

1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist zu Beginn ihres klinischen Einsatzes als diagnostisches bildgebendes Verfahren vor allem für die Untersuchung von stationären, d. h. nicht bewegten Körperregionen bzw. Organen eingesetzt worden. Dies lag zunächst an den langen Messzeiten und ist mit der Empfindlichkeit der MRT auf Bewegungen zu erklären, die zu Bewegungsartefakten führen. Diese Indikationsgebiete umfassten die Untersuchungen des Kopfes, des Spinalkanales sowie der Extremitäten. Mit Verbesserung der Untersuchungstechniken wurden im weiteren Verlauf auch die abdominellen Organe zugänglich, die der Bewegung durch Atmung oder Peristaltik unterliegen. Ein für die MRT schwierig zugängliches Organ stellt aufgrund seiner raschen Bewegung das Herz dar. Allerdings wurden frühzeitig EKG-getriggerte Untersuchungstechniken entwickelt, die auch eine Untersuchung des Herzens ermöglichten. Hier wurden zunächst Messungen zur Morphologie des Herzens machbar, z. B. zur Untersuchung von angeborenen Fehlbildungen oder erworbenen Pathologien des Herzens, etwa Kardiomyopathien oder Veränderungen der Herzklappen. Nahezu zeitgleich wurden in der frühen Phase der Entwicklung der MRT auch flusssensitive Sequenzen implementiert, die unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten des Blutes in den Herzhöhlen und Ausflusstrakten mit verschiedenen Kontrasten zur Darstellung bringen. Diese Entwicklung war wichtig für die Erkennung von Klappenvitien, insbesondere Klappenstenosen und -insuffizienzen. Die weitere Entwicklung führte dazu, nahezu volumendeckend die Herzbewegung zu erfassen. Somit stehen seit geraumer Zeit MR-Messtechniken für die Erfassung der Morphologie und Funktion des Herzens zur Verfügung. Insbesondere für die Bestimmung von Funktionsparametern wie Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Myokardmasse und Shuntvolumina kann die MRT als Goldstandard angesehen werden [1-3]. In neuerer Zeit haben sich als weitere, aussagekräftige Untersuchungsverfahren der MRT die Bestimmung der Myokardvitalität und die Untersuchung der Myokardperfusion, auch unter Stressbedingungen, etabliert [4, 5]. Für die MRT nicht gelöst ist bislang das Problem der aussagekräftigen Darstellung der Koronararterien. Obwohl es hierzu erste Publikationen seit 1991 [6, 7] gibt, hat sich keine Methode der MR-basierten Diagnostik der Koronararterien bislang als robust und aussagekräftig genug erwiesen, um in der klinischen Situation eingesetzt werden zu können [8, 9]. Es wurden zahlreiche Verfahren für die MR-angiographische Darstellung der Koronararterien vorgeschlagen.

Diese basieren zum einen auf Techniken der Time-of-flight-MR-Angiographie oder auf kontrastmittelunterstützten Methoden. Ein Grundproblem für die MR-Untersuchung des Herzens ist physiologisch bedingt. Während eines RR-Zyklus finden sich Phasen von allenfalls 70 – 100 ms Dauer, in der sich das Herz in relativer Ruhe befindet. Diese Phase liegt je nach Herzfrequenz entweder endsystolisch oder mitt-diastolisch. Während dieser Zeit müssen die Daten EKG-getriggert, stroboskopartig aufgenommen werden. Somit stehen nur etwa 15 % der Gesamtmesszeit für die Akquisition von verwertbaren Daten zur Verfügung. Neben der Pumpbewegung des Herzens ist die Mitbewegung des Herzens während der Atmung ein Problem für MR-tomographische Messungen. Zur Vermeidung von Artefakten durch diese Bewegung werden Verfahren mit Messung während Atemstillstand sowie Verfahren mit Messung während freien Atmens unter Verwendung von Atemgating-Techniken eingesetzt. Allen Verfahren ist gemeinsam, dass durch die geringe Netto-Messzeit das Signal-zu-Rausch-Verhältnis beschränkt ist und damit auch die erreichbare Ortsauflösung und Bildqualität. Um ein ausreichendes Volumen mit Erfassung der relevanten Abschnitte der Koronararterien zu messen, ist es erforderlich, Daten während mehrerer Atemanhaltezyklen aufzunehmen oder eine längere Messung mit Atemgating während freiem Atmen durchzuführen. In jedem Fall dauert eine solche Messung mehrere Minuten. MR-Kontrastmittel, die die T1-Relaxationszeiten ihres Mediums stark verkürzen, können in entsprechender T1-gewichteter Technik eine substantielle Steigerung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses herbeiführen. Bislang verfügbare niedermolekulare unspezifische Gadolinium-basierte MR-Kontrastmittel führen intravasal zu einem kurzfristigen hohen Signalanstieg von nur wenigen Sekunden Dauer, da sie nach intravenöser Injektion rasch extravasieren. Mit diesen Substanzen ist ein hoher intravasaler Kontrast nur während der ersten arteriellen Passage zu erreichen. Die für eine hochaufgelöste MR-Tomographie des Herzens erforderliche Messzeit überschreitet aus o. g. Gründen die Zeit der ersten arteriellen Kontrastmittel-Passage. Daher erscheint ein sinnvoller Ansatz für die MR-Angiographie der Koronararterien die Verwendung so genannter Blut-Pool-Kontrastmittel mit verlängerter intravasaler Verweildauer zu sein [8, 9]. Es wurden und werden verschieden wirkende Blut-Pool-Kontrastmittel präklinisch oder klinisch geprüft, ein Blut-Pool-Kontrastmittel ist seit kurzem für die klinische MR-Angiographie zugelassen.

Die MR-Blut-Pool-Kontrastmittel können in drei große Gruppen unterteilt werden:

(1) Gadoliniumhaltige Makromoleküle, die aufgrund ihrer Molekülgröße nach intravenöser Injektion nicht oder nur in geringem Maße extravasieren (z. B. Gadomer (Schering AG)).

(2) Niedermolekulare gadoliniumhaltige Verbindungen, die nach intravasaler Injektion rasch an Plasmaproteine binden und hierdurch einerseits die Blut-Pool-Eigenschaft gewinnen und andererseits eine Verstärkung ihrer T1-Relaxationszeit-verkürzten Wirkung erfahren (z. B. Gadofosveset (Schering AG), B22956 (Bracco)).

(3) Superparamagnetische Eisenoxidpartikel, die einerseits einen starken T1-Relaxationszeit-verkürzten Effekt aufweisen und andererseits durch ihre Partikeleigenschaften nicht extravasieren (AMI-227, AMI-228 (beide Advanced Magnetics); NC100150 (GE Healthcare), SHU 555 C (Schering AG)).

In der letztgenannten Gruppe existieren bereits verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Partikeldurchmessern. Generell ist hier zu sagen, dass größere Partikel, mit Partikeldurchmessern von etwa 50 – 100 nm, nach intravenöser Injektion rasch von phagozytierenden Zellen, vor allem in der Leber, aufgenommen werden. Kleinere Partikel mit Durchmessern um 20 nm zirkulieren bis zu mehreren Stunden im Blut und haben gegenüber den größeren Partikeln eine verstärkte T1-Relaxationszeit-verkürzende Wirkung und führen somit zu einem starken Signalanstieg in T1-gewichteter Bildgebung. Diese Art von Partikeln wurde bereits für die MR-Angiographie geprüft [10-15]. Es konnte auch gezeigt werden, dass der T1-Relaxationszeit-verkürzende Effekt mit abnehmendem Partikeldurchmesser zunimmt [16]. Daher besteht die Hypothese, dass besonders kleine Partikel für die MR-Angiographie, insbesondere auch der Koronararterien, besonders gut geeignet sind. Für alle Eisenpartikel gilt, dass sie durch eine Stabilisierung in Lösung gehalten werden müssen. Die Art der Stabilisierung bestimmt auch die Organverteilung und Pharmakokinetik im Organismus nach i.v. Injektion. Für sämtliche bisher bekannten Partikel wird die Stabilisierung durch eine Beschichtung mit Polymeren, z. B. Dextran (z.B. AMI 25, AMI 227, AMI 228) [17, 18], Carboxydextran (SHU 555 A, SHU 555 C) [19], Stärke [20] oder Polyethylenglukose [21] erreicht. Hierdurch wird jedoch der minimal erreichbare Partikeldurchmesser auf etwa 15 – 20 nm begrenzt. Es ist jedoch bekannt, dass sich mit abnehmender Größe die Eignung von Partikeln als Kontrastmittel für die MR-Angiographie verbessert [16]. Eine Alternative zur Stabilisierung der Partikel liegt in der

Aufbringung von geladenen Molekülen auf die Partikeloberfläche, dies können insbesondere auch monomere Substanzen sein. Hier erfolgt die Stabilisierung, d. h. das Halten in Lösungen, durch eine elektrostatische Abstoßung der Partikel. Diese Art von Partikellösungen bzw. Ferrofluiden wird daher auch elektrostatisch stabilisierte Eisenoxid-Nanopartikel genannt. Bislang galten elektrostatisch stabilisierte Partikel als nicht verträglich und daher in nicht biologischen Systemen anwendbar [22]. In der Arbeitsgruppe, in der die hier vorliegende Promotionsarbeit entstand, wurde eine neue Art elektrostatisch stabilisierter Partikel entwickelt, die sich in präklinischen Untersuchungen als sehr gut verträglich erwiesen hat [23]. Diese Partikel sind mit Citrat, dem Salz der Zitronensäure, stabilisiert und negativ geladen. Diese Partikel weisen einen Gesamtdurchmesser von etwa 7 nm auf und haben im Vergleich zu allen bisherigen Eisenoxidnanopartikeln die besten signalverstärkenden Eigenschaften für die MR-Angiographie. Darüber hinaus ist diese Substanz (VOSP-C184) auch für andere Indikation in der MRT einsetzbar, z. B. die MR-Tomographie von Lebertumoren [24-26].

Ziel der hier vorliegenden Promotionsarbeit war es, VSOP-C184, ein Kontrastmittel auf der Basis Citrat-stabilisierter superparamagnetischer Eisenoxidpartikel für die MRT, bezüglich seiner Verträglichkeit in einer klinischen Phase I zu prüfen. Des Weiteren sollte in einer klinischen Phase IB untersucht werden, inwiefern die Eigenschaften als T1-Relaxations-verkürzendes Blut-Pool-Kontrastmittel geeignet sind, die Koronararterien mittels MR-Angiographie darzustellen. Hierbei sollten auch verschiedene Mess-techniken verglichen werden. Diese Phase Ib beinhaltete die Fragestellung, ob eine hochauflösende MR-Angiographie der Koronararterien in Ganzherzdarstellung möglich ist.