

Aus dem Institut/der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Experimentelle Kernspintomografische Verfahren zur
Anwendung von Kontrastmitteln in MR Angiographie und
MR Arthrografie.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robbert Matthias Maes

aus Schagerbrug

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. F. Wacker
2. Prof. Dr. med. T. Kahn
3. Prof. Dr. Dr. W. Semmler

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis:

- 1-Zusammenfassung
- 2-Publikationen
- 3-Selbständigkeitserklärung
- 4-Anteilserklärung
- 5-Literaturliste
- 6-Lebenslauf
- 7-Danksagung

Deutsche Zusammenfassung der Dr. Arbeit

Einleitung

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomografie (KST) existieren eine Vielzahl von Kontrastmitteln (KM), die entweder die Differenzierung zwischen normalen und pathologischen Geweben verbessern oder die für die Gefäßdarstellung verwendet werden. Als erstes KM in der MRT diente Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA), das zunächst nach intravenöser Applikation verwendet wurde, um Signalunterschiede zwischen normalem und pathologisch verändertem Gewebe hervorzuheben, und dann später dazu diente Gefäße in der MRT darzustellen. Inzwischen existiert eine ganze Reihe von kommerziell erhältlichen MR-KM, die für eine ganze Reihe von Anwendungen entwickelt wurden. Eine Vielzahl der heute verfügbaren KM dienten initial zur verbesserten Differenzierung von Leberpathologien. Hier stehen mangan-, eisen-, und gadoliniumhaltige KM zur Verfügung, die in der Regel intravenös injiziert werden.

Obwohl Gefäße in der MRT prinzipiell auch ohne KM erzeugt werden können, hat sich die MR-Angiografien (MRA) nach intravenöser Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln besonders bewährt. Dies gilt insbesondere fürs Abdomen, wo größere Abschnitte sich bewegender Gefäße dargestellt werden müssen. Neben gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln haben sich auch eisenhaltige Kontrastmittel (ultra small particles of iron oxide; USPIO) nach intravenöser Injektion für die Darstellung von Gefäßen geeignet gezeigt, hierzu liegen allerdings keine größeren klinischen Erfahrungen vor, da die meisten dieser Kontrastmittel noch nicht für die klinische Verwendung zugelassen sind.

Die in der MRT am häufigsten eingesetzten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sind im Vergleich zu den jodhaltigen Kontrastmitteln, wie sie bei der konventionellen Angiografie und Computertomografie (CT) benutzt werden, bei Verwendung der empfohlenen Dosen weniger nephrotoxisch, Allergien sind seltener. Allerdings gibt es in letzter Zeit Berichte, dass Patienten mit Vorschädigung der Nieren bei bestimmten gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln die in einigen Fällen lebensbedrohlichen NSF (nephrogene systemische Fibrose) entwickeln können (1-8) Diese scheint abhängig zu sein von der Stabilität des KM Komplexes und der verwendeten Gd Menge.

Deshalb könnten wiederholte KM-Injektionen und/oder die Verwendung von größeren Mengen Gd-DTPA, wie sie z.B. notwendig sind bei Ganzkörper-MR-Angiografien oder bei MR-gesteuerten vaskulären Interventionen, ein wesentlich höheres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen bedeuten. Zusätzlich kann bei Injektion von großen Mengen Gd-haltiger KM durch die Aufnahme des KM im umgebenden Gewebe die Bildqualität erheblich eingeschränkt werden. Im Rahmen von MRT-gestützten vaskulären Interventionen kann allerdings auf die Verwendung von Kontrastmittel auch nicht völlig verzichtet werden, da sonst während der Intervention Blutflussveränderungen, Dissektionen oder Thrombosierungen nicht schnell und sicher ausgeschlossen werden können.

Deshalb ist die Erprobung von alternativen Kontrastmitteln für die interventionelle MRA sinnvoll. Kohlendioxid (CO₂) wird in der konventionellen Angiografie schon seit Jahrzehnten

verwendet, ohne dass über größere Komplikationsraten berichtet wurde (9,10). Das Risikoprofil von CO₂ für Anwendungen unterhalb des Zwerchfells ist sehr niedrig, es sind keine Allergien bekannt, Nierenfunktionsstörungen treten nicht auf. Die Verwendung von CO₂ ist darüber hinaus mit geringen Kosten verbunden. Wenn CO₂ als Bolus intraarteriell injiziert wird, gibt es zunächst eine CO₂ Blase, die dann in den kleineren Gefäßen verteilt wird. Dort wird es zum Einen von Erythrozyten gebunden, zum größten Teil jedoch als im Blutplasma gelöstes Bicarbonat zur Lunge weitertransportiert. Da CO₂ 20mal schneller durch Flüssigkeiten und Membranen diffundiert als Sauerstoff (O₂), ist die Abgabe des CO₂ in den Acini der Lunge und an die auszuatmende Luft kein Problem. Als größtes Risiko einer bolusförmigen CO₂ –Applikation gilt, dass sich der Bolus nicht in den peripheren Gefäßen verteilt, eine CO₂ –Blase das Herz erreicht und zu einer (manchmal nur kurzfristigen) Blockade des rechten Herzens führt. CO₂ –Blasen können auch zu passageren Verschlüssen in peripheren Gefäßen führen. Deshalb ist die Verwendung von CO₂ in supra-diaphragmalen Gefäßen und insbesondere in den Karotiden kontraindiziert, in denen auch eine kurzfristige Blockade zu fatalen Komplikationen führen könnte. Über die Verwendung von CO₂ als Kontrastmittel bei MRA wurde vom Autor erstmals im Jahre 2000 berichtet (11).

Ziel der durchgeführten Studien war es, den Wert der beiden Alternativkontrastmittel CO₂ und Magnetit für die interventionelle MRA bei 1,5 Tesla zu evaluieren. Im Einzelnen untersuchten wir:

- 1- die prinzipielle Anwendung von CO₂ in der interventionellen MR-Angiografie (MRA).
- 2-die kombinierte Anwendung von CO₂ und einem intravaskulärem Kontrastmittel in der interventionellen MR-Angiografie (MRA). Durch die Verwendung eines intravaskulären Kontrastmittels haben die Gefäße eine höhere Signalintensität. Dies ermöglicht die bessere Differenzierung der Gefäße während der Intervention. Darüber hinaus wird durch die dauerhafte Verkürzung der T1 Relaxationszeit der Steady State schneller erreicht. Artefakte durch Katheterbewegungen und Flussartefakte werden verringert. Allerdings haben die Gefäße durch die intravaskulärem Kontrastmittel eine hohe Signalintensität. Im Rahmen von MR-gesteuerten Interventionen ist die Verwendung verdünnter T1-verkürzender Kontrastmittel dann nicht sinnvoll. Deswegen ist die Verwendung eines „Dunkelmachers“ zur Bestätigung der Katheterlage und der Durchgängigkeit der distalen Gefäße notwendig.
- 3-als Alternative zu CO₂ wurde die Verwendung von verdünnter Eisenpartikellösung evaluiert. Ziel war es, zu prüfen, ob mit Magnetiten derselbe Effekt erzielt werden kann wie mit CO₂. Dies wäre insbesondere eine Alternative für die Anwendung supradiaphragmal, da die flüssigen Magnetite für diese Anwendung nicht dasselbe Gefahrenpotential aufweisen wie CO₂.
- 4- die Verwendung von CO₂ für die MR-Arthrografie. Der Sinn dieser Anwendung liegt darin, durch intraartikulären Signalverlust den Kontrast zwischen den Binnenstrukturen zu verbessern und somit Läsionen insbesondere des Gelenkknorpels besser darzustellen.

Versuchsaufbau, Material und Methoden

Studie 1:

Bei 2 Schweinen in Vollnarkose wurden in einem 1.5 Tesla MR Tomographen intraarterielle Injektionen mit CO₂ in der Aorta und rechten Nierenarterie vorgenommen. Die Injektion erfolgte durch einen transfemoral eingebrachten Katheter. Drei Minuten vor Beginn der Intervention wurde ein Blutpool Kontrastmittel (Gadomer, Dosis 50 µmol Gd /kg) injiziert. Für die Bildgebung verwendeten wir schnelle Steady State Free Precession (SSFP) Sequenzen in coronarer Schichtorientierung (TR, TE: 3.03, 1.52 ms, 5-10 mm slice thickness, flip angle 40°, 3 images/s). Diese wurden aufgenommen während der intraarteriellen Injektion eines CO₂-Bolus um die zeitgerechte Abbildungen der vorübergehenden Signalverluste zu gewährleisten. In der Aorta wurden 10 Injektionen von jeweils 40 ml CO₂ durchgeführt, nach selektiver Katheterisierung mit einem C-1 Katheter wurden drei Injektionen mit jeweils 10-15 ml CO₂ in der rechter Nierenarterie vorgenommen.

Studie 2:

In einem Versuchsaufbau am Phantom wurde die Artefakte von mit Stickstoff (N₂), Kohlendioxid (CO₂) und Umgebungsluft gefüllten Ballons untersucht, die in einer Korn- (oder Maizena)lösung platziert waren. Da die ausgeprägtesten Suszeptibilitätsartefakte bei Gradientensequenzen zu erwarten sind, wurden diese zur Bildgebung auch benutzt. Im Anschluss wurde bei 2 Schweinen in eines der Kniegelenke 12 ml CO₂ gespritzt, in das andere Kniegelenk wurden zum Vergleich 12 ml Luft injiziert. In einem zweiten Schwein wurde in ein Kniegelenk 6 ml verdünntes gadoliniumhaltiges Kontrastmittel injiziert. Danach wurden mit folgenden MR-Sequenzen Abbildungsserien erstellt:

- sagittale T1-gewichtete 3D Gradientenecho Sequenz (TR,TE: 40,10 ms, Schichtdicke 2.5 mm)
- T1-gewichtete Spin Echo Sequenz (500/12, Schichtdicke 4mm)
- T2/Protonen Dichte Fast Spin Echo Sequenz(1740,11/80 ms, Schichtdicke 4mm).

Abschließend wurden in das letztgenannte Knie zusätzlich 6 ml Luft injiziert und die identischen MR Sequenzen wiederholt. Dabei wurde eine zuvor mit einer Nadel im Knochen induzierte Läsion visualisiert. Zuletzt wurde der quantitative und qualitative Effekt einer Überdehnung der Gelenkkapsel am Bildmaterial evaluiert.

Studie 3:

Zunächst wurde in Versuchsreihen am Phantom der Effekt der Verdünnung einer Eisenoxid Kontrastmittellösung (SPIO-Kontrastmittel Resovist) evaluiert. Die Verdünnung der Originallösung (SPIO-Kontrastmittel Resovist) erfolgte in Stufen von 500 mmol Eisenpartikel/Liter bis 5 mmol/l. Im ersten Teil dieser Versuchsreihe wurden bei 2 Schweinen unter Narkose Injektionen mit abnehmenden Konzentrationen von Eisenpartikeln vorgenommen. In einer weiteren Versuchsreihe wurde die konstante Konzentration von 10 mmol/l für wiederholte Injektionen in die Aorta über einen femoral eingebrachten Katheter gewählt. Es wurden schnelle SSFP oder True-FISP Sequenzen (coronar/schräg coronar 2D True FISP, TR, TE: 3.03, 1.52 ms, 5-mm Schichtdicke, Flipwinkel 40°, 3 Bilder/s) in einem 1.5 Tesla MR Tomographen benutzt, welche die schnelle Abbildungen der kurzzeitigen intravasalen Signalverluste ermöglichten. Die statistische Auswertung der Signaländerungen erfolgte mittels Fisher's F ratio der jeweils mit verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion errechneten Werte.

Ergebnisse

Studie 1:

Bei zwei Schweinen wurde nach Injektion von 50 ml CO₂ ein sich bewegender kompakter Bolus mit vollständigem intraaortalem Signalverlust beobachtet. Der Bolus verteilte sich an Gefäßaufzweigungen und war bis in kleine Gefäße verfolgbar. Die Dauer des Abfalls der Signalintensität betrug in der Aorta 3 bis 5 Sekunden (Abb. 1a, 1b), hier wurde eine quantitative Auswertung durchgeführt. Wiederholungen der Bolusinjektion ergaben in ca. 80 % der Fälle eine gute Reproduzierbarkeit dieses Signal-Intensitäts (SI) Abfalls. Der Signalverlauf während der Bolus Passage ist in Graphik 1 dargestellt. Artefakte an den Bolusgrenzflächen zeigten sich nicht.

Weitere Abbildungen des SI-Abfalls in den Gefäßen während der Injektion des CO₂ sind im beigefügten Artikel "Combined use of the intravascular blood-pool agent, gadomer, and carbon dioxide: A novel type of double-contrast magnetic resonance angiography (MRA)" dargestellt.

Studie 2:

Nach Injektion von Luft, CO₂ und Stickstoff zeigten sich im verwendeten Phantom nur geringe Artefakte. Nach Injektion von Luft oder CO₂ in die Kniegelenke der Schweine waren die intraartikulären Strukturen wie Menisci, Kreuzbänder und Sehnen besser zu visualisieren, da sie einerseits durch die injizierten Substanzen einen größeren Abstand zueinander aufwiesen und andererseits klare Grenzflächen zwischen Gebieten ohne Protonen und völligem Signalverlust einerseits und den Gelenkstrukturen andererseits entstanden, so dass die Kontraste stark erhöht waren, was sich auch bei der Darstellung der artefiziellen Knorpelläsion zeigte.

Abbildungen sind in der beigefügten Publikation „First use of Carbon Dioxide in MR arthrography“ einzusehen.

Studie 3:

Die Originallösung der Eisenpartikel mit einer Konzentration von 500 mmol Fe/l in den Proberöhrchen zeigte deutliche Suszeptibilitätsartefakte, die die Abgrenzung und Bildgebung in der Nachbarschaft der Proberöhrchen erheblich beeinträchtigte. Nach Testen einer Verdünnungsreihe zeigten die MRT Bilder bei allen Konzentrationen über 20 mmol/l irreguläre Suszeptibilitätsartefakte, die erst ab Verdünnungen von 10 mmol/l nicht mehr nachweisbar waren. Bei Injektion dieser Verdünnung im Tierversuch wurde -vergleichbar den Versuchen mit CO₂-Injektionen in Studie 1- ein vorübergehender Signalverlust über 3 - 5 Sekunden im Gefäßlumen erzeugt, der eine Differenzierung der Gefäßwandstruktur zuließ. Im Vergleich zu CO₂ war der Signalverlust etwas weniger stark ausgeprägt.

Der gemessene Signal/Rausch Abstand war zu Beginn (jeweils während SPIO-Passage) 15 (± 1.5 SD), und nach Wiederherstellung des Signals 34 (± 1.7 SD). Das Signal/Rausch Verhältnis war während der Passage des SPIO-Bolus wesentlich niedriger als der Ausgangswert (Fisher's F-ratio 159.8, $p < 0.005$) oder nach der Signalwiederherstellungsphase (Fisher's F-ratio 144.6, $p < 0.005$). (Graphik 2)

Die Abbildungen der Gefäße mit Signalverlust während Injektion der Magnetite sind im beigefügten Artikel „A new type of black blood Magnetic Resonance Angiography (MRA) using Super Paramagnetic Iron Oxide Particles (SPIO) ; a feasibility study“ dargestellt.

Diskussion:

Es wurden 2 das Signal der MRT abschwächende Kontrastmittel vorgestellt. Der Signalverlust während und nach der Injektion des CO₂ ergibt sich weil Protonen des Bluts vorübergehend durch das protonenfreie Gas ersetzt wird. Der Signalverlust während und nach der Injektion des SPIO ist die Folge der Induktion lokaler Inhomogenitäten im anwesenden Magnetfeld B₀, verursacht durch die Eisenoxidlösung, die zu einer temporären Verkürzung des lokalen T2*Signals und zu einem Signalverlust im intra-voxel Bereich führt.

Intraarterielle Injektionen:

Obwohl der vorübergehende Signalverlust bei Injektion der verdünnten SPIO-Lösung mit etwa 50% geringer ist als bei Injektion von CO₂ mit etwa 80%, hat die SPIO-Lösung in der Praxis einen größeren Anwendungsbereich bei intravaskulären Interventionen, da es auch cranial des Zwerchfells verwendet werden kann. Aus den bisher bekannten Literaturangaben (maximale zugestandene Dosis 0.4mmol/kg) könnte bei der verwendeten Verdünnung (10 mmol Fe/l) bei einem Menschen mit 70 kg Körpergewicht bis zu 280 ml der Lösung appliziert werden, bevor toxische Folgen zu befürchten wären. Eine Menge die für die meisten intravasculären Interventionen weitaus reicht. Allerdings würde es sich bei einer Anwendung im Menschen selbst bei Verwendung zugelassener Substanzen aus der KM Gruppe der Magnetite um einen „off-label use“ handeln, da es keine Zulassung der SPIO KM für intraarterielle Injektionen gibt. Demgegenüber wird CO₂ sowohl in den USA wie auch in Europa bereits in der interventionellen Radiologie für intraarterielle Injektionen verwendet und dem klinischen Einsatz steht nichts im Wege.

Anwendungen für die Technik ergeben sich in Kombination mit im Gefäßsystems bereits zirkulierenden intravaskulärem Kontrastmittel bei interventionellen Eingriffen. Hier sind bei klinischer Anwendung folgende Vorteile zu erwarten:

1. die Steuerung intraluminaler Katheter ist rascher und präziser möglich.
2. Der Doppelkontrasteffekt kann dafür sorgen, dass Komplikationen bei MR-gesteuerten Interventionen in Hoch-Risiko-Gefäßen mit atherosklerotischem Thrombusmaterial in der Arterienwand schneller erkannt werden.
3. Therapeutische Maßnahmen können durch exaktere Diagnose atherosklerotischer Veränderungen früher initiiert werden, und die Folgen für den Patienten können minimalisiert werden.

Intraartikuläre Injektionen

Die Injektion von Signalverlust erzeugenden Substanzen erwies sich nicht nur in Gefäßen als erfolgreich sondern kann auch für die MR Arthrographie verwendet werden. Die ersten Experimente mit intraartikuläre Injektion von Luft und CO₂ zeigen dass beide Gase in der Lage sind, die Erkennung von Knorpelläsionen deutlich zu verbessern. Ob sich die Erkennung von Knorpelläsionen auch im Vergleich zu Injektionen mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel, das ein hohes Signal erzeugt, verbessern würde, müsste in weiteren Studien (z B Kadaverstudien) geklärt werden. Prinzipiell sind durch Injektion einer Substanz ohne Protonen große Suszeptibilitätsartefakte zu erwarten, diese zeigten sich überraschenderweise nicht, vermutlich da die Gelenkkapsel eine scharfe Grenze zwischen diese Substanzen bildete und damit Interaktionen auf Mikro-Niveau vorbeugte. Wenn diese Grenze aber iatrogen oder durch ein Trauma aufgehoben ist, sind sehr wohl Suszeptibilitätsartefakte zu erwarten, da dann Interaktionen der lokal induzierten Feldänderung mit dem umgebenden Gewebe stattfinden.

Dies gilt im Rückschluss auch für die intravasale Anwendung wo die Gefäßwand eine gleichermaßen scharfe Grenze zwischen umgebendem Weichteil und Gefäßlumen bildet. Dies erklärt, warum auch bei der Injektion der Magnetite oder des CO₂ in die Gefäße keine Suszeptibilitätsartefakte beobachtet wurden.

Aufgrund der vorliegenden experimentellen Resultate kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die vorgestellten Anwendungen der Signal abschwächenden MRT Kontrastmittel möglich und sinnvoll sind. Die in dieser Studie beschriebene intravaskuläre und intraartikuläre Nutzung von Kontrastmitteln mit Signalverlust zeigte aufgrund der schnellen Messtechniken eine gute Abgrenzbarkeit der Gefäßwand sowie der Gelenkkapsel und es zeigten sich allenfalls geringe Interaktionen mit den umgebenden Geweben. Daraus resultierten große Kontrastunterschiede, ohne dass Suszeptibilitätsartefakte die Bildqualität beeinträchtigten. Der möglicherweise größte Vorteil einer zukünftigen klinischen Anwendung oben beschriebener Methoden liegt jedoch in der exakten Frühdiagnostik thromboembolischer Komplikationen: Im Gegensatz zu den üblichen für die MRA benutzten Sequenzen mit hoher zeitlicher Resolution (SSFP), bei denen Dissektion und Gefäßthrombus ein bleibend hohes Signal im Gefäß aufweisen, und somit eine mögliche Pathologie schlechter detektierbar ist, wäre durch die Injektion von CO₂ oder Magnetite während intraluminaler Interventionen wie Stentplatzierung oder Ballondilatation eine deutlich verbesserte Erkennung durch das Ausbleiben des intraluminalen Signalverlusts zu erwarten. Dies hätte unmittelbare therapeutische Konsequenzen für MR-geführte vaskuläre Interventionen, die zukünftig sowohl unter Verwendung eines gasförmigen wie auch eines flüssigen Kontrastmittels gesteuert werden können. Durch den verbesserten Kontrast ist die Detektion von Komplikationen analog zu fluoroskopisch gesteuerten intravaskulären Interventionen schnell und einfach machbar.

Eigene Publikationen:

1-Maes RM, Morrison W, Lewin JS, Duerk JL, Kiewiet JM, Wacker FK. First use of Carbon Dioxide in MR arthrography, *Contrast Media & Molecular Imaging* 1:147-152 (2006)

2-Maes RM, Lewin JS, Duerk JL, Misselwitz B, Kiewiet CJM, Wacker FK. A new type of susceptibility-artefact-based magnetic resonance angiography: intra-arterial injection of superparamagnetic iron oxide particles (SPIO) Resovist in combination with TrueFisp imaging: a feasibility study. *Contrast Media & Molecular Imaging* 1 189-195 (2006)

3-Maes RM, Lewin JS, Duerk JL, Wacker FK, Combined use of the intravascular bloodpool agent gadomer and Carbon Dioxide : A novel type of double-contrast magnetic resonance angiography (MRA) *JMRI* vol 21 no 5 645-649 (2005)

Literatur:

1. Evenepoel P, Zeegers M, Segaert S et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel, disabling disorder in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 49: 469-473 (2004).
2. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1104-1108 (2006).

3. Maloo M, Abt P, Kashyap R et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: A single institution experience and topic update. *Am J Transpl* 6: 2212-2217 (2006).
4. Marckmann P, Skov L, Rossen K et al. Nephrogenic systemic fibrosis: Suspected etiological role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 17: 2359-2362 (2006).
5. Food and Drug Administration Public Health Advisory: Gadolinium-containing Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. Available at http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm (2006)
6. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2006. Available at <http://www.icndr.org>
7. Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) *Clin Radiol* 61: 905-906 (2006).
8. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 16: Epub. (2006).
9. Hawkins IF, Caridi JG. Carbon dioxide (CO₂) digital subtraction angiography: 26-year experience at the University of Florida. *Eur Radiol* 8: 391-402 (1998).
10. Eschelmann DJ, Sullivan KL, Bonn J, Gardiner GAJ. Carbon dioxide as a contrast agent to guidevascular interventional procedures. *AJR Am J Roentgenol* 171: 1265-1270 (1998).
11. Maes RM, Matheijssen NA, Pattynama PM, Krestin GP. The use of carbon dioxide in magnetic resonance angiography: a new type of black blood imaging. *J Magn Reson Imaging* 12: 595-598 (2000).

Zusammenfassung (kurz)

Bei Magnet Resonanz Kernspintomografie (MR) sind mehrere Kontrastmittel sehr nützlich um die Visualisierung der anwesenden Signalunterschiede zwischen normalen entweder oder normalen und kranken Geweben zu verbessern. So werden Gadolinium-haltige Kontrastmittel benützt zur Generierung von MR-Angiografie oder MRA. Obwohl die eventuelle Nebenwirkungen der meist gebrauchten intravenös oder intra-arteriell eingegebenen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln im Vergleich zu den Jod-haltigen Kontrastmitteln, wie im Brauch bei konventionelle Angiografie und Computer Tomografie, viel geringer sind, wird seit ein paar Jahren erkannt, dass vor allem bei Patienten mit Nierenschäden manchmal ernsthafte generelle Probleme auftreten können. (Nephrogen Systemische Sklerose (NSF)). Ernsthafte allergische anafylaktische Reaktionen sind zwar sehr selten, aber manchmal sogar tödlich.

Deshalb sind Erprobung von eventuell brauchbaren alternativen Kontrastmitteln, in der MR-angiografie (MRA), diejenige Nebenwirkungen nicht vorzeigen erforderlich. Obwohl Kohlendioxide (CO_2) bekanntlich in der konventionellen Angiografie in manchen Instituten schon seit Jahrzehnten gebraucht wird, weil es keins von obigen Nachteilen hat, hatte keiner es bisher in der MR-diagnostik ausprobiert, weil angeblich schwere Suszeptibilitätsartefakte erwartet wurden.

Wegen der erwarteten Vorteile untersuchten wir:

1-erstmal die Brauchbarkeit von CO_2 überhaupt in der MR-angiografie (MRA).

2- erstmal die Brauchbarkeit von CO_2 überhaupt in der MR-angiografie (MRA) in Kombination mit einem intravaskulärem Kontrastmittel.

3-erstmal die Brauchbarkeit von CO_2 in der MR-arthrografie.

4-erstmal die Brauchbarkeit von verdünnter Eisenpartikellösung von Resovist als flüssige Alternative für das Gas CO_2 .

Da alle neu getesteten Methoden bei den Tierversuchen erfolgreich waren, könnten jetzt, nach Weitererprobung, die MR-gesteuerten Interventionen sowohl von einem Gas wie auch von flüssigem Kontrastmittel gesteuert werden auf eine Art und Weise die Bemerkung von Komplikationen wie bei den fluoroscopisch gesteuerten intravaskulären Interventionen schnell und einfach machen. Auch hat die neue Art von MR-arthrografie Potenzial, Knorpelknochen anders sichtbar zu machen. Ob sie Knochen besser visualisiert, müsste dann in einer Studie weiter untersucht werden.

[Bestandteil der Dissertationen]

Erklärung

„Ich, Robbert Maes, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
Experimentelle Kernspintomographische Verfahren zur Anwendung von Kontrastmitteln
in MR Angiographie und MR Arthrographie, 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

Die Promovendin/der Promovend hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

R. M. Maes, W. B. Morrison, J. S. Lewin, J. L. Duerk, C. J. M. Kiewiet, **F. K. Wacker**. A new type of susceptibility-artefact-based magnetic resonance angiography: intra-arterial injection of superparamagnetic iron oxide particles (SPIO) Resovist in combination with TrueFisp imaging: a feasibility study. *Contrast Med. Mol. Imaging* 1 (2006)189–195. Neues Journal, peer reviewed, IF noch nicht ermittelt

Anteil: 60 Prozent

Herr Maes war an den Tierversuchen maßgeblich beteiligt, hat die Auswertung der Daten zum größten Teil durchgeführt und hat das Grundgerüst der Publikation erstellt.

R. M. Maes, J. S. Lewin, J. L. Duerk, B. Misselwitz, C. J. M. Kiewiet, **F. K. Wacker**. Use of intra-articular carbon dioxide and air for MR arthrography: a feasibility study. *Contrast Med. Mol. Imaging* 1(2006) 147-152. Neues Journal, peer reviewed, IF noch nicht ermittelt

Anteil: 70% Prozent

Herr Maes war an den Tierversuchen maßgeblich beteiligt, er hat die Auswertung der Daten unter Anleitung eigenständig durchgeführt und hat die Publikation erstellt.

R.M. Maes, J.S. Lewin, J.L. Duerk, **F. K. Wacker**. Combined use of the intravascular blood-pool agent, gadomer, and carbon dioxide: A novel type of double-contrast magnetic resonance angiography (MRA). *J Magn Reson Imaging*. 21 (2005) 645-649. IF 2,637

Anteil: 50% Prozent

Herr Maes war an den Tierversuchen maßgeblich beteiligt, hat bei der Auswertung der Daten maßgeblichen Anteil und hat das Grundgerüst der Publikation erstellt.

Frank Wacker&Robbert Maes

Literaturliste

- Maes RM, Kiewiet CJM. Hand Hygiene; research ideas. *Radiology*. 2008 Aug. 248(2):704
- Maes RM, Morrison WB, Parker L, Schweitzer EM, Carrino JA. Lumbar Interspinous Bursitis (Baastrup disease) in a Symptomatic Population: Prevalence on Magnetic Resonance Imaging. *Spine* 2008;33:E211-215
- Maes RM. Choosing a radiology workstation. *Radiology*. Jan. 246(1):335-6;author reply 335-6 (2008)
- Maes RM, Morrison W, Lewin JS, Duerk JL, Kiewiet CJM, Wacker FK. First use of Carbon Dioxide in MR arthrography, *Contrast Media & Molecular Imaging* 1:147-152 (2006)
- Maes RM, Lewin JS, Duerk JL, Misselwitz B, Kiewiet CJM, Wacker FK. A new type of susceptibility-artefact-based magnetic resonance angiography: intra-arterial injection of superparamagnetic iron oxide particles (SPIO) Resovist in combination with TrueFisp imaging: a feasibility study. *Contrast Media & Molecular Imaging* 1 189-195 (2006)
- Maes RM, Lewin JS , Duerk JL, Wacker FK. Combined use of the intravascular bloodpool agent gadomer and Carbon Dioxide : A novel type of double-contrast magnetic resonance angiography (MRA) *JMRI* vol 21 no 5 645-649 (2005)
- Wacker FK, Maes RM, Jesberger JA, Nour SG, Duerk JL, Lewin JS. MR Imaging-Guided Vascular Procedures Using Carbon Dioxide as a Contrast Agent *AJR Am J Roentgenol* 181 485-489 (2003)
- Maes RM, Matheijssen NAA, Pattynama P, Krestin GP. Use of Carbon Dioxide in Magnetic Resonance Angiography, *JMRI* 12:595-598 (2000)
- Cammen van der TJM, Tanis AA, Maes RM, Man de R. Stopping the pills, *The Lancet*, Vol 354 August 14, 564 (1999)
- Maes RM, Dronkers D, Hendriks, JHCL, Thijssen, MAO, Nab, HW. Do minimal signs in a biennial breast cancer screening program need further diagnostic assessment? *British Journal of Radiology*. January 70,34-38 (1997)
- Bierkens AF, Maes RM, Hendrikx AJM, Erdos AF, de Vries JDM, Debruyne FMJ. The use of local anesthesia in second generation extracorporeal shock wave lithotripsy: eutectic mixture of local anesthetics. *The Journal of Urology*, vol. 146 (1991)

Abstrakts (peer reviewed), Kongressposter & Fallberichte

- Maes RM. Primair adenocarcinoma van de dunne darm, *Brief, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)*, Apr 17;148(16): 802-803 (2004)
- Wacker FK, Maes RM, Nour SG, Duerk JL, Lewin JS. MRA-guided vascular interventions In vivo evaluation of the combined use of carbon dioxide and a blood pool agent in a swine model *JVIR* 14 S4 (2003)
- Maes RM, Wacker FK, Duerk JL, Lewin JS. A novel double-contrast technique to facilitate MRI-guided vascular interventions: combined use of a blood-pool agent and carbon dioxide. *Eur.Radiol. F* 13 (2002)

Parellada JA, Maes RM, Parker L, Schweitzer M. The os acromiale- MR analysis, RSNA (2001)

Wang YXJ, Lethimonnier F, Maes R, Krestin GK. Intra-arterial CO₂-contrast-enhanced MR angiography in interventional MRI; In-vivo feasibility study to provide road maps for catheterisation and comparison for FGRE, Spiral, FGRE-ET and SSFSE-sequences, poster SMRM, Glasgow, april (2001)

Van Heesewijk JPM, Louwerse ES, Maes RM et.al. New brain lesions on magnetic resonance imaging after carotid angioplasty and stenting, Nederlandse Radiologendagen (2000)

Maes RM. Risico's van siliconenborstimplantaten onbewezen, Brief, NTvG, 1999; 11, 587, Folge 2- 22 mei (1999)

Maes RM, Laméris JS, Van Overhagen H. Voedingssondes voor sondevoeding, Brief, NTvG, 24, 1397-1398 (1998)

Maes RM, Mallens WMC. Rupture of diaphragm with bowel herniation and pneumo-hematothorax. eAJR, Internetpublikation
http://www.arrs.org/ajr/caseofweek/gastro/cow97_1229/97_1229d.html (1997)

Maes RM, Mallens WMC, Wesemael Van. Mediastinal lipomatosis mimicking cardiomegaly on chest X-ray. eAJR, internetpublikatie
http://www.arrs.org/ajr/caseofweek/chest/cow97_0902/97_0902.html (1997)

Maes RM, Guijt W, van Gemert A, Winter LHL. Is the radiological report with digitized images for the general practitioner a fata morgana or a future possibility with therapeutical and cost-saving consequences? European Congress of Radiology, Wenen (1997)

Maes RM, Vliet vd A, Collins JC, Joosten FBM, Heijstraten FMJ. Pseudo-aneurysm of the gastrointestinal artery. J Belge Radiol 1996;79(6):273

Maes RM, Jager G, Coenen J, De Haan T. Comparison of supine and erect abdominal plain films in suspicion of (non)mechanical ileus. European Congress of Radiology, Wenen (1995)

Hendrikx AJM, Barentsz JO, Maes RM et al. The value of intravesical echography combined with double surface coil magnetic resonance imaging in staging bladder cancer, Kyoto, Urology Congres Poster (1991)

Hendrikx AJM, Wijkstra H, Maes RM et al. AUDEX a new system for digital processing and analysis of ultrasonographic images of the prostate. Scand. J Urol Nephrol Suppl. 1991;137:95-100

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Danksagung.

Gerne bedanke ich mich bei Dr. Niels Mattheijssen, Physiker, Unikrankenhaus Erasmus MC Rotterdam, Niederlande, mit dessen Phantom wir die erste Experimente mit CO₂ machten die weitere Tierversuche rechtfertigten in dem wir CO₂ erstmals als MRA-kontrastmittel benützten. Dank der daraus entstandene Publikation bekam ich eine Einladung für weitere Experimente von Prof. Dr. Frank Wacker. Dem möchte ich dafür Danken dass er Zeit fand für unsere vorzügliche Zusammenarbeit bei den Tierexperimenten und Hilfe bei den Publikationen. Auch die anderen Autoren möchte ich dafür bedanken. Dr. Paul Langen danke ich für die Hilfe bei der Deutschen Zusammenfassung. Die MTA's des Gemini-krankenhauses Den Helder, Niederlande, danke ich für Hilfe bei weiteren Phantomexperimente. Auch bedanke ich mich gerne bei Abel Bolhuis für die (foto) graphische Unterstützung. Meine Frau, Familie, Freunde und Verwandte danke ich für vieles andere Gute im Leben.