelluläre Kontrastmittel sind gut für die Infarkt Diagnostik einsetzbar, da sie sich im erweiterten Extrazellulärraum von Infarkten anreichern [20]. Für die CMRA sind extrazelluläre Kontrastmittel aufgrund ihrer schnellen Diffusion aus dem Gefäßlumen dagegen nicht geeignet [21, 22]. Die CMRA benötigt Kontrastmittel mit langer intravasaler Verweildauer, die als Blut-Pool-Kontrastmittel bezeichnet werden [23]. Blut-Pool-Kontrastmittel werden auf Basis von paramagnetischen Gadoliniumchelaten oder superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln hergestellt [23]. Zu den Gadolinium-basierten Blut-Pool-Kontrastmitteln gehören makromolekulare Gadoliniumchelate und niedermolekulare Gadoliniumchelate mit reversibler Bindung an Serumproteine. Die Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel werden in Abhängigkeit von der Partikelgröße in Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Particles (USPIO; Durchmesser ca. 20 nm) und Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles (VSOP; Durchmesser von 7 - 10 nm) eingeteilt [24].

In den letzten drei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Kontrastmitteln entwickelt [19, 23, 24]. Bisher ist nicht abschließend geklärt, welche Kontrastmittel am besten für die kardiale MRT geeignet sind. Wir haben uns dieser Fragestellung angenommen und verschiedene Gadolinium- und Eisenoxid-basierte Kontrastmittel für die Diagnostik der KHK untersucht. Für die Infarkt Diagnostik wurden die Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist[®]), Gadobutrol (Gadovist[®]) und Gadoterat-Meglumin (Dotarem[®]) evaluiert [25-27]. Diese Kontrastmittel sind in Deutschland für die Ganzkörper-MRT zugelassen und können in der klinischen Routine für die Infarktbildgebung verwendet werden [28-30]. Dagegen sind für die CMRA bisher keine geeigneten Kontrastmittel zugelassen. Für die CMRA haben wir das Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium (Vasovist[®]) und das Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel VSOP-C184 evaluiert [31,

32]. Gadofosveset-Trisodium wird in der klinischen Routine bisher nur für die aortoiliakale MR-Angiographie verwendet und VSOP-C184 wurde bisher nur in präklinischen Studien und in einer klinischen Phase I Studie erprobt [21, 32-36]. Aufgrund ihrer langen intravasalen Verweildauer sollten jedoch beide Blut-Pool-Kontrastmittel gut für die CMRA geeignet sein.

Die Evaluation der Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Kontrastmittel erfolgte im Tierexperiment und in vier prospektiven klinischen Studien an Patienten mit Verdacht auf KHK. Primäres Studienziel war eine Analyse der Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit der kardialen Infarkt- und Gefäßbildung unter Verwendung der verschiedenen Kontrastmittel. Alle Untersuchungen wurden an handelsüblichen MR-Systemen mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla durchgeführt.

2. Material und Methoden

In vier prospektiven klinischen Studien und im Tierexperiment wurden die Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol, Gadoterat-Meglumin, Gadofosveset-Trisodium und VSOP-C184 untersucht. Die Kontrastmittel lassen sich entsprechend ihrer chemischen Struktur und ihrer Pharmakokinetik in drei Untergruppen einteilen: Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel (Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol, Gadoterat-Meglumin), Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel (Gadofosveset-Trisodium) und Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel (VSOP-C184). In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Gruppen vorgestellt und die dazu gehörigen Studienkontrastmittel detailliert besprochen. Für jedes Kontrastmittel wird die Relaxivität angegeben, da sie ein wichtiger Surrogatparameter für die signalverstärkende Wirkung eines Kontrastmittels ist. Die Relaxivität beschreibt den Einfluss der Kontrastmittel auf die T1- und T2-Relaxationszeit der umgebenden Wasserstoffprotonen [19]. Die T1- und T2-Relaxivität wird als R1 bzw. R2 abgekürzt und hat die Einheit $1/(\text{mmol}\cdot\text{s})$. Für die meisten kardialen MR-Sequenzen sind Kontrastmittel geeignet, die eine hohe T1-Relaxivität (signalverstärkende Wirkung) bei möglichst niedriger T2-Relaxivität (signalschwächende Wirkung) aufweisen.

2.1. Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel

Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel sind niedermolekulare Chelate mit einem paramagnetischen Gadoliniumion (Gd^{3+}) als Zentralatom [19]. Diese Gadoliniumchelate haben ein Molekulargewicht von unter 1 Kilodalton (kDa) und zeigen mit Ausnahme von Gadobenat-Dimeglumin (Multihance[®]) keine Bindung an Serumproteine. Nach intravenöser Applikation diffundieren die Kontrastmittel schnell aus dem Gefäßlumen. Dies führt zu einem raschen Konzentrationsausgleich zwischen dem intra- und extravasalen Extrazellulärraum. Die Ausscheidung der Kontrastmittel erfolgt mit Ausnahme von Gadobenat-Dimeglumin ausschließlich über die Nieren. Die Kontrastmittel lassen sich bezüglich der Ladung und Struktur des Chelatkomplexes in neutrale Kontrastmittel, ionische Kontrastmittel, lineare Kontrastmittel (offener Chelatring) und makrozyklische Kontrastmittel (geschlossener Chelatring) einteilen [19]. Tabelle 1 listet die Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmittel auf, die bisher in Deutschland für die MRT zugelassen sind. Die

Relaxivitätswerte der Kontrastmittel sind der Publikation von Rohrer et al. aus dem Jahr 2005 entnommen [37].

Tabelle 1 Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel

Kontrastmittel	Handelsname	R1 @ 1.5 T l/(mmol*s)	R2 @ 1.5 T l/(mmol*s)	Ladung des Chelates	Chelatorstruktur
<i>Gadoliniumchelate ohne Proteinbindung</i>					
Gadopentetat-Dimeglumin	Magnevist	4.1 (3.9 - 4.3)	4.6 (3.8 - 5.4)	Dianionisch	Linear
Gadodiamid	Omniscan	4.3 (4.0 - 4.6)	5.2 (4.2 - 6.2)	Neutral	Linear
Gadoversetamid	Optimark	4.7 (4.4 - 5.0)	5.2 (4.3 - 6.1)	Neutral	Linear
Gadobutrol	Gadovist	5.2 (4.9 - 5.5)	6.1 (5.2 - 7.0)	Neutral	Makrozyklisch
Gadoterat-Meglumin	Dotarem	3.6 (3.4 - 3.8)	4.3 (3.4 - 5.2)	Monoanionisch	Makrozyklisch
Gadoteridol	Prohance	4.1 (3.9 - 4.3)	5.0 (4.2 - 5.8)	Neutral	Makrozyklisch
<i>Gadoliniumchelate mit schwacher reversibler Proteinbindung</i>					
Gadobenat-Dimeglumin	Multihance	6.3 (6.0 - 6.6)	8.7 (7.8 - 9.6)	Dianionisch	Linear

Die T1- und T2-Relaxivität (R1 und R2) der Kontrastmittel wurde im bovinen Plasma bestimmt [37]. Die Werte innerhalb der Klammern stehen für die mögliche Varianz der Relaxivitätswerte, die sich aufgrund des verwendeten Berechnungsmodells ergeben [37].

In den Studien zur Infarktbildgebung haben wir Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist[®], Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland), Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) und Gadoterat-Meglumin (Dotarem[®], Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) untersucht. Diese Kontrastmittel sind in Deutschland für die Ganzkörperbildgebung zugelassen (Gadopentetat-Dimeglumin seit 1988, Gadobutrol seit 2012 und Gadoterat-Meglumin seit 2003) [28-30]. Im Folgenden werden die Kontrastmittel näher charakterisiert:

Gadopentetat-Dimeglumin

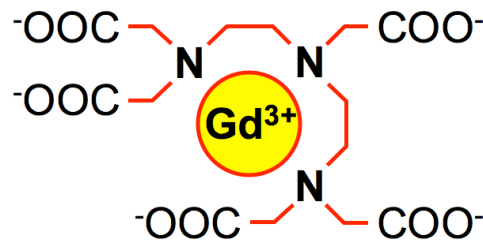


Abbildung 1: Gadopentetat. Modifiziert nach Weishaupt et al. [38]

Gadopentetat ist ein dianionisches lineares Gadoliniumchelate (Abbildung 1) mit der chemischen Bezeichnung Diethylentriaminpentaacetat-Gadolinium(III)-Komplex (Gd-DTPA). Das Gadoliniumchelate hat eine molare Masse von 0.5 kDa (C₁₄H₁₈GdN₃O₁₀) und liegt in wässriger Lösung als Gadopentetat-Dimeglumin vor. Die T1-Relaxivität von Gadopentetat-Dimeglumin beträgt im Plasma bei 1.5 Tesla 4.1 l/(mmol*s) mit einer Varianz von 3.9 - 4.3 l/(mmol*s) [37]. Gadopentetat-Dimeglumin wurde in einer Dosierung von 0.20 mmol Gd/kg verwendet. Magnevist[®] enthält Gadopentetat-Dimeglumin in 0.5 molarer Konzentration (78.6 mg Gd/ml). Ein 70 kg schwerer Patient erhielt somit 28.0 ml Magnevist[®].

Gadobutrol

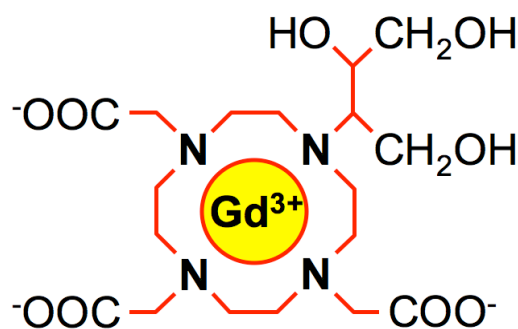


Abbildung 2: Gadobutrol. Modifiziert nach Weishaupt et al. [38]

Gadobutrol ist ein neutrales makrozyklisches Gadoliniumchelate (Abbildung 2) mit der chemischen Bezeichnung {10-[2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triacetat}-Gadolinium(III)-Komplex (Gd-BT-DO3A). Gadobutrol hat

eine molare Masse von 0.6 kDa ($C_{18}H_{31}GdN_4O_9$). Die T1-Relaxivität von Gadobutrol beträgt im Plasma bei 1.5 Tesla 5.2 l/(mmol*s) mit einer Varianz von 4.9 - 5.5 l/(mmol*s) [37]. Die Dosis von Gadobutrol wurde entsprechend der höheren T1-Relaxivität (R1) gegenüber Gadopentetat-Dimeglumin nach folgender Formel angepasst: Dosis Gadobutrol = $(R1_{Gadopentetat-Dimeglumin} / R1_{Gadobutrol}) * 0.20$ mmol Gd/kg. Hieraus ergibt sich eine Dosis von 0.158 mmol Gd/kg. Unter Berücksichtigung der Varianz der T1-Relaxivitätswerte wurde die Dosis auf 0.15 mmol Gd/kg eingestellt. Gadovist[®] enthält Gadobutrol in 1.0 molarer Konzentration (157.2 mg Gd/ml). Ein 70 kg schweren Patienten erhielt somit 10.5 ml Gadovist[®].

Gadoterat-Meglumin

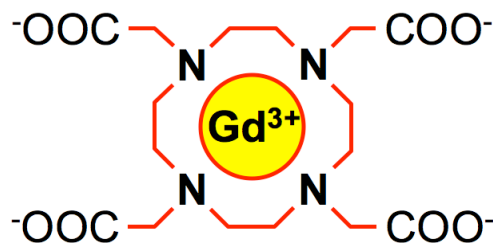


Abbildung 3: Gadoterat. Modifiziert nach Weishaupt et al. [38]

Gadoterat ist ein monoanionischer makrozyklischer Gadoliniumkomplex (Abbildung 3) mit der chemischen Bezeichnung (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetat)-Gadolinium(III)-Komplex (Gd-DOTA). Der Gadoliniumkomplex hat eine molare Masse von 0.6 kDa ($C_{16}H_{24}GdN_4O_8$) und liegt in wässriger Lösung als Gadoterat-Meglumin vor. Die T1-Relaxivität von Gadoterat-Meglumin beträgt im Plasma bei 1.5 Tesla 3.6 l/(mmol*s) mit einer Varianz von 3.4 - 3.8 l/(mmol*s) [37]. Die Dosis von Gadoterat-Meglumin wurde entsprechend der niedrigeren T1-Relaxivität (R1) gegenüber Gadopentetat-Dimeglumin nach folgender Formel angepasst: Dosis Gadoterat-Meglumin = $(R1_{Gadopentetat-Dimeglumin} / R1_{Gadoterat-Meglumin}) * 0.20$ mmol Gd/kg. Hieraus ergibt sich eine Dosis von 0.228 mmol Gd/kg. Unter Berücksichtigung der Varianz der T1-Relaxivitätswerte wurde die Dosis auf 0.22 mmol Gd/kg eingestellt. Dotarem[®] enthält Gadoterat-Meglumin in 0.5 molarer Konzentration (78.6 mg Gd/ml). Einem 70 kg schweren Patienten wurden somit 30.8 ml Dotarem[®] verabreicht.

2.2. Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel

Zu den Gadolinium-basierten Blut-Pool-Kontrastmitteln gehören makromolekulare Gadoliniumchelate und niedermolekulare Gadoliniumchelate mit starker reversibler Proteinbindung (Tabelle 2). Makromolekulare Gadoliniumchelate diffundieren aufgrund ihrer molaren Masse von 17 kDa (Gadomer-17) bzw. 6.47 kDa (P792) nur minimal aus dem Gefäßlumen [39, 40]. Bei den niedermolekularen Gadoliniumchelaten wird die Diffusion aus dem Gefäßlumen durch eine reversible Bindung an Serumproteine verhindert [31, 41]. Die Ausscheidung der Kontrastmittel erfolgt über die Niere, wobei die Plasmahalbwertszeit bei den makromolekularen Gadoliniumchelaten deutlich kürzer ist als bei den niedermolekularen Gadoliniumchelaten mit reversibler Proteinbindung [42].

Tabelle 2 Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel

Kontrastmittel	Handelsname	R1 @ 1.5 T l/(mmol*s)	R2 @ 1.5 T l/(mmol*s)	Ladung des Chelates	Chelatorstruktur
<i>Makromolekulare Gadoliniumchelate</i>					
Gadomer-17 (SH L 643 A)	-	16 _(15 - 17)	19 _(18 - 20)	Monoanionisch	Makrozyklisch
P792	Vistarem	28.5	- *	Monoanionisch	Makrozyklisch
<i>Gadoliniumchelate mit starker reversibler Proteinbindung</i>					
Gadofosveset-Trisodium (MS-325)	Vasovist Ablavar Angiomark	19 _(18 - 20)	34 _(32 - 36)	Trianionisch	Linear
Gadocoletat-Trisodium (B-22956)	-	27	34	Trianionisch	Linear

Die T1- und T2-Relaxivität (R1 und R2) wurde im bovinen Plasma (Gadomer-17 und Gadofosveset-Trisodium [37]), in Wasser mit 4% humanem Serumalbumin (P792 [43]) oder in humanem Serum (Gadocoletat-Trisodium [41]) bestimmt. Angaben zum R2-Wert von P792 wurden in der Literatur nicht gefunden (*). Die Werte innerhalb der Klammern stehen für die mögliche Varianz der Relaxivitätswerte, die sich aufgrund des verwendeten Berechnungsmodells ergeben [37].

Für die CMRA-Studien haben wir Gadofosveset-Trisodium (Vasovist[®], Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Deutschland) ausgewählt, da Gadofosveset-Trisodium bisher das einzige zugelassene Blut-Pool-Kontrastmittel ist [33].

Gadofosveset-Trisodium

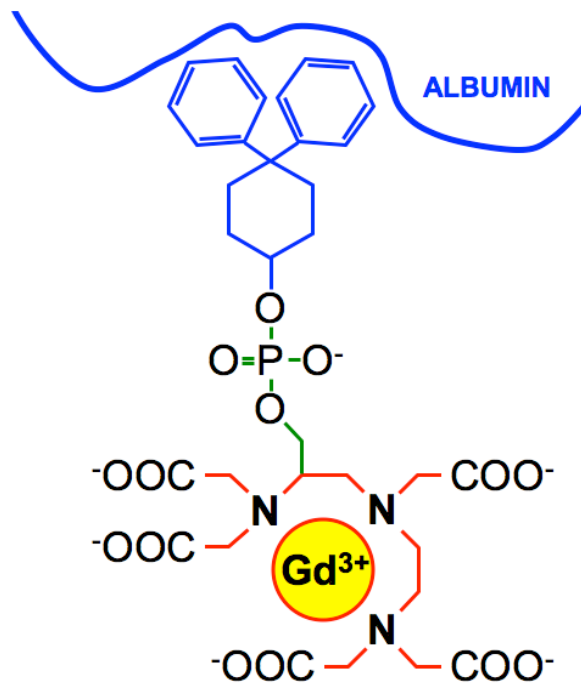


Abbildung 4: Gadofosveset. Über eine Phosphodiesterbrücke (grün) ist die Diphenylcyclohexyl-Gruppe (blau) mit dem linearen Chelator Diethylentriaminpentaacetat (rot) verbunden. Modifiziert nach Runge et al. [44]

Gadofosveset ist ein trianionisches lineares Gadoliniumchelate mit der vollständigen chemischen Bezeichnung {2-(R)-[(4,4-diphenylcyclohexyl)-phosphonooxymethyl]-diethylentriaminpentaacetat}-Gadolinium(III)-Komplex (Abbildung 4). Das Kontrastmittel liegt in wässriger Lösung als Gadofosveset-Trisodium vor. Gadofosveset hat eine molare Masse von 0.9 kDa ($C_{33}H_{38}GdN_3O_{14}P$) und gehört daher zur Gruppe der niedermolekularen Gadoliniumchelate. Die Bindung von Gadofosveset-Trisodium an Serumproteine wie Albumin erfolgt über die lipophile Diphenylcyclohexyl-Gruppe. Gadofosveset-Trisodium war bisher unter den Handelsnamen Angiomark[®] (EPIX Pharmaceuticals Inc., Cambridge, USA) und Vasovist[®] (Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Deutschland) erhältlich. Gadofosveset-Trisodium wird derzeit unter dem Handelsnamen Ablavar[®] von Lantheus Medical Imaging Inc. (North Billerica, USA) vermarktet. Bei einer Feldstärke von 1.5 Tesla

beträgt die T1-Relaxivität von Gadofosveset-Trisodium im Plasma 19.0 l/(mmol*s) mit einer Varianz von 18.0 - 20.0 l/(mmol*s) [37]. Gadofosveset-Trisodium wurde in einer Dosierung von 0.03 bis 0.04 mmol Gd/kg verwendet. Vasovist[®] enthält Gadofosveset-Trisodium in 0.25 molarer Konzentration (39.3 mg Gd/ml). Ein 70 kg schwerer Patient erhielt somit 8.4 bis 11.2 ml Vasovist[®].

2.3. Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel

Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel werden in Abhängigkeit von der Partikelgröße in USPIO und VSOP eingeteilt [24]. USPIO sind sterisch stabilisierte Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Durchmesser von ca. 20 nm. Die sterische Stabilisierung wird durch eine Umhüllung mit Polymeren erreicht [24]. Zu den USPIO gehören AMI-227, AMI-228, SHU 555 C und NC100150 (Tabelle 3) [45-48]. VSOP sind elektrostatisch stabilisierte Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Durchmesser zwischen 7 und 10 nm. Die elektrostatische Stabilisierung erfolgt über eine Beschichtung mit aliphatischen Di- oder Polycarbonsäuren oder deren Derivate [49]. USPIO und VSOP diffundieren aufgrund ihrer Größe nicht aus dem Gefäßlumen. Der Abbau der Kontrastmittel erfolgt über das retikuloendotheliale System, wobei das Eisen in den physiologischen Eisenpool übergeht [24].

Tabelle 3 Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel

Kontrastmittel	Klinische Entwicklung [24]	R1 @ 0.47 T l/(mmol*s)	R2 @ 0.47 T l/(mmol*s)	Durchmesser nm	Hüllenmaterial
AMI-227 [45]	Phase III	31	78	20 - 40	Dextran
AMI-228 [46]	Phase I	35	65	18	CM-Dextran
SHU 555 C [47]	Phase II	18	41	20	C-Dextran
NC100150 [48]	Phase III	20	35	20	PEG
VSOP-C184 [35]	Phase II	19	30	7	Citrat

C-Dextran = Carboxydextran, CM-Dextran = Carboxymethyldextran, PEG = Polyethylenglycol

Für die CMRA-Studien haben wir VSOP ausgewählt. VSOP wurde maßgeblich von der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. med. Matthias Taupitz am Institut für Radiologie der Charité entwickelt. Im Rahmen der präklinischen Wirkstofffindung wurden in der Vergangenheit verschiedene VSOP-Varianten untersucht [21, 32, 36, 50] wobei wir im Tierexperiment und in der klinischen Studie die 184. Herstellungsvariante der VSOP verwendet haben (VSOP-C184).

VSOP-C184

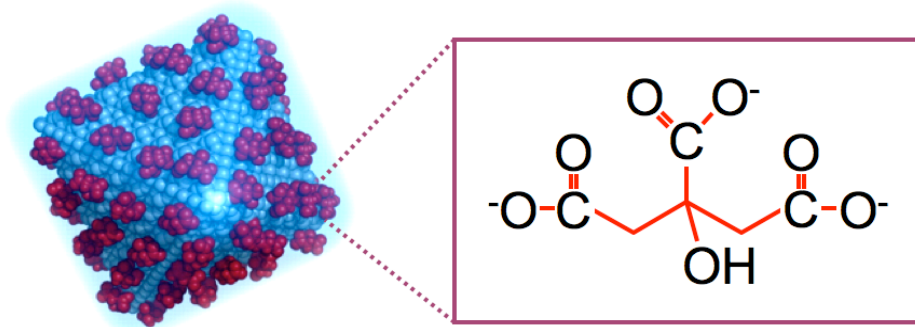


Abbildung 5: VSOP-C184 mit Citratbeschichtung (violette Box). 3D-Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Eyk Schellenberger.

VSOP-C184 sind Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Gemisch aus Magnetit (Fe_3O_4) und Maghämmit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), dessen Anteil von zweiwertigem Eisen (Fe^{2+}) unter 6% liegt [51]. Die elektrostatische Stabilisierung von VSOP-C184 erfolgt über eine Beschichtung mit Citrat (Abbildung 5, Tabelle 3). In der Photonenkorrelations-Spektroskopie beträgt der hydrodynamische Durchmesser von VSOP-C184 7.0 ± 0.15 nm [35]. Bei 1.4 Tesla hat VSOP-C184 eine T1-Relaxivität von $13.9 \text{ l}/(\text{mmol} \cdot \text{s})$ und eine T2-Relaxivität von $33.4 \text{ l}/(\text{mmol} \cdot \text{s})$ [52]. VSOP-C184 lag in 0.5 molarer Konzentration vor (27.9 mg Fe/ml) und wurde in einer Dosierung von 0.02 bis 0.06 mmol Fe/kg verwendet. Ein 70 kg schwerer Patient erhielt somit zwischen 2.8 und 8.4 ml VSOP-C184.

3. Ergebnisse

3.1. Infarktbildgebung mit den Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmitteln Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin [Originalarbeit 1, 2]

Durmus T, Schilling R, Doeblin P, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, **Wagner M**. Gadobutrol for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison with gadopentetate dimeglumine. *Investigative Radiology* 2012;47(3):183-8

<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e318236e354>

Wagner M, Schilling R, Doeblin P, Huppertz A, Luhur R, Schwenke C, Maurer M, Hamm B, Taupitz M, Durmus T. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *European Radiology* 2013;23(1):108-14

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2563-6>

Im Rahmen von zwei prospektiven klinischen Phase II Studien wurden die Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin an insgesamt 40 Patienten mit Verdacht auf einen abgelaufenen Herzinfarkt evaluiert. Die Untersuchungen erfolgten als Phase II Studien, da Gadobutrol zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht für die kardiale MRT zugelassen war [53]. Vorrangiges Studienziel war die Analyse der Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit der Infarktbildgebung unter Verwendung der verschiedenen Kontrastmittel. Die Infarktbildgebung erfolgte mit einer inversionspräparierten Gradientenecho- (GRE-) Sequenz, die 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe akquiriert wurde. Als Referenzstandard diente die MRT unter Verwendung von Gadopentetat-Dimeglumin, da Gadopentetat-Dimeglumin ein etabliertes Kontrastmittel in der Infarktbildgebung ist. Gadopentetat-Dimeglumin (T1-Relaxivität: 4.1 l/(mmol*s)) wurde in der klinisch üblichen Dosis von 0.20 mmol Gd/kg appliziert. Die Dosis von Gadobutrol (T1-Relaxivität: 5.2 l/(mmol*s)) und Gadoterat-Meglumin (T1-Relaxivität: 3.6 l/(mmol*s)) wurde entsprechend der unterschiedlichen T1-Relaxivität auf 0.15 mmol Gd/kg bzw. 0.22 mmol Gd/kg eingestellt.

Bezüglich der Quantifizierung des Infarkt Volumens fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrastmitteln (Gadopentetat-Dimeglumin vs. Gadobutrol: 23.7 ± 4.7 ml vs. 23.7 ± 4.7 ml, $p = 0.94$; Gadobutrol vs. Gadoterat-Meglumin: 23.4 ± 4.2 ml vs. 22.1 ± 4.2 ml, $p = 0.22$). Auch das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) zwischen der Infarktnarbe und dem gesunden Myokard zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0.05$). Das CNR zwischen der Infarktnarbe und dem linksventrikulären Blut war jedoch nach Applikation von Gadobutrol signifikant höher als bei Gadopentetat-Dimeglumin (6.2 ± 3.6 vs. 0.8 ± 3.6 , $p = 0.01$) und Gadoterat-Meglumin (12.7 ± 4.7 vs. 6.8 ± 4.8 , $p = 0.02$). Die Studien haben gezeigt, dass die Kontrastmittel keinen signifikanten Unterschied in der Infarktgrößenbestimmung ausweisen. Bezüglich der Bildqualität zeigte Gadobutrol einen signifikanten Vorteil, da bei reduzierter Kontrastmitteldosis eine verbesserte Darstellung der Infarktnarbe erreicht wurde.

3.2. Koronarangiographie mit dem Gadolinium-basierten

Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium [Originalarbeit 3, 4]

Wagner M, Rief M, Asbach P, Vogtmann T, Huppertz A, Beling M, Butler C, Laule M, Warmuth C, Taupitz M, Hamm B, Lembcke A. Gadofosveset trisodium-enhanced magnetic resonance angiography of the left atrium--a feasibility study. *European Journal of Radiology* 2010;75(2):166-72

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.052>

Wagner M, Rösler R, Lembcke A, Butler C, Dewey M, Laule M, Huppertz A, Schwenke C, Warmuth C, Rief M, Hamm B, Taupitz M. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 1.5 Tesla: does a blood-pool contrast agent improve diagnostic accuracy? *Investigative Radiology* 2011;46(3):152-9

<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181fac6ef>

Gadofosveset-Trisodium ist ein Gadolinium-basiertes Blut-Pool-Kontrastmittel, das 2005 als erstes Blut-Pool-Kontrastmittel für die klinische Routine zugelassen wurde. Die Zulassung ist bisher auf die aortoiliakale MR-Angiographie beschränkt [33]. Wir haben in einer prospektiven klinischen Phase II Studie die Eignung von Gadofosveset-Trisodium für die CMRA unter Verwendung einer inversionspräparierten Steady State Free Precession-(SSFP)-Sequenz untersucht. Vorrangiges Studienziel war die Analyse der Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit der CMRA unter Verwendung von Gadofosveset-Trisodium im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA. In die Studie wurden insgesamt 32 Patienten mit Verdacht auf KHK eingeschlossen. Gadofosveset-Trisodium wurde in einer Dosierung zwischen 0.03 und 0.04 mmol Gd/kg appliziert. Zur Überprüfung des Einflusses von Gadofosveset-Trisodium auf das CNR zwischen Blut und Myokard ($CNR_{\text{Blut-Myokard}}$) erfolgte eine Zwischenauswertung der ersten 20 Patienten. Das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ wurde hierbei im linken Vorhof bestimmt, da dieser im Gegensatz zu den Koronararterien nur einer geringen Herzbewegung ausgesetzt ist und somit das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ nicht durch Bewegungsartefakte beeinflusst wird. Außerdem ist die Darstellung des linken Vorhofs für die Planung von elektrophysiologischen Interventionen von hoher klinischer Relevanz. Nach Gabe von Gadofosveset-Trisodium war das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ signifikant erhöht (18.4 ± 5.3 vs. 11.7 ± 3.5 ; $p < 0.01$) und die Bildqualität des linken Vorhofs sowie der herznahen Pulmonalvenen im

Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA deutlich verbessert (Anteil der Patienten mit exzellenter Bildqualität: 45.0 % vs. 0.0 %). In der Gesamtauswertung der Studie wurden 216 Koronarsegmente mit der Katheterangiographie korreliert. Durch die Applikation von Gadofosveset-Trisodium wurde der Anteil der Koronarsegmente mit diagnostischer Bildqualität im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA signifikant erhöht (Reader 1: 89 % vs. 79 %, Reader 2: 87 % vs. 73 %; $p < 0.001$). Die diagnostische Genauigkeit der CMRA in der Beurteilung von signifikanten Koronarstenosen betrug unter Verwendung von Gadofosveset-Trisodium 79.3%. Dagegen erreichte die kontrastmittelfreie CMRA nur eine diagnostische Genauigkeit von 68.9 %. Die Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit durch Gadofosveset-Trisodium war statistisch signifikant ($p < 0.01$). Gadofosveset-Trisodium verbesserte somit sowohl die Bildqualität als auch die diagnostische Genauigkeit der CMRA.

3.3. Koronarangiographie mit dem Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel VSOP-C184 [Originalarbeit 5, 6]

Schnorr J, Taupitz M, Schellenberger EA, Warmuth C, Fahlenkamp UL, Wagner S, Kaufels N, **Wagner M**. Cardiac magnetic resonance angiography using blood-pool contrast agents: comparison of citrate-coated very small superparamagnetic iron oxide particles with gadofosveset trisodium in pigs. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren (RöFo)* 2012;184(2):105-12
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281982>

Wagner M, Wagner S, Schnorr J, Schellenberger E, Kivelitz D, Krug L, Dewey M, Laule M, Hamm B, Taupitz M. Coronary MR angiography using citrate-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as blood-pool contrast agent: initial experience in humans. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;34(4):816-23
<http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22683>

VSOP-C184 ist ein Eisenoxid-basiertes Blut-Pool-Kontrastmittel, das bisher nicht für den Einsatz in der klinischen Routine zugelassen ist. Wir haben im Tierversuch die Blut-Pool-Eigenschaften von VSOP-C184 mit dem zugelassenen Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium verglichen. Darüber hinaus haben wir erstmals den Einsatz von VSOP-C184 für die CMRA an Patienten evaluiert. Im Tierversuch wurde an Schweinen das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ über eine Zeitspanne von 60 Minuten nach Applikation von VSOP-C184 (0.06 mmol Fe/kg) und Gadofosveset-Trisodium (0.03 mmol Gd/kg) evaluiert. Das maximale $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$, das unmittelbar nach Kontrastmittelgabe erreicht wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen VSOP-C184 und Gadofosveset-Trisodium (11.9 ± 0.7 vs. 10.7 ± 0.7 ; $p > 0.05$; Messung eine Minute nach Kontrastmittelgabe; Inversionszeit 300 ms). Die Halbwertszeit der CNR-Erhöhung war jedoch zwischen den Kontrastmitteln deutlich unterschiedlich. Das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ ist bei VSOP-C184 nach 42.7 ± 2.2 Minuten um die Hälfte abgefallen. Dagegen halbierte sich das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ nach Applikation von Gadofosveset-Trisodium bereits nach 19.2 ± 1.7 Minuten. Unsere tierexperimentellen Ergebnisse zeigten somit, dass VSOP-C184 einen ausgeprägteren Blut-Pool-Effekt mit einer länger anhaltenden Erhöhung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ hat als Gadofosveset-Trisodium. In einer prospektiven klinischen Phase IB/II Studie wurden 6 gesunde Probanden und 14 Patienten mit

Verdacht auf KHK mit der VSOP-C184-verstärkten CMRA untersucht. VSOP-C184 wurde in einem Dosisbereich von 0.02 bis 0.06 mmol Fe/kg appliziert. Die CMRA erfolgte mit kontrastmittelfreien GRE-Sequenzen und mit kontrastmittelverstärkten inversionspräparierten GRE-Sequenzen. Das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ wurde durch VSOP-C184 im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA signifikant gesteigert (15.1 ± 4.6 vs. 6.9 ± 1.9 bei 0.045 mmol Fe/kg; $p = 0.01$). Das höchste $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ wurde nach Applikation von 0.02 mmol Fe/kg beobachtet (18.5 ± 4.6), wobei der Unterschied zu den höheren Dosisgruppen nicht signifikant war. In der Patientengruppe wurden unter Verwendung von VSOP-C184 89.8 % der Koronarsegmente mit diagnostischer Bildqualität dargestellt. Die VSOP-C184-verstärkte CMRA hatte hierbei eine diagnostische Genauigkeit von 73.1 % bezüglich der Detektion von signifikanten Koronarstenosen. Somit erlaubte VSOP-C184 die Akquisition einer CMRA mit hohem $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ und moderater diagnostischer Genauigkeit.

4. Diskussion

Die MRT wird in der klinischen Routine zunehmend für die kardiale Diagnostik eingesetzt [7]. Bereits in den 80er Jahren wurde deutlich, dass die MRT für die Bildgebung des Herzens geeignet ist [54]. 1982 ist erstmals die zeitaufgelöste Darstellung des schlagenden Herzens mit der MRT gelungen [55]. Bereits ein Jahr später haben Higgins et al. gezeigt, dass die MRT Infarktareale von gesundem Herzmuskelgewebe differenzieren kann [56]. Das Potential der MRT in der Beurteilung der Koronararterien wurde ebenfalls frühzeitig erkannt. So haben Wertheimer et al. 1987 berichtet, dass mit Hilfe der MRT der Nachweis von Koronaranomalien möglich ist [57]. Seit diesen wegweisenden Arbeiten hat sich die MRT kontinuierlich weiterentwickelt. Die kardiale MRT profitierte insbesondere von der Einführung schneller GRE- und SSFP-Sequenzen, die eine Herzbildgebung mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erlauben [17, 20, 58]. Neben technischen Verbesserungen war die Entwicklung von intravenösen Kontrastmitteln eine wichtige Grundlage für den erfolgreichen Einsatz der kardialen MRT. Heutzutage wird die Mehrzahl der kardialen MRT-Untersuchungen mit intravenösen Kontrastmitteln durchgeführt [59]. Eines der am häufigsten verwendeten Kontrastmittel ist hierbei Gadopentetat-Dimeglumin, das 1988 als erstes Kontrastmittel für die MRT zugelassen wurde [25]. Gadopentetat-Dimeglumin ist ein Gadolinium-basiertes extrazelluläres Kontrastmittel, das gut für die kardiale Vitalitäts- und Ischämiediagnostik geeignet ist [20, 58]. Als erstes Blut-Pool-Kontrastmittel wurde Gadofosveset-Trisodium 2005 für den Einsatz in der klinischen Routine zugelassen [31]. Gadofosveset-Trisodium ist ein Gadolinium-basiertes Blut-Pool-Kontrastmittel, das ebenso wie die Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel für die periphere MR-Angiographie und die CMRA entwickelt wurde [23, 24]. Insgesamt wurde in den letzten drei Jahrzehnten eine Vielzahl von Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Kontrastmitteln hergestellt, die prinzipiell für die kardiale MRT einsetzbar sind (Abbildung 6, siehe nächste Seite). Wir haben eine Auswahl dieser Kontrastmittel für die Gefäß- und Infarkt bildgebung im Rahmen der Diagnostik der KHK untersucht. In der Infarkt diagnostik haben wir erstmals einen direkten Vergleich zwischen den Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmitteln Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin durchgeführt. Für die koronare Gefäß diagnostik mittels CMRA wurde das Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium

und das Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel VSOP-C184 evaluiert. Erstmals haben wir einen direkten Vergleich beider Kontrastmittel bezüglich ihrer Blut-Pool-Eigenschaften durchgeführt. Zudem haben wir den Einfluss von Gadofosveset-Trisodium und VSOP-C184 auf die diagnostische Genauigkeit der CMRA untersucht.

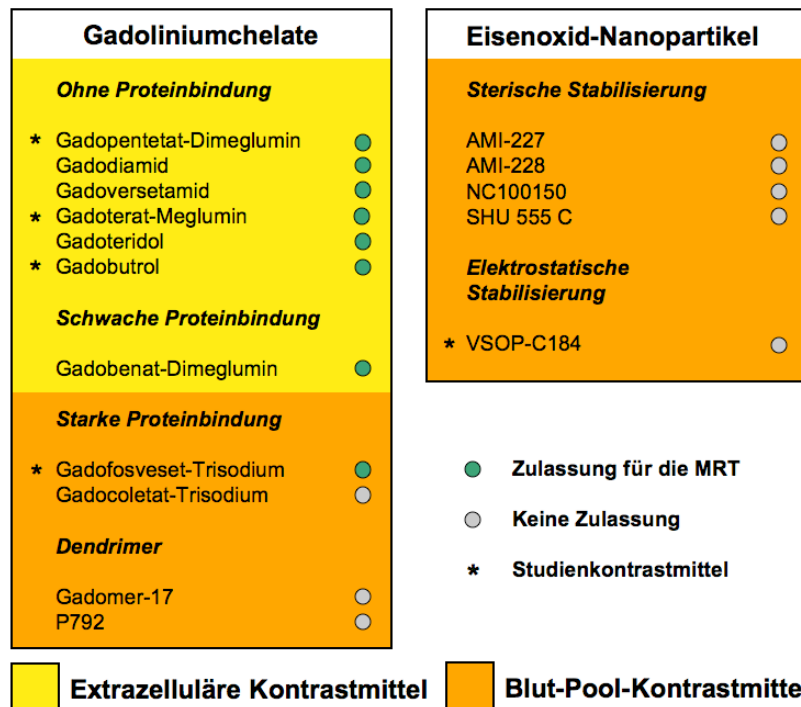


Abbildung 6: Auswahl von Gadoliniumchelaten und Eisenoxid-Nanopartikeln. Die Zugehörigkeit der einzelnen Kontrastmittel zur Gruppe der extrazellulären Kontrastmittel (gelb) und der Blut-Pool-Kontrastmittel (orange) ist farblich markiert.

Infarktbildgebung mit Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmitteln

Die Anreicherung von niedermolekularen extrazellulären Kontrastmitteln im Infarkt beruht auf einer Erweiterung des Extrazellulär-raums im geschädigten Herzmuskelgewebe [20, 60]. Beim akuten Infarkt ist der Extrazellulär-raum durch Zellnekrosen und interstitielle Ödembildung erweitert. In der chronischen Infarktnarbe vergrößern dagegen fibrotische Umbauprozesse den Extrazellulär-raum. Das Phänomen der Kontrastmittelanreicherung im Infarkt wurde erstmals in der CT beobachtet [20]. Siemers et al. haben 1978 im Tiermodell gezeigt, dass sich jodhaltige Kontrastmittel im Infarkt anreichern und diesen auf CT-Bildern als hyperdense Zone demarkieren [61]. In der MRT wurde erstmals 1984 die Anreicherung von Gadoliniumchelaten im Infarktareal beschrieben [62]. Judd et al. haben ein Jahr später im Tiermodell beobachtet, dass zwischen 5 und 15 Minuten nach intravenöser

Kontrastmittelgabe eine optimale Signalsteigerung im Infarkt vorliegt [63]. Für die verzögerte Kontrastmittelanreicherung im geschädigten Herzmuskelgewebe hat sich der Begriff des Late Gadolinium Enhancement (LGE) etabliert. Im akuten Infarkt lassen sich zwei Zonen des LGE unterscheiden [64-66]. Die zentrale Zone des Infarktes zeigt ein starkes LGE und entspricht dem irreversibel geschädigten Myokard [60]. In der peripheren Zone eines akuten Infarktes kann ein schwaches LGE nachgewiesen werden, wobei das histologische Korrelat für die periphere LGE-Zone noch nicht eindeutig identifiziert ist [20]. Beim chronischen Infarkt ist eine periphere LGE-Zone bisher nicht beschrieben. Vielmehr lässt sich der chronische Infarkt als einheitliches LGE abgrenzen, dessen Signalintensität mehrere Standardabweichungen über der Signalintensität des normalen Myokards liegt [20]. Die etablierte Technik für den Nachweis von LGE ist die kontrastmittelverstärkte inversionspräparierte GRE-Bildgebung [67]. Darüber hinaus stehen auch kontrastmittelfreie MR-Sequenzen für die Infarktbildgebung zur Verfügung. Mit T2-gewichteten MR-Sequenzen können akute Infarkte als Ödemzone detektiert werden [16]. Mit Hilfe des T1-Mapping ist zudem der Nachweis von chronischen Infarkten ohne Kontrastmittelgabe möglich [68]. Die Infarkt Diagnostik mittels T1-Mapping wurde bisher jedoch nicht in größeren klinischen Studien validiert, so dass die kontrastmittelgestützte MRT weiterhin als klinischer Referenzstandard für den Nachweis von chronischen Infarkten gilt.

In Deutschland können extrazelluläre Gadolinium-basierte Kontrastmittel mit einer Ganzkörperzulassung für die kardiale MRT verwendet werden. Zu diesen Kontrastmitteln gehören Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin, die in unseren Studien für die Infarktbildgebung verwendet wurden [28-30]. In der Infarkt Diagnostik werden extrazelluläre Gadolinium-basierte Kontrastmittel häufig in doppelter Standarddosis von 0.20 mmol Gd/kg verabreicht, damit eine ausreichende Signalsteigerung in der Infarktnarbe erzeugt wird [69]. Die Verwendung der Doppeldosis geht unter anderem auf eine Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2008 zurück [70]. In dieser internationalen Multicenterstudie wurden 284 Patienten im Stadium des akuten und chronischen Herzinfarktes mit der LGE-Bildgebung untersucht. Die LGE-Bildgebung wurde mit dem extrazellulären Gadolinium-basierten Kontrastmittel Gadoversetamid durchgeführt, das in Dosierungen von 0.05 bis 0.30 mmol Gd/kg verabreicht wurde. Die Studie zeigte, dass für eine zuverlässige Infarktbildgebung eine Kontrastmitteldosis von mindestens 0.20 mmol Gd/kg notwendig ist. In unserer Arbeit haben wir daher Gadopentetat-Dimeglumin in der üblichen Doppeldosis

von 0.20 mmol Gd/kg verwendet [60, 71]. Die Dosis der Kontrastmittel Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin wurde entsprechend ihrer unterschiedlichen T1-Relaxivität angepasst.

Bezüglich der T1-Relaxivität der verwendeten Kontrastmittel haben wir uns an der Arbeit von Rohrer et al. aus dem Jahr 2005 orientiert [37]. In dieser Arbeit wurde ein umfangreicher Vergleich der Relaxivitätswerte aller zugelassenen Gadolinium-basierten Kontrastmittel bei einer Feldstärke von 1.5 Tesla durchgeführt. Im Vergleich zu Gadopentetat-Dimeglumin (T1-Relaxivität: 4.1 l/(mmol*s)) hat Gadobutrol eine höhere T1-Relaxivität (5.2 l/(mmol*s)) und Gadoterat-Meglumin eine niedrigere T1-Relaxivität (3.6 l/(mmol*s)) [37]. Unter Verwendung der Relaxivität-adaptierten Kontrastmitteldosis fanden wir in der Infarktgrößenbestimmung keinen signifikanten Unterschied zwischen 0.20 mmol Gd/kg Gadopentetat-Dimeglumin, 0.15 mmol Gd/kg Gadobutrol und 0.22 mmol Gd/kg Gadoterat-Meglumin. Auch das $CNR_{\text{Infarkt-Myokard}}$ zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kontrastmitteln. Daher erscheinen alle untersuchten extrazellulären Gadolinium-basierten Kontrastmittel für die Infarkt bildgebung geeignet zu sein. Überraschenderweise war nach Applikation von Gadobutrol das $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ trotz der verminderten Kontrastmitteldosis signifikant höher als bei Gadopentetat-Dimeglumin und Gadoterat-Meglumin. Eine mögliche Erklärung für das höhere $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ ist, dass Gadobutrol eine kürzere Plasmahalbwertszeit hat und somit schneller aus dem Blut ausgewaschen wird. Ein Beleg für diese Hypothese findet sich in einer tierexperimentellen Arbeit von Wedeking et al. aus dem Jahr 1992 [72]. Wedeking et al. haben an Mäusen gezeigt, dass neutrale Gadoliniumchelate wie Gadobutrol eine schnellere renale Ausscheidung haben als anionische Gadoliniumchelate wie Gadopentetat-Dimeglumin und Gadoterat-Meglumin. Eine weitere mögliche Ursache für das unterschiedliche $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ ist die Differenz in der Molarität der Kontrastmittel. Gadobutrol liegt als 1.0 molare Lösung vor, wohingegen Gadopentetat-Dimeglumin und Gadoterat-Meglumin als 0.5 molare Lösung verabreicht werden. Somit war in unserer Studie das Bolusvolumen von Gadobutrol (10.5 ml bei 70 kg Körpergewicht; Dosis = 0.15 mmol Gd/kg) deutlich geringer als bei Gadopentetat-Dimeglumin (28.0 ml bei 70 kg Körpergewicht; Dosis = 0.20 mmol Gd/kg) und Gadoterat-Meglumin (30.8 ml bei 70 kg Körpergewicht; Dosis = 0.22 mmol Gd/kg). Anhand unserer Studiendaten kann nicht abschließend geklärt werden, welche Eigenschaft von Gadobutrol für das verbesserte $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ verantwortlich ist. Daher sind zukünftig weitere

Studien zur Untersuchung des Einflusses der Relaxivität, der Ladung und der Molarität eines Kontrastmittels auf die Infarktbildgebung notwendig.

Aus klinischer Sicht ist eine Optimierung des $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ relevant, da hierdurch die Beurteilung der prognostisch wichtigen Transmuralität einer Infarktnarbe verbessert werden kann [60, 71, 73]. Zudem ist durch ein hohes $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ eine verbesserte Detektion von kleinen subendokardialen Infarkten und Papillarmuskelfarkten zu erwarten. Diese Infarkte können aufgrund ihrer geringen Größe mit etablierten Verfahren wie der Elektrokardiographie und der SPECT nicht zuverlässig nachgewiesen werden [74, 75]. Eine aktuelle Studie von Kwong et al. macht deutlich, dass die Diagnose von kleinen subendokardialen Infarkten mit der MRT von hoher klinischer Bedeutung ist [76]. Bereits Infarkte mit einer Größe von weniger als 2 % der myokardialen Masse waren mit einem über 7-fach erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse verbunden. Der Nachweis solch kleiner Infarkte bedarf einer leistungsstarken LGE-Bildgebung. Neben dem Einsatz optimierter Kontrastmittel bieten neue MR-Sequenzen Verbesserungsmöglichkeiten für die Infarktbildgebung [73, 77]. Ein vielversprechender Ansatz ist die Verwendung eines doppelten Inversionspulses, der sowohl das Signal des gesunden Myokards als auch das Blutsignal unterdrückt und hierdurch das $CNR_{\text{Infarkt-Blut}}$ erhöht [73]. Die LGE-Bildgebung mit einem doppelten Inversionspuls wurde bereits erfolgreich unter Verwendung von 0.20 mmol Gd/kg Gadobutrol getestet [73]. Entsprechend unserer Ergebnisse sollte diese innovative LGE-Bildgebung auch mit einer reduzierten Kontrastmitteldosis von 0.15 mmol Gd/kg Gadobutrol möglich sein.

Gadobutrol wurde in unseren Studien in einer Dosis von 0.15 mmol Gd/kg verwendet. Wir haben die Dosis von Gadobutrol im Vergleich zu Gadopentetat-Dimeglumin und Gadoterat-Meglumin reduziert, da Gadobutrol über eine höhere T1-Relaxivität verfügt. Eine noch höhere T1-Relaxivität als Gadobutrol hat das Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel Gadobenat-Dimeglumin. Bei einer Feldstärke von 1.5 Tesla hat Gadobenat-Dimeglumin eine T1-Relaxivität von 6.3 l/(mmol*s), die deutlich über der T1-Relaxivität von Gadobutrol (5.2 l/(mmol*s)) liegt [37]. Zwei aktuelle Studien haben Gadobenat-Dimeglumin mit Gadopentetat-Dimeglumin in der Infarktbildgebung verglichen [78, 79]. Hierbei erreichte eine Einfachdosis Gadobenat-Dimeglumin (0.10 mmol Gd/kg) ein gleich hohes $CNR_{\text{Infarkt-Myokard}}$ wie eine Doppeldosis Gadopentetat-Dimeglumin

(0.20 mmol Gd/kg). Allerdings war das $\text{CNR}_{\text{Infarkt-Blut}}$ bei Gadobenat-Dimeglumin geringfügig niedriger als bei Gadopentetat-Dimeglumin [79]. Dieser suboptimale Effekt von Gadobenat-Dimeglumin auf das $\text{CNR}_{\text{Infarkt-Blut}}$ wurde besonders deutlich, wenn Gadobenat-Dimeglumin und Gadopentetat-Dimeglumin in gleicher Dosierung appliziert wurden. So war das $\text{CNR}_{\text{Infarkt-Blut}}$ bei 0.20 mmol Gd/kg Gadobenat-Dimeglumin signifikant niedriger als bei 0.20 mmol Gd/kg Gadopentetat-Dimeglumin [80]. Dies lässt sich auf die schwache reversible Bindung von Gadobenat-Dimeglumin an Serumproteine zurückführen, die zu einem protrahierten Signalenhancement des Blutes führt. Gadobenat-Dimeglumin erscheint daher aufgrund seines schwachen Blut-Pool-Effektes weniger für die Infarktbildgebung geeignet als Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel ohne Proteinbindung.

Neben der T1-Relaxivität ist die Molekülstruktur ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal von Gadolinium-basierten Kontrastmitteln. Die Struktur des Gadoliniumchelates ist von klinischer Relevanz, da vor allem Gadoliniumchelate mit einem linearen Chelator bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) induzieren können [81]. Die Induktion der NSF beruht wahrscheinlich auf der zu geringen Stabilität von linearen Gadoliniumchelaten, so dass bei verzögerter renaler Ausscheidung toxisches Gd^{3+} freigesetzt wird. Lineare Gadoliniumchelate wie Gadopentetat-Dimeglumin sind daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz nur eingeschränkt einsetzbar [82]. Dagegen haben makrozyklische Gadoliniumchelate wie Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin eine wesentlich höhere Stabilität [81, 83]. Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin können daher auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz verwendet werden. Dies ist insbesondere in der KHK-Diagnostik von Vorteil, da Patienten mit KHK eine erhöhte Prävalenz an Nierenfunktionsstörungen aufweisen [84, 85].

CMRA mit Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmitteln

Bereits seit Ende der 80er Jahre ist bekannt, dass mit der MRT eine Bildgebung der Koronararterien möglich ist [57]. Die CMRA ist heute ein etabliertes Untersuchungsverfahren in der Diagnostik von Koronaranomalien [7, 10]. Zudem wird die CMRA in der klinischen Routine für die Diagnostik von Koronaraneurysmen im Rahmen des Kawasaki-Syndroms verwendet [7]. Für die Beurteilung von Koronarstenosen ist die CMRA dagegen nicht geeignet [7, 10]. Der Einsatz der CMRA im Rahmen der KHK-Diagnostik wurde in den

letzten Jahren in einer Vielzahl von Studien evaluiert [86]. In einer ersten großen Multicenterstudie untersuchten Kim et al. 2001 die diagnostische Genauigkeit der CMRA bei Patienten mit Verdacht auf KHK [87]. Die CMRA wurde hierbei mit einer T2-präparierten GRE-Sequenz durchgeführt [87, 88]. Die Studie zeigte, dass die CMRA nur eingeschränkt für die KHK-Diagnostik einsetzbar ist. Lediglich der Ausschluss einer 3-Gefäß-KHK und einer Hauptstammstenose konnte mit der CMRA zuverlässig erfolgen. Wesentliche Verbesserungen der Bildqualität der CMRA wurden durch die Einführung der SSFP-Sequenzen erreicht [17, 89-91]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die CMRA unter Verwendung von T2-präparierten SSFP-Sequenzen eine Beurteilung von Koronarstenosen mit hoher diagnostischer Genauigkeit ermöglicht [11, 12, 14, 92]. Im direkten Vergleich zur CT ist die CMRA jedoch weiterhin das unterlegene Verfahren [8, 9]. Neben einer Optimierung der MR-Sequenztechnik bieten Blut-Pool-Kontrastmittel die Möglichkeit zur Verbesserung der CMRA [23, 24]. Für eine Vielzahl von Blut-Pool-Kontrastmitteln wurde in der Vergangenheit nachgewiesen, dass sie die Bildqualität der CMRA signifikant erhöhen [21, 34, 93-100]. Der Einfluss der verschiedenen Blut-Pool-Kontrastmittel auf die diagnostische Genauigkeit der CMRA ist jedoch bisher nicht abschließend untersucht.

Wir haben in unserer Arbeit jeweils einen Vertreter der Gadolinium-basierten und der Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel untersucht. Aus der Gruppe der Gadolinium-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel wurde Gadofosveset-Trisodium ausgewählt, da dieses Kontrastmittel bereits für die aortoiliakale MR-Angiographie zugelassen ist [31]. Mehrere Studien zeigten in der Vergangenheit an kleineren Patientengruppen, dass Gadofosveset-Trisodium für die CMRA geeignet ist [93, 94, 101-104]. Diese Studien lieferten jedoch keine Angaben zur diagnostischen Genauigkeit der CMRA. In einer prospektiven klinischen Studie haben wir erstmals den Einfluss von Gadofosveset-Trisodium auf die diagnostische Genauigkeit der CMRA in einem größeren Patientenkollektiv untersucht. In unserer Studie wurden 32 Patienten mit klinischem Verdacht auf KHK eingeschlossen, von denen 30 Patienten eine Katheterangiographie im Rahmen der klinischen Routine erhalten haben. Bei allen Patienten wurden eine CMRA vor und nach Applikation von Gadofosveset-Trisodium durchgeführt. Erwartungsgemäß erzeugte Gadofosveset-Trisodium eine signifikante Verbesserung der Bildqualität und des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass auch die diagnostische Genauigkeit durch Gadofosveset-Trisodium signifikant

erhöht wird. So verbesserte Gadofosveset-Trisodium die diagnostische Genauigkeit um 10.4 % im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA. Insgesamt wurde mit Gadofosveset-Trisodium jedoch nur eine moderate diagnostische Genauigkeit von 79.3 % erreicht.

Gadofosveset-Trisodium gehört zur Gruppe der niedermolekularen Gadoliniumchelate mit reversibler Proteinbindung (Abbildung 6, Seite 63; Tabelle 2, Seite 8). Ein weiterer Vertreter dieser Kontrastmittelgruppe ist Gadocoletat-Trisodium. Paetsch et al. haben 2006 berichtet, dass unter Verwendung von Gadocoletat-Trisodium eine Steigerung der diagnostischen Genauigkeit der CMRA um 16.0 % auf 94.0 % erreicht wird [105]. Dieses vielversprechende Ergebnis konnten wir nicht bestätigen, obwohl Gadofosveset-Trisodium und Gadocoletat-Trisodium sehr ähnliche Kontrastmitteleigenschaften aufweisen [31, 41]. Weitere Vertreter der Gadolinium-basierten Blut-Pool-Kontrastmittel sind die makromolekularen Gadoliniumchelate Gadomer-17 und P792 (Abbildung 6, Seite 63; Tabelle 2, Seite 8). Der Blut-Pool-Effekt von Gadomer-17 und P792 beruht auf einer hohen molaren Masse von 17 kDa (Gadomer-17) bzw. 6.47 kDa (P792), welche die Diffusion aus dem Gefäßlumen verhindert [39, 40]. Studien zur CMRA mit den makromolekularen Gadoliniumchelaten wurden zuletzt 2004 veröffentlicht [34, 97, 100, 106-108], wobei eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der CMRA durch Gadomer-17 um 9 % beschrieben wurde [106]. Ein potentieller Nachteil der makromolekularen Gadoliniumchelate ist deren schnelle renale Ausscheidung [42, 108]. So konnten Herborn et al. an gesunden Probanden nur innerhalb der ersten 11 Minuten nach Kontrastmittelgabe eine signifikante Steigerung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ durch Gadomer-17 nachweisen [97]. Im Tiermodell wurde sogar nur in den ersten 5 Minuten nach Applikation von Gadomer-17 eine signifikante Verbesserung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ beobachtet [108].

Als Alternative zu Gadolinium-basierten Blut-Pool-Kontrastmitteln haben wir das Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel VSOP-C184 für die CMRA evaluiert. VSOP-C184 ist ein elektrostatisch stabilisiertes Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Durchmesser von ca. 7 nm [32]. Durch seine geringe Partikelgröße hat VSOP-C184 eine hohe T1-Relaxivität bei relativ niedriger T2-Relaxivität [109]. Eisenoxid-Nanopartikel mit sterischer Stabilisierung wie AMI-227, AMI-228, NC100150 und SHU 555 C (Abbildung 6, Seite 63; Tabelle 3, Seite 10) weisen dagegen aufgrund ihres größeren Partikeldurchmessers

ein ungünstigeres Verhältnis zwischen T1- und T2-Relaxivität auf [45-48, 109]. Zunächst haben wir VSOP-C184 an Schweinen mit Gadofosveset-Trisodium verglichen. Hierbei wurde der Einfluss der Blut-Pool-Kontrastmittel auf das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ untersucht. In der ersten Minute nach intravenöser Applikation bewirkten beide Kontrastmittel eine gleich starke Erhöhung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$. In der Spätphase nach Kontrastmittelgabe zeigten VSOP-C184 und Gadofosveset-Trisodium dagegen einen deutlichen Unterschied. Unter Verwendung einer MR-Sequenz mit einer Inversionszeit von 300 ms ist bei VSOP-C184 das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ nach 42.7 ± 2.2 Minuten um die Hälfte abgefallen. Dagegen halbierte sich das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ nach Applikation von Gadofosveset-Trisodium bereits nach 19.2 ± 1.7 Minuten. Der schnellere Abfall des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ ist durch die Extravasion des ungebundenen Anteils von Gadofosveset-Trisodium zu erklären. Aus Tierversuchen an Ratten ist bekannt, dass 39 % der verabreichten Dosis von Gadofosveset-Trisodium innerhalb der ersten Minute aus dem Blut diffundiert [42]. Eisenoxid-Nanopartikel verbleiben dagegen in den ersten Minuten nach Kontrastmittelgabe zu über 90 % im Blut [42]. Diese tierexperimentellen Daten machen deutlich, dass Blut-Pool-Kontrastmittel signifikante Unterschiede bezüglich der intravasalen Verweildauer aufweisen und dass Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel potentiell besser für die CMRA geeignet sind als Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel.

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie haben wir erstmals VSOP-C184 für die CMRA im Patientenkollektiv evaluiert. VSOP-C184 wurde in einer Dosis von 0.02 bis 0.06 mmol Fe/kg verabreicht. Wir beobachten, dass das $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ mit zunehmender Kontrastmitteldosis leicht absinkt. Die Verminderung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ in den höheren Dosisgruppen ist in erster Linie auf den T2*-Effekt der Eisenoxid-Nanopartikel zurückzuführen. Der T2*-Effekt ist bei Eisenoxid-Nanopartikeln meist stark ausgeprägt und wird beispielsweise im Falle von SHU 555 A für die Leberbildgebung benutzt [24]. VSOP-C184 sollte aufgrund seiner Partikelgröße von unter 10 nm nur einen geringen T2*-Effekt haben [109]. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass der T2*-Effekt auch bei VSOP-C184 zu berücksichtigen ist. Für zukünftige Studien empfiehlt sich daher eine VSOP-C184-Dosis unter 0.06 mmol Fe/kg. Neben der Bildqualität haben wir auch die diagnostische Genauigkeit der CMRA unter Verwendung von VSOP-C184 evaluiert. In unserer Studie wurde die CMRA von 14 Patienten mit den Ergebnissen der Katheterangiographie korreliert. Die VSOP-C184-verstärkte CMRA erreichte hierbei eine diagnostische Genauigkeit von 73.1 %. Nach unserer Kenntnis wurden bisher nur zwei

Studien mit Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmitteln durchgeführt, bei denen die CMRA mit der Katheterangiographie korreliert wurde [98, 99]. In der Studie von Knuesel et al. erhielten 11 Patienten neben der Katheterangiographie eine CMRA mit dem Eisenoxid-Nanopartikel NC100150 [98]. Bei 8 der 11 Patienten wurde nur eine Koronararterie mit der CMRA dargestellt, so dass nicht genügend Koronarsegmente für eine Analyse der diagnostischen Genauigkeit vorlagen. In der Studie von Sandstede et al. erfolgte bei 5 Patienten eine NC100150-verstärkte CMRA aller proximaler Koronarsegmente [99]. In dieser Studie war die Patientenzahl für eine Abschätzung der diagnostischen Genauigkeit jedoch zu klein.

Insgesamt belegen unsere Studienergebnisse, dass die CMRA auch unter Verwendung von Blut-Pool-Kontrastmitteln keine zuverlässige Beurteilung von Koronarstenosen erlaubt. Wichtige Limitationen der CMRA sind derzeit die unzureichende räumliche Auflösung und die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte [86]. Somit ist eine Weiterentwicklung der MR-Technologie nötig, um den Einsatz der CMRA für die KHK-Diagnostik in der klinischen Routine zu realisieren. Verbesserungen der CMRA sind durch die Verwendung von 3.0 Tesla MR-Systemen, parallelen Bildgebungstechniken mit hohen Beschleunigungsfaktoren und optimierten Navigator-getriggerten MR-Sequenzen zu erwarten [13, 86].

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK) erlaubt die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) eine strahlungsfreie Gefäß- und Infarktbildgebung. In der Infarkt Diagnostik ist die kardiale MRT eine etablierte Untersuchungsmethode. Der Nachweis von Infarkten erfolgt in der MRT unter Verwendung von Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmitteln. Diese Kontrastmittel diffundieren nach intravenöser Applikation schnell aus dem Gefäßlumen und reichern sich im erweiterten Extrazellulärraum von Infarkten an. In der koronaren Gefäßdiagnostik ist die MRT derzeit noch limitiert, da keine zuverlässige Darstellung von Koronarstenosen gelingt. Die extrazellulären Kontrastmittel sind aufgrund ihrer kurzen intravasalen Verweildauer nicht für die MR-Angiographie der Koronararterien (CMRA) geeignet. Gadolinium- und Eisenoxid-basierte Kontrastmittel mit verlängerter intravasaler Verweildauer (Blut-Pool-Kontrastmittel) haben dagegen das Potential, eine CMRA mit verbesserter diagnostischer Genauigkeit zu erreichen. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Kontrastmitteln für die MRT entwickelt. Bisher ist noch nicht abschließend geklärt, welche Kontrastmittel am besten für die kardiale Gefäß- und Infarktbildgebung geeignet sind. Wir haben daher verschiedene Gadolinium- und Eisenoxid-basierte Kontrastmittel im Tierexperiment und in vier prospektiven klinischen Studien an Patienten mit Verdacht auf KHK untersucht. Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der Kontrastmittel auf die Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der kardialen MRT zu bestimmen. Für die Infarktbildgebung wurden die Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist[®]), Gadobutrol (Gadovist[®]) und Gadoterat-Meglumin (Dotarem[®]) untersucht. Für die CMRA haben wir dagegen das Gadolinium-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium (Vasovist[®]) und das Eisenoxid-basierte Blut-Pool-Kontrastmittel VSOP-C184 evaluiert.

Infarktbildgebung mit Gadolinium-basierten extrazellulären Kontrastmitteln

In der Infarktbildgebung wird häufig das Gadolinium-basierte extrazelluläre Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin verwendet, das 1988 als erstes Kontrastmittel für die MRT zugelassen wurde. In zwei klinischen Studien an insgesamt 40 Patienten wurde Gadopentetat-Dimeglumin mit den neueren Gadolinium-basierten extrazellulären

Kontrastmitteln Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin verglichen. Gadopentetat-Dimeglumin wurde in der klinisch üblichen Dosis von 0.20 mmol Gd/kg appliziert. Die Dosis von Gadobutrol und Gadoterat-Meglumin wurde entsprechend ihrer unterschiedlichen T1-Relaxivität auf 0.15 mmol Gd/kg bzw. 0.22 mmol Gd/kg eingestellt. Bezüglich der Quantifizierung des Infarkt volumens fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrastmitteln (Gadopentetat-Dimeglumin vs. Gadobutrol: 23.7 ± 4.7 ml vs. 23.7 ± 4.7 ml, $p = 0.94$; Gadobutrol vs. Gadoterat-Meglumin: 23.4 ± 4.2 ml vs. 22.1 ± 4.2 ml, $p = 0.22$). Auch das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) zwischen der Infarktnarbe und dem gesunden Myokard zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0.05$). Das CNR zwischen der Infarktnarbe und dem linksventrikulären Blut war jedoch nach Applikation von Gadobutrol signifikant höher als bei Gadopentetat-Dimeglumin (6.2 ± 3.6 vs. 0.8 ± 3.6 , $p = 0.01$) und Gadoterat-Meglumin (12.7 ± 4.7 vs. 6.8 ± 4.8 , $p = 0.02$). Der Einsatz von Gadobutrol führte somit bei reduzierter Kontrastmitteldosis zu einer verbesserten Infarktdemarkierung, die für die Beurteilung der Transmuralität einer Infarktnarbe sowie den Nachweis von kleinen subendokardialen Infarkten und Papillarmuskelfarkten von klinischem Nutzen ist.

CMRA mit Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Blut-Pool-Kontrastmitteln

In der klinischen Routine erfolgt die CMRA meist ohne Kontrastmittelgabe, da die zugelassenen extrazellulären Kontrastmittel keinen ausreichenden Gefäßkontrast erzeugen. In zwei klinischen Studien haben wir evaluiert, ob die Blut-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium und VSOP-C184 die Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der CMRA verbessern können. Zudem haben wir im Tierexperiment die Blut-Pool-Eigenschaften beider Kontrastmittel direkt miteinander verglichen. Gadofosveset-Trisodium ist ein Gadolinium-basiertes Blut-Pool-Kontrastmittel, dessen Diffusion aus dem Gefäßlumen durch eine reversible Bindung an Serumproteine vermindert wird. An 32 Patienten konnte gezeigt werden, dass Gadofosveset-Trisodium in einer Dosierung von 0.03 bis 0.04 mmol Gd/kg zu einer signifikanten Verbesserung der Bildqualität im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA führt ($p < 0.01$). Dies war vor allem auf eine Erhöhung des CNR zwischen Blut und Myokard ($\text{CNR}_{\text{Blut-Myokard}}$) zurückzuführen (18.4 ± 5.3 vs. 11.7 ± 3.5 , $p < 0.01$). Neben der Bildqualität wurde auch die diagnostische Genauigkeit der CMRA durch Gadofosveset-Trisodium signifikant gesteigert ($p < 0.01$). Hierbei wurde eine moderate

diagnostische Genauigkeit von 79.3 % erreicht. Als zweites Blut-Pool-Kontrastmittel wurden die Eisenoxid-Nanopartikel VSOP-C184 für die CMRA evaluiert. Die Nanopartikel haben einen Durchmesser von ca. 7 nm und können daher nur minimal aus dem Gefäßlumen diffundieren. VSOP-C184 wurde in Dosierungen von 0.02 bis 0.06 mmol Fe/kg verwendet. Im Tierversuch zeigte VSOP-C184 im Vergleich zur Gadofosveset-Trisodium einen stärkeren Blut-Pool-Effekt (Halbwertszeit der Erhöhung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$: 42.7 ± 2.2 Minuten vs. 19.2 ± 1.7 Minuten). In einer klinischen Studie an 6 gesunden Probanden und 14 Patienten führte VSOP-C184 zu einer signifikanten Steigerung des $CNR_{\text{Blut-Myokard}}$ im Vergleich zur kontrastmittelfreien CMRA (15.1 ± 4.6 vs. 6.9 ± 1.9 ; $p = 0.01$). Unter Verwendung von VSOP-C184 hatte die CMRA eine moderate diagnostische Genauigkeit von 73.1 %. Die moderate diagnostische Genauigkeit der CMRA in unseren Studien macht deutlich, dass die kardiale MRT in der Beurteilung von Koronarstenosen noch durch eine zu geringe räumliche Auflösung und eine zu hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte limitiert ist.

Schlussfolgerung

Die kardiale MRT kann durch den Einsatz geeigneter Kontrastmittel optimiert werden. In der Infarktdiagnostik wurde mit dem Gadolinium-basierten Kontrastmittel Gadobutrol eine Verbesserung der Bildqualität erreicht. In der Gefäßdiagnostik führten hingegen die Gadolinium- und Eisenoxid-basierten Kontrastmittel Gadofosveset-Trisodium und VSOP-C184 zu einer verbesserten Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit. In Kombination mit einer leistungsstarken MR-Technologie haben die Kontrastmittel das Potential, das Indikationsspektrum der MRT in der KHK-Diagnostik zu erweitern.

6. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil der Schrift sind

1. Durmus T, Schilling R, Doeblin P, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, **Wagner M**. Gadobutrol for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison with gadopentetate dimeglumine.
Investigative Radiology 2012;47(3):183-8
2. **Wagner M**, Schilling R, Doeblin P, Huppertz A, Luhur R, Schwenke C, Maurer M, Hamm B, Taupitz M, Durmus T. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine.
European Radiology 2013;23(1):108-14
3. **Wagner M**, Rief M, Asbach P, Vogtmann T, Huppertz A, Beling M, Butler C, Laule M, Warmuth C, Taupitz M, Hamm B, Lembcke A. Gadofosveset trisodium-enhanced magnetic resonance angiography of the left atrium--a feasibility study.
European Journal of Radiology 2010;75(2):166-72
4. **Wagner M**, Rösler R, Lembcke A, Butler C, Dewey M, Laule M, Huppertz A, Schwenke C, Warmuth C, Rief M, Hamm B, Taupitz M. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 1.5 Tesla: does a blood-pool contrast agent improve diagnostic accuracy?
Investigative Radiology 2011;46(3):152-9
5. Schnorr J, Taupitz M, Schellenberger EA, Warmuth C, Fahlenkamp UL, Wagner S, Kaufels N, **Wagner M**. Cardiac magnetic resonance angiography using blood-pool contrast agents: comparison of citrate-coated very small superparamagnetic iron oxide particles with gadofosveset trisodium in pigs
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren (RöFo) 2012;184(2):105-12
6. **Wagner M**, Wagner S, Schnorr J, Schellenberger E, Kivelitz D, Krug L, Dewey M, Laule M, Hamm B, Taupitz M. Coronary MR angiography using citrate-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as blood-pool contrast agent: initial experience in humans.
Journal of Magnetic Resonance Imaging 2011;34(4):816-23

7. Literatur

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. 2008; *ISBN 978 92 4 156371 0*
2. Robert Koch-Institut (Hrsg) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012; *RKI, Berlin.*
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-250
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-318
5. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006;367:69-78
6. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 2011;84:280-295
7. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, *et al.* [Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Röfo* 2012;184:345-368
8. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010;152:167-177
9. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, *et al.* Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J* 2006;151:404-411
10. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, *et al.* ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497

11. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1946-1950
12. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, *et al.* Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983-991
13. Yang Q, Li K, Liu X, Bi X, Liu Z, An J, *et al.* Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3.0-T: a comparative study with X-ray angiography in a single center. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:69-76
14. Yoon YE, Kitagawa K, Kato S, Ishida M, Nakajima H, Kurita T, *et al.* Prognostic value of coronary magnetic resonance angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2316-2322
15. Nagata M, Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Nakajima H, Nakamori S, *et al.* Diagnostic accuracy of 1.5-T unenhanced whole-heart coronary MR angiography performed with 32-channel cardiac coils: initial single-center experience. *Radiology* 2011;259:384-392
16. Edwards NC, Routledge H, Steeds RP. T2-weighted magnetic resonance imaging to assess myocardial oedema in ischaemic heart disease. *Heart* 2009;95:1357-1361
17. Fuchs F, Laub G, Othomo K. TrueFISP--technical considerations and cardiovascular applications. *Eur J Radiol* 2003;46:28-32
18. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:1-16
19. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:884-899
20. Ordovas KG, Higgins CB. Delayed contrast enhancement on MR images of myocardium: past, present, future. *Radiology* 2011;261:358-374
21. Taupitz M, Schnorr J, Wagner S, Abramjuk C, Pilgrimm H, Kivelitz D, *et al.* Coronary MR angiography: experimental results with a monomer-stabilized blood pool contrast medium. *Radiology* 2002;222:120-126
22. Gweon HM, Kim SJ, Lee SM, Hong YJ, Kim TH. 3D whole-heart coronary MR angiography at 1.5T in healthy volunteers: comparison between unenhanced SSFP and Gd-enhanced FLASH sequences. *Korean J Radiol* 2011;12:679-685
23. Bremerich J, Bilecen D, Reimer P. MR angiography with blood pool contrast agents. *Eur Radiol* 2007;17:3017-3024

24. Taupitz M, Schmitz S, Hamm B. [Superparamagnetic iron oxide particles: current state and future development]. *Röfo* 2003;175:752-765
25. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:619-624
26. Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzek J. Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers. *Invest Radiol* 1994;29:709-715
27. Bousquet JC, Saini S, Stark DD, Hahn PF, Nigam M, Wittenberg J, *et al.* Gd-DOTA: characterization of a new paramagnetic complex. *Radiology* 1988;166:693-698
28. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Magnevist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung. 2007; *Zul.-Nr. 14697.00.01*
29. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung. 2012; *Zul.-Nr. 40252.00.00*
30. Guerbet GmbH. Fachinformation Dotarem® 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen (für Mehrfachentnahme). 2008; *Zul.-Nr. 56813.00.00*
31. Lauffer RB, Parmelee DJ, Dunham SU, Ouellet HS, Dolan RP, Witte S, *et al.* MS-325: albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology* 1998;207:529-538
32. Taupitz M, Schnorr J, Abramjuk C, Wagner S, Pilgrimm H, Hunigen H, *et al.* New generation of monomer-stabilized very small superparamagnetic iron oxide particles (VSOP) as contrast medium for MR angiography: preclinical results in rats and rabbits. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:905-911
33. Lantheus Medical Imaging. Prescribing Information Ablavar®. 2011; *US 515952-0211*
34. Taupitz M, Schnorr J, Wagner S, Kivelitz D, Rogalla P, Claassen G, *et al.* Coronary magnetic resonance angiography: experimental evaluation of the new rapid clearance blood pool contrast medium P792. *Magn Reson Med* 2001;46:932-938
35. Taupitz M, Wagner S, Schnorr J, Kravec I, Pilgrimm H, Bergmann-Fritsch H, *et al.* Phase I clinical evaluation of citrate-coated monocrySTALLINE very small superparamagnetic iron oxide particles as a new contrast medium for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2004;39:394-405
36. Wagner S, Schnorr J, Pilgrimm H, Hamm B, Taupitz M. Monomer-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as contrast medium for magnetic resonance imaging: preclinical in vivo characterization. *Invest Radiol* 2002;37:167-177
37. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 2005;40:715-724

38. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI ? *Springer* 2006; 5. Auflage
39. Dong Q, Hurst DR, Weinmann HJ, Chenevert TL, Lony FJ, Prince MR. Magnetic resonance angiography with gadomer-17. An animal study original investigation. *Invest Radiol* 1998;33:699-708
40. Port M, Corot C, Raynal I, Idee JM, Dencausse A, Lancelot E, *et al.* Physicochemical and biological evaluation of P792, a rapid-clearance blood-pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2001;36:445-454
41. de Haen C, Anelli PL, Lorusso V, Morisetti A, Maggioni F, Zheng J, *et al.* Gadocoletic acid trisodium salt (b22956/1): a new blood pool magnetic resonance contrast agent with application in coronary angiography. *Invest Radiol* 2006;41:279-291
42. Corot C, Violas X, Robert P, Gagneur G, Port M. Comparison of different types of blood pool agents (P792, MS325, USPIO) in a rabbit MR angiography-like protocol. *Invest Radiol* 2003;38:311-319
43. Port M, Corot C, Rousseaux O, Raynal I, Devoldere L, Idee JM, *et al.* P792: a rapid clearance blood pool agent for magnetic resonance imaging: preliminary results. *MAGMA* 2001;12:121-127
44. Runge VM, Ai T, Hao D, Hu X. The developmental history of the gadolinium chelates as intravenous contrast media for magnetic resonance. *Invest Radiol* 2011;46:807-816
45. Tanimoto A, Yuasa Y, Hiramatsu K. Enhancement of phase-contrast MR angiography with superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:446-450
46. Prince MR, Zhang HL, Chabra SG, Jacobs P, Wang Y. A pilot investigation of new superparamagnetic iron oxide (ferumoxytol) as a contrast agent for cardiovascular MRI. *J Xray Sci Technol* 2003;11:231-240
47. Knollmann FD, Bock JC, Rautenberg K, Beier J, Ebert W, Felix R. 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
48. 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
49. Pilgrimm H. Superparamagnetic particles with increased R1 relaxivity, process for producing said particles and use thereof. *EP 888545;JP 2000-507197*
50. Schnorr J, Taupitz M, Wagner S, Pilgrimm H, Hansel J, Hamm B. Age-related blood half-life of particulate contrast material: experimental results with a USPIO in rats. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:740-744

51. Taupitz M. Ein neues Kontrastmittel für die MRT auf der Basis Citrat-stabilisierter magnetischer Eisenoxid-Nanopartikel: Wirkstofffindung, präklinische Entwicklung und klinische Prüfung. http://www.diss.fu-berlin.de/diss/recieve/FUDISS_derivate_000000001740 2005
52. Schnorr J, Wagner S, Abramjuk C, Wojner I, Schink T, Kroencke TJ, *et al.* Comparison of the iron oxide-based blood-pool contrast medium VSOP-C184 with gadopentetate dimeglumine for first-pass magnetic resonance angiography of the aorta and renal arteries in pigs. *Invest Radiol* 2004;39:546-553
53. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung. 2007; Zul.-Nr. 40252.00.00
54. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:573-580
55. Ordidge RJ, Mansfield P, Doyle M, Coupland RE. Real time movie images by NMR. *Br J Radiol* 1982;55:729-733
56. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, *et al.* Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol* 1983;52:184-188
57. Wertheimer JH, Toto A, Goldman A, DeGroat T, Scanlon M, Nakhjavan FK, *et al.* Magnetic resonance imaging and two-dimensional and Doppler echocardiography in the diagnosis of coronary cameral fistula. *Am Heart J* 1987;114:159-162
58. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance imaging in ischemic heart disease. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:20-38
59. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Dill T, Hombach V, Schulz-Menger J, *et al.* EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1457-1466
60. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, *et al.* Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002
61. Siemers PT, Higgins CB, Schmidt W, Ashburn W, Hagan P. Detection, quantitation and contrast enhancement of myocardial infarction utilizing computerized axial tomography: comparison with histochemical staining and ^{99m}Tc-pyrophosphate imaging. *Invest Radiol* 1978;13:103-109
62. McNamara MT, Higgins CB, Ehman RL, Revel D, Sievers R, Brasch RC. Acute myocardial ischemia: magnetic resonance contrast enhancement with gadolinium-DTPA. *Radiology* 1984;153:157-163
63. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, *et al.* Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995;92:1902-1910

64. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wyttenbach R, *et al.* Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology* 1999;211:698-708
65. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Ursell PC, Bremerich J, *et al.* Reperfused rat myocardium subjected to various durations of ischemia: estimation of the distribution volume of contrast material with echo-planar MR imaging. *Radiology* 2000;215:520-528
66. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, *et al.* Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006;114:32-39
67. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, *et al.* An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-223
68. Hwang SH, Choi BW. Advanced Cardiac MR Imaging for Myocardial Characterization and Quantification: T1 Mapping. *Korean Circ J* 2013;43:1-6
69. Nacif MS, Arai AE, Lima JA, Bluemke DA. Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance: administered dose in relationship to United States Food and Drug Administration (FDA) guidelines. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:18
70. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, *et al.* Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation* 2008;117:629-637
71. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, *et al.* The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-1453
72. Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magn Reson Imaging* 1992;10:641-648.
73. Peel SA, Morton G, Chiribiri A, Schuster A, Nagel E, Botnar RM. Dual inversion-recovery mr imaging sequence for reduced blood signal on late gadolinium-enhanced images of myocardial scar. *Radiology* 2012;264:242-249
74. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, *et al.* Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *JAMA* 2012;308:890-896
75. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, *et al.* Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-379

76. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, *et al.* Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733-2743
77. Bandettini WP, Kellman P, Mancini C, Booker OJ, Vasu S, Leung SW, *et al.* MultiContrast Delayed Enhancement (MCODE) improves detection of subendocardial myocardial infarction by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance: a clinical validation study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:83
78. Balci NC, Inan N, Anik Y, Erturk MS, Ural D, Demirci A. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard-dose gadopentate dimeglumine for delayed contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Acad Radiol* 2006;13:833-839
79. Bauner KU, Reiser MF, Huber AM. Low dose gadobenate dimeglumine for imaging of chronic myocardial infarction in comparison with standard dose gadopentate dimeglumine. *Invest Radiol* 2009;44:95-104
80. Schlosser T, Hunold P, Herborn CU, Lehmkuhl H, Lind A, Massing S, *et al.* Myocardial infarct: depiction with contrast-enhanced MR imaging--comparison of gadopentate and gadobenate. *Radiology* 2005;236:1041-1046
81. Rofsky NM, Sherry AD, Lenkinski RE. Nephrogenic systemic fibrosis: a chemical perspective. *Radiology* 2008;247:608-612
82. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Hauptinformation zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln: Risiko für nephrogene systemische Fibrose. 2010; <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2010/RI-gadolinium-hauptinfo.html>
83. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hutter J, Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol* 2008;43:817-828
84. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2129-2140
85. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623-629
86. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340-349
87. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, *et al.* Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-1869

88. Stuber M, Botnar RM, Danias PG, Sodickson DK, Kissinger KV, Van Cauteren M, *et al.* Double-oblique free-breathing high resolution three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:524-531
89. Jahnke C, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Gebker R, Fleck E, *et al.* Coronary MR angiography with steady-state free precession: individually adapted breath-hold technique versus free-breathing technique. *Radiology* 2004;232:669-676
90. Weber OM, Martin AJ, Higgins CB. Whole-heart steady-state free precession coronary artery magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 2003;50:1223-1228
91. Sakuma H, Ichikawa Y, Suzawa N, Hirano T, Makino K, Koyama N, *et al.* Assessment of coronary arteries with total study time of less than 30 minutes by using whole-heart coronary MR angiography. *Radiology* 2005;237:316-321
92. Jahnke C, Paetsch I, Nehrke K, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, *et al.* Rapid and complete coronary arterial tree visualization with magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance. *Eur Heart J* 2005;26:2313-2319
93. Kelle S, Thouet T, Tangcharoen T, Nassenstein K, Chiribiri A, Paetsch I, *et al.* Whole-heart coronary magnetic resonance angiography with MS-325 (Gadofosveset). *Med Sci Monit* 2007;13:469-474
94. Stuber M, Botnar RM, Danias PG, McConnell MV, Kissinger KV, Yucel EK, *et al.* Contrast agent-enhanced, free-breathing, three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:790-799
95. Huber ME, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Nagel E, Fleck E, *et al.* Performance of a new gadolinium-based intravascular contrast agent in free-breathing inversion-recovery 3D coronary MRA. *Magn Reson Med* 2003;49:115-121
96. Paetsch I, Huber ME, Bornstedt A, Schnackenburg B, Boesiger P, Stuber M, *et al.* Improved three-dimensional free-breathing coronary magnetic resonance angiography using gadoletic acid (B-22956) for intravascular contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:288-293
97. Herborn CU, Barkhausen J, Paetsch I, Hunold P, Mahler M, Shamsi K, *et al.* Coronary arteries: contrast-enhanced MR imaging with SH L 643A--experience in 12 volunteers. *Radiology* 2003;229:217-223
98. Knuesel PR, Nanz D, Wolfensberger U, Saranathan M, Lehning A, Luescher TF, *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
99. Sandstede JJ, Pabst T, Wacker C, Wiesmann F, Hoffmann V, Beer M, *et al.* Breath-hold 3D MR coronary angiography with a new intravascular contrast agent (feruglose)--first clinical experiences. *Magn Reson Imaging* 2001;19:201-205

100. Dirksen MS, Lamb HJ, Kunz P, Robert P, Corot C, de Roos A. Improved MR coronary angiography with use of a new rapid clearance blood pool contrast agent in pigs. *Radiology* 2003;227:802-808
101. Nassenstein K, Waltering KU, Eggebrecht H, Schlosser T, Hunold P, Barkhausen J. [MR coronary angiography with MS-325, a blood pool contrast agent: comparison of an inversion recovery steady-state free precession with an inversion recovery fast low angle shot sequence in volunteers]. *Röfo* 2006;178:508-514
102. Nassenstein K, Waltering KU, Kelle S, Schlosser T, Breuckmann F, Maderwald S, *et al.* Magnetic resonance coronary angiography with Vasovist: in-vivo T1 estimation to improve image quality of navigator and breath-hold techniques. *Eur Radiol* 2008;18:103-109
103. Prompona M, Cyran C, Nikolaou K, Bauner K, Reiser M, Huber A. Contrast-enhanced whole-heart MR coronary angiography at 3.0 T using the intravascular contrast agent gadofosveset. *Invest Radiol* 2009;44:369-374
104. Prompona M, Cyran C, Nikolaou K, Bauner K, Reiser M, Huber A. Contrast-enhanced whole-heart coronary MRA using Gadofosveset 3.0 T versus 1.5 T. *Acad Radiol* 2010;17:862-870
105. Paetsch I, Jahnke C, Barkhausen J, Spuentrup E, Cavagna F, Schnackenburg B, *et al.* Detection of coronary stenoses with contrast enhanced, three-dimensional free breathing coronary MR angiography using the gadolinium-based intravascular contrast agent gadocoletic acid (B-22956). *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:509-516
106. Herborn CU, Schmidt M, Bruder O, Nagel E, Shamsi K, Barkhausen J. MR coronary angiography with SH L 643 A: initial experience in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2004;233:567-573
107. Li D, Zheng J, Weinmann HJ. Contrast-enhanced MR imaging of coronary arteries: comparison of intra- and extravascular contrast agents in swine. *Radiology* 2001;218:670-678
108. Schnorr J, Wagner S, Ebert W, Heyer C, Laub G, Kivelitz D, *et al.* [MR angiography of the coronary arteries: comparison of the blood pool contrast medium Gadomer and Gd-DTPA in pigs]. *Röfo* 2003;175:822-829
109. Allkemper T, Bremer C, Matuszewski L, Ebert W, Reimer P. Contrast-enhanced blood-pool MR angiography with optimized iron oxides: effect of size and dose on vascular contrast enhancement in rabbits. *Radiology* 2002;223:432-438

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg begleitet haben und somit zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm für die großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Zudem danke ich ihm für die klinische Ausbildung, die ich unter seiner Leitung an der Charité genießen durfte.

Mein großer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dipl.-Phys. Matthias Taupitz, der mir vielfältige Forschungsmöglichkeiten eröffnet hat und stets ein unterstützender Ansprechpartner war. In diesem Zuge möchte ich auch Herrn Dr. med. vet. Jörg Schnorr für die vertrauensvolle Zusammenarbeit danken. Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Alexander Huppertz für die langjährige freundschaftliche Zusammenarbeit.

Zudem möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. med. Gesine Knobloch, Dr. med. Matthias Rief, Dr. med. Christian Kloeters, PD Dr. med. Patrick Asbach, PD Dr. med. Alexander Lembcke, Dr. med. Eva Fallenberg, Dr. med. Tahir Durmus, Dr. med. René Schilling, Dr. med. Alexander Baur, Dr. med. Federico Colletti, Dr. med. Ute Fahlenkamp, Angela Thielsch, Nadine Rosinski, Carina Schücke, Kerstin Lehmann, Simone Schwedler, Elke Smid, Petra Hofmann, Carola Heller, Annette Schoffke, Kerstin Schubert, Ursula Wagner, Roberta Rösler und Patrick Doeblin für die klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit danken.

Von ganzem Herzen danke ich Sabine Kretschmer, meinen Eltern, Marianna Wagner und Dr. Udo Wagner, und meinem Bruder Maximilian Wagner für ihre liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift