

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

DISSERTATION

Ein neues nanopartikuläres Kontrastmittel
für die MR-Angiographie:
Erste klinische Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprüfungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lasse Daniel Krug

aus Karlsruhe

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1.
2.
3.

Datum der Promotion:

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	- 1 -
2	Grundlagen	- 5 -
2.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)	- 5 -
2.2	MR Sequenzen und Techniken	- 7 -
2.2.1	Spinecho- und Gradientenechosequenzen.....	- 7 -
2.2.2	Schnelle und Ultraschnelle Bildgebung.....	- 7 -
2.2.3	Techniken zur Gefäßdarstellung in der Magnetresonanztomographie – Magnetresonanzangiographie (MRA)	- 8 -
2.3	EKG Triggerung	- 9 -
2.4	Atemgating.....	- 10 -
2.5	Magnetisierbarkeit chemischer Substanzen / Suszeptibilität	- 12 -
2.6	MRT Kontrastmittel	- 14 -
2.6.1	Pharmakokinetik von MR-Kontrastmitteln	- 15 -
2.6.2	Kontrastmittel auf Eisenoxid Basis	- 16 -
2.6.3	Neuartiges citratstabilisiertes eisenhaltiges Kontrastmittel VSOP-C184	- 18 -
3	Material und Methoden	- 24 -
3.1	Studiensubstanz und Dosierung - Phase I und Phase Ib.....	- 24 -
3.2	Klinische Verträglichkeitsstudie - Phase I	- 25 -
3.2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	- 25 -
3.2.2	Unerwünschte Nebenwirkungen	- 28 -
3.2.3	Körperliche Untersuchung, Vitalparameter, EKG und Oximetrie.....	- 28 -
3.3	Phase Ib - Erste klinische Wirksamkeitsprüfung für VSOP-C184 in der MR- Angiographie der Koronararterien	- 32 -
3.3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	- 33 -
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	- 35 -
3.4	Untersuchungsgerät und verwendetes Messprotokoll	- 35 -
3.4.1	Hardware und Datenaufnahme	- 35 -
3.4.2	Lokalisationsscans und Datenakquisition	- 37 -
3.4.3	Datenauswertung	- 38 -
3.4.4	Unerwünschte Wirkungen, Sicherheit und Verträglichkeit.....	- 40 -

3.4.5	Statistik	- 41 -
4	Ergebnisse.....	- 42 -
4.1	Klinische Verträglichkeitsstudie - Phase I	- 42 -
4.1.1	Demographische Ergebnisse	- 42 -
4.1.2	Aufgetretene Nebenwirkungen.....	- 42 -
4.1.3	Klinische Chemie.....	- 46 -
4.1.4	Pharmakodynamik.....	- 46 -
4.1.5	Pharmakokinetik.....	- 49 -
4.2	Phase IB - Erste klinische Wirksamkeitsprüfung für VSOP-C184 in der MR- Angiographie der Koronararterien	- 58 -
4.2.1	MR Tomographie.....	- 58 -
4.2.2	Quantitative Auswertung	- 59 -
4.2.3	Qualitative Auswertung	- 61 -
4.2.4	Unerwünschte Wirkungen, Sicherheit und Verträglichkeit.....	- 65 -
5	Diskussion	- 67 -
5.1	Klinische Verträglichkeitsstudie - Phase I	- 68 -
5.2	Phase IB - Erste klinische Wirksamkeitsprüfung für VSOP-C184 in der MR- Angiographie der Koronararterien	- 72 -
6	Zusammenfassung	- 76 -
7	Literatur.....	- 79 -
8	Abkürzungsverzeichnis.....	- 87 -
9	Danksagung.....	- 89 -
10	Lebenslauf	- 90 -

8 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Bodymassindex
cm	Zentimeter
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echoplanar
Fe	Eisen
Gd	Gadolinium
GRE	Gradientenecho
HASTE	black-blood half-fourrier single-shot-turbo-spinecho
HF	Hochfrequenz
HG	Quecksilber(säule)
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
J	Jahr(e)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAD	Left anterior descending
LCX	Left circumflexus
LD 50	Letale Dosis bei der 50% der Testorganismen sterben
m	milli 10 ⁻³
MHZ	Megahertz
min.	Minute
mm	Millimeter
mmol	milli Mol
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunden
NaCl	Natriumchlorid
NW	Nebenwirkungen
o.g.	oben genannten
Osm	Osmol
RCA	Rechte Koronararterie
RES	Retikulo Endotheliales System
ROI	region of intrest
s	Sekunde(n)
SD/R	Signaldifferenz zu Rausch Verhältnis
SE	Spinecho
SI	Signalintensität
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide Particles
SR	Signal-Rausch-Verhältnis
T	Tesla
TE	Echozeit
Ti	Inversions delay
TOF	Time of Flight
TR	Repetitionszeit
USPIO	Ultra Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles
VES	vessel edge definition
VSOP	Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles
z.T.	zum Teil

9 Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Oberarzt PD Dr. Matthias Taupitz für die Überlassung des Themas und für die Einführung in das wissenschaftliche Gebiet, in dem die hier vorliegende Dissertationsschrift entstand. Seine konstruktive Kritik und die Verbesserungsvorschläge halfen mir, meine Dissertationsarbeit nach Abschluss der Studienuntersuchungen zu optimieren.

Ich möchte mich außerdem bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von PD Dr. Taupitz für die Unterstützung bei der Lösung von wissenschaftlichen Problemen in Zusammenhang mit der Promotionsarbeit und für viele praktische Anregungen bedanken. Stellvertretend seien hier Herr Dr. med. vet. Jörg Schnorr und Frau Dr. med. vet. Susanne Wagner genannt.

Herrn Prof. Hamm danke ich für die Schaffung der Voraussetzungen, um die Dissertationsarbeit durchführen zu können und für die Einstellung als Assistenzarzt am Institut für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Dies ermöglichte mir, meine Arbeit vor Ort abzuschließen.

Ein herzliches Dankeschön gebührt meiner Schwester Prof. Nora Krug und Frau Dr. Sabine Quill, die mich mit Geduld, Rat und Tat in jeder Phase der Durchführung meiner Promotionsarbeit sowie meiner Ausbildung unterstützt und ermutigt haben.

Meinen Eltern möchte ich darüber hinaus für die jahrelange liebevolle Unterstützung danken, die mir das Studium erst ermöglichte. Ich kann mich glücklich schätzen Euch als Eltern zu haben.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person:

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

