

5 Diskussion

Eisenoxidhaltige MR-Kontrastmittel können als T1-Relaxationszeitverkürzendes Kontrastmittel eingesetzt werden. Bisherige Ansätze zur Stabilisierung von Eisenoxidpartikeln basieren zumeist auf Hüllsubstanzen aus Polymeren z.B. von Stärke oder Dextrane. Die kleinsten Partikel aus der Gruppe der SPIO weisen einen minimalen hydrodynamischen Durchmesser von ca. 15 bis 20 nm auf.

In der vorliegenden Studie wurde ein Eisenoxid-Kontrastmittel untersucht, bestehend aus magnetischen Nanopartikeln, die mit dem Monomer Citrat stabilisiert sind. Die Partikel dieser Substanz VSOP-C184 haben einen Durchmesser von lediglich 7,1 nm. Diese Kontrastmittel wurde in der vorliegenden Arbeit in einem ersten klinischen Verträglichkeits- und Wirksamkeitstest untersucht. Außerdem wurde in einer Proof-of-concept Studie untersucht, ob mit VSOP-C184 das ganze Herz in einem Untersuchungsmessgang hochaufgelöst erfasst werden kann. Bisherige präklinische Untersuchungen bescheinigen VSOP-C184 eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit [23]. Präklinische Studien zeigten, dass sich citratumhüllte VSOP theoretisch als MRT-Kontrastmittel gut eignet. Dies trifft, aufgrund der in präklinischen Studien nachgewiesenen günstigen toxikologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, im Besonderen auf den der Typ C-184 zu [58, 61]. Die Erstellung eines pharmakologischen Sicherheitsprofils lieferte viel versprechende Ergebnisse, woraufhin sich die Planung der klinischen Phase I anschloss [23]. Die Ziele der Durchführung der klinischen Phase I Prüfung von VSOP-C184 waren die Beobachtung und Auswertung von Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Darüber hinaus wurden auch ex vivo Relaxometrie-Daten aus den Blutseren der Patienten erhoben.

VSOP-C184 ist ein neuartiges Kontrastmittel für die MR-Tomographie und gehört in die Gruppe der SPIO-Partikel. Es unterscheidet sich jedoch von diesen deutlich aufgrund der Beschichtung mit dem Monomer Citrat von anderen Kontrastmitteln auf SPIO- oder USPIO-Basis. Diese sind mit Polymeren wie Dextran, Carboxydextran, Stärke oder Polyethylenglycol beschichtet.

Diese so genannte „elektrostatische Stabilisierung“ ermöglicht die Produktion von Partikeln mit Durchmessern, die deutlich unter denen von USPIO Partikeln liegen (Tabelle

2.2). Die VSOP-C184 Teilchen haben einen mittleren Durchmesser von $7,0 \pm 0,15$ nm und liegen in monodisperser Form vor (R. Muller et al, unpublished data). Im Vergleich dazu haben die kleinsten Polymer beschichteten Partikel wie etwa SHU 555 C, AMI 227 oder MION einen minimalen Durchmesser von mindestens 15 bis 20 nm [38, 39, 62]. Eine Verkleinerung des Durchmessers bei der Herstellung zielte auf eine Optimierung des Verhältnisses der T2- zu T1- Relaxivität, um die Partikel so für eine MR-Angiographie nutzbar zu machen [10, 35]. Das Ziel bei der Entwicklung von VSOP-C184 war, ein Kontrastmittel für die MR-Angiographie insbesondere der Darstellung der Koronararterien zu schaffen.

5.1 Klinische Verträglichkeitsstudie - Phase I

Die in der Phase I gewählten Kontrastmittelkonzentrationen von 0,015, 0,045 und 0,075 mmol Fe/kg wurden zuvor in präklinischen Studien ermittelt und im Einklang zu den Anforderungen an eine klinische Phase I Prüfung festgelegt. Die Ergebnisse vorangegangener, experimenteller Studien zeigen, dass die niedrigste der 3 getesteten Dosen von 0,015 mmol Fe/kg zu niedrig ist, um zufriedenstellende kontrastverstärkende Effekte in der MR-Angiographie zu erzeugen, wohingegen die höchste getestete Dosis von 0,075 mmol Fe/kg bereits Zeichen der Überdosierung erkennen lässt und somit zu hoch ist. Eine Konzentration von etwa 0,045 mmol Fe/kg scheint für eine MR-Angiographie angemessen [23, 58, 61]. In ersten veröffentlichten klinischen Studien, in denen die Eigenschaften anderer kleiner SPIO basierter MR Kontrastmittel für die Equilibrium MR-Angiographie untersucht wurden, liegen die höchsten verabreichten Dosen in dem Bereich der von uns verabreichten Dosierungen, z.B. 0,080 mmol Fe/kg für SHU 555C oder 0,090 mmol Fe/kg für NC100150 [39, 63, 64]. Die höheren zu verabreichenden Dosen an USPIO bzw. VSOP-C184 in der MR-Angiographie verglichen mit denen der Leberbildgebung erklären sich aus der Tatsache, dass die Eisenoxidpartikel die T1-Relaxationszeit im Blut dosisabhängig im Bereich bis 0,06-0,09 mmol Fe/kg verkürzen und damit bei der MR-Angiographie zu einer Zunahme der Signalintensität in stark T1-gewichteten Sequenzen führen. Oberhalb dieser Konzentrationen führt jedoch die zunehmende Verkürzung der T2- und T2*-Relaxationszeiten im Blut zu einem Sättigungseffekt und einem dosisabhängigen Signalabfall [58].

Die hohe Kontrastmitteldosis, die für eine MR-Angiographie benötigt wird, stellt eine Herausforderung an die Eigenschaften des verwendeten SPIO-Kontrastmittels dar. Die

ersten SPIO-Partikel waren mit Dextran beschichtet. Sie zeigten bereits bei Dosen von 0,035 mmol Fe/kg deutliche Nebenwirkungen nicht-allergischen Ursprungs und mussten daher langsam infundiert werden. Auch kam es in einzelnen Fällen zu allergischen Reaktionen auf die Dextranhülle, welche nicht mit der verabreichten Dosis in Bezug gestellt werden konnten [38]. Durch Verwendung eines anderen Stabilisierungsmaterials auf der Basis von Carboxydextran konnte die Inzidenz allergischer Reaktionen deutlich gesenkt werden [65]. In dieser klinischen Phase I Studie der citratummantelten VSOP-C184 Partikel traten keine vital bedrohlichen Nebenwirkungen auf. Insbesondere konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden, die dosisunabhängig auftraten. Darüber hinaus wurde die Verabreichung als Bolus gut vertragen. Lediglich zwei Probanden berichteten von Missempfindungen, die möglicherweise mit der Kontrastmittelgabe assoziiert waren. Dabei wurde in einem der Fälle bei einer Konzentration von 0,045 mmol Fe/kg von einem Wärmegefühl und in dem anderen Fall bei einer Konzentration von 0,075 mmol Fe/kg von einem Kältegefühl berichtet. Die am häufigsten in der vorliegenden Studie aufgetretene Nebenwirkung waren Kopfschmerzen. Dabei handelt es sich um eine Nebenwirkung, welche sehr oft in Verträglichkeitsstudien von MR-Kontrastmitteln anderer SPIO- oder Gadolinium basierter Kontrastmittel beobachtet werden konnte [66, 67]. Dagegen trat in unserer Studie kein lumbaler Schmerz auf, der bei dextranhaltigen SPIO- und USPIO-Präparaten regelmäßig zu beobachten ist [38, 66, 68].

In der vorliegenden Studie wurden in der Gruppe der höchsten Kontrastmittelkonzentration (0,075 mmol Fe/kg) bei 2 von 5 Patienten Nebenwirkungen geringer Intensität registriert (Blutdruckabfall, milder Sauerstoffabfall, Schwindel, Magenkrämpfe) welche im Schnitt 45 bis 50 min. nach Injektion auftraten und vermutlich durch die verabreichte Testsubstanz verursacht wurden. Diese Nebenwirkungen verschwanden ohne die Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention innerhalb kurzer Zeit. Sollten die beobachteten nicht allergischen Nebenwirkungen durch VSOP-C184 ausgelöst worden sein, könnte dies durch die hohe negative Ladung an der Partikeloberfläche erklärt werden, obgleich die Partikel in wässriger Form und an die physiologische Parameter des Blutes angepasst, in einer Lösung vorliegen. Es kann diskutiert werden, ob die VSOP-C184 Partikel bei bekannt langer Halbwertszeit und negativ geladener Oberfläche mit den bivalenten, positiv geladenen Ionen des Blutes wie etwa Ca^{2+} , Mg^{2+} oder Zn^{2+} interagieren. Der in experimentellen Studien beobachtete kardio-depressive Effekt nach intravenöser Gabe von Kontrastmitteln wie Gd-DTPA oder Gd-DTPA BMA

kann durch solche Wechselwirkungen überschüssiger Chelatkomplexe mit Ca^{2+} Ionen erklärt und durch eine zusätzliche Verabreichung von Ca^{2+} verhindert werden [69, 70]. Alle anderen Nebenwirkungen, die in dieser Studie beschrieben wurden, sind bereits aus anderen, für den klinischen Einsatz zugelassenen Kontrastmitteln bekannt [30, 63, 71, 72].

Bei der Auswertung der klinischen Laborergebnisse im Serum stieg wie erwartet die Konzentration des Eisens in Serum und Plasma dosisabhängig, wohingegen die Eisenkonzentration des Vollblutes durch die geringe verabreichte Menge an Eisen nicht signifikant verändert wurde. Die beobachteten Änderungen bewegten sich in dem nach der Gabe eines Fe-haltigen Präparates zu erwartenden Rahmen und deckten sich mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien anderer SPIO-Kontrastmittel [30, 38, 72, 73]. Die Ferritinspiegel stiegen in der Verlaufskontrolle für die Gruppen der beiden höchsten Dosen signifikant an, ohne jedoch die physiologischen Normalwerte zu überschreiten. Der Anstieg der totalen Eisenbindungskapazität nach Gabe von VSOP-C184 fiel dagegen im Vergleich nach Gabe von NC 100150 wesentlich geringer aus [64]. Dieser signifikante Unterschied kann nicht alleine durch die geringfügig höhere verabreichte Dosis von NC 100150 erklärt werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass durch die starke Komplexbindung der Citrathülle der Anteil freien Eisens geringer ist. Außerdem könnte das stabilisierte VSOP-C184 Partikel stabiler und somit das durch den Zerfall der Komplexe freiwerdende Eisen geringer sein als bei dem polymerbeschichteten NC 100150.

Sowohl gadoliniumhaltige Verbindungen als auch Eisenoxid-basierte MR-Kontrastmittel verkürzen gleichzeitig die T1- und die T2-Relaxationszeit ihres umgebenden Mediums. Maß für die Verkürzung der Relaxationszeiten einer bestimmten Substanz ist die T1-Relaxivität (r_1) bzw. T2-Relaxivität (r_2). SPIO sind in der MR-Tomographie zu Beginn ihres Einsatzes als Kontrastmittel wegen der im Vergleich zu den Gadolinium-haltigen Substanzen wesentlich höheren T2-Relaxivität mit entsprechend stark signalminderndem Effekt nicht nur in T2-gewichteten Sequenzen sondern auch in T1-gewichteten Techniken als „negatives“ MR-Kontrastmittel entdeckt und für die MR-Tomographie entwickelt worden. Die starke T1-verkürzende Wirkung war für SPIO zwar bekannt, konnte jedoch aufgrund messtechnischer Limitationen lange Zeit nicht genutzt werden. Wegen der Verfügbarkeit von MR-Tomographen mit leistungsfähigeren Gradientensystemen mit Echozeiten von 5 ms und weniger konnte auch der

T1-verkürzenden Effekt von SPIO im Bild sichtbar gemacht werden. Aufgrund des ausführlichen, umfangreichen und zeitaufwendigen Studienprotokoll wurden in dieser Studie lediglich die Relaxationszeiten in den entnommenen Blutproben untersucht. Deswegen ungeachtet boten bereits die T1-Relaxationszeiten bei 0,94 T indirekte Hinweise, dass VSOP-C184 als MR-Kontrastmittel bei einer für die klinische Anwendung angestrebten mittleren Dosierung von 0,045 mmol Fe/kg zur Kontrastierung von Gefäßen geeignet ist. Theoretische Überlegungen und experimentelle Studienergebnisse lassen vermuten, dass eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit des Blutes unter 100 ms in der heute üblichen kontrastmittelgestützten MR-Angiographie die Verwendung von inversionspräparierten 3D-Gradientenechosequenzen mit guten Ergebnissen im Hinblick auf Abgrenzbarkeit und Kontrast von Koronararterien ermöglichen [74, 75]. Die kritische Schwelle von 100 ms wurde in erster Linie von Beobachtungen bezüglich Blut-Pool-Kontrastmitteln abgeleitet, die zu einem nicht unerheblichen Teil aus dem Gefäßsystem austreten und damit zu einer Kontrastierung des Myokards führen. In diesen Fällen wird, für die Nullung des Myokards, ein Inversions-Delay (TI) von etwa 200 ms benötigt, was für eine adäquate intravaskuläre Signalintensität eine T1-Relaxationszeit unter 100 ms voraussetzt [76]. Ein Kontrastmittel, das ein derartig kurzes TI benötigt, ist z.B. B22956. Es erhält seine Blut-Pool-Kontrastmittelkomponente durch dessen hohe Plasmaproteinbindung nach intravenöser Injektion. Zwar verkürzt B22956 die T1-Relaxationszeit des Blutes auf unter 100 ms, jedoch wird gleichzeitig die T1-Zeit des Myokards bei einer Konzentration von 0,05 mmol Gd/kg auf etwa 250 ms reduziert. Bei MS 325, einem anderen proteinbindenden Blut-Pool-Kontrastmittel, wird wegen des nicht gebundenen KM-Anteils während der MR-Angiographie ein Kontrastanstieg des benachbarten Gewebes beobachtet [68, 77]. Das Gd-basierte Makromolekül Gadomer führt zu einem hohen Kontrast zwischen den Koronararterien und dem Myokard [78]. Dieser Effekt ist aber wegen der Extravasation des Kontrastmittels im Myokard, selbst für die höchste geprüfte Dosierung bei Wahl eines kurzen und auf den jeweiligen Zeitpunkt nach Injektion adaptierten TI-Wertes, auf die ersten 10 min. nach Injektion begrenzt und somit nicht für aufwendige Navigator-Messequenzen geeignet [79].

Im Gegensatz zu den oben genannten Kontrastmitteln zeigen USPIO Partikel im Rahmen der MR-Angiographie, abgesehen von der Leber bzw. Milz, keine oder nur eine unwesentliche Extravasation in andere Organe. Das USPIO Kontrastmittel NC 100150 senkte die T1-Relaxationszeit von Blut in Schweinen auf 70 ms, während die

T1-Relaxationszeit des Myokards nicht unter 600 ms abfiel [80]. Die T1-Relaxationszeit des Blutes nach Injektion von VSOP-C184 bei einer Dosis von 0,045 mmol Fe/kg ist vergleichbar mit der von B22956 bei einer Dosierung von 0,05 mmol Gd/kg [81]. Daher ist VSOP-C184 im Bezug auf die minimal erreichbare Verkürzung der T1-Relaxationszeit des Blutes mit etablierten, hoch effektiven Blut-Pool-Kontrastmitteln auf Gd-Basis vergleichbar. Darüber hinaus wird angenommen, dass VSOP-C184 wegen des signifikant niedrigeren Signalanstieges im Myokard bei der MR-Angiographie der Koronararterien ein wesentlich längeres Zeitfenster bietet, in dem die Daten akquiriert werden können [61].

Ein Argument, das gelegentlich gegen den Einsatz von USPIO als Blut-Pool-Kontrastmittel angebracht wird, ist deren ausgeprägte T2-Relaxationszeit-Verkürzung und das hohe Verhältnis von T2- zu T1-Relaxivität. Verglichen mit anderen USPIO-Partikeln, die als Blut-Pool-Kontrastmittel getestet wurden (AMI 227, NC 100150 oder SHU 555 C), hat VSOP-C184 mit 1,6 das niedrigste $r2/r1$ Verhältnis und ist mit vergleichbar dem Gd-basierten Makromolekül Gadomer [16, 39, 82, 83]. Darüber hinaus zeigt sich, dass das $r2/r1$ Verhältnis von VSOP-C184 bei Erhöhung der Feldstärke auf 1,5 T nur auf einen Quotienten von 2,4 ansteigt, wohingegen das Verhältnis von SHU 555 C bei einer Feldstärke von 2,0T auf über 11 ansteigt [84]. Dieser relaxometrisch erhobene Wert ist auf eine praktische Anwendung mit GRE-Sequenzen nur eingeschränkt anwendbar, doch erscheint eine ausreichende Signalintensität bei entsprechend kurzen Echozeiten moderner MR-Tomographen möglich.

5.2 Phase IB - Erste klinische Wirksamkeitsprüfung für VSOP-C184 in der MR-Angiographie der Koronararterien

Im klinischen Studienabschnitt der Phase Ib wurden erste Daten zur Wirksamkeit des monomeren Citratumhüllten VSOP-C184 Kontrastmittels in vivo am menschlichen Herzen erhoben. Die Auswertung der Ergebnisse hat gezeigt, dass die Applikation des Blut-Pool-Kontrastmittels eine kontrastreiche Darstellung der Koronararterien ermöglicht und der einer nativen Untersuchung überlegen ist. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Kontrastmittels und der stark T1-Relaxationszeit verkürzenden Wirkung kann mit VSOP-C184 in einer einzigen Navigator gestützten Messung ein Volumen untersucht werden, das das gesamte Herz und somit auch alle drei Koronararterien vollständig in hoher räumlicher Auflösung erfassen kann.

Ein weiteres Ziel der Studie war neben der Eignungsprüfung der Prüfsubstanz als Blut-Pool-Kontrastmittel zur Untersuchung der Koronararterien darüber hinaus, die beiden heute üblichen Untersuchungsverfahren zur Herzkranzgefäßdarstellung mit einander zu vergleichen. Dies ist zum Einen die Technik in Atemstopp (engl.: breath hold) in deren Sequenzen ein zuvor definiertes kleines Volumen entlang einer Koronararterie untersucht wird und zum Anderen die Gruppe der navigatorgestützten Messungen, in denen EKG- und atemgetriggert eine Untersuchung über ein großes Volumen durchgeführt wird [42]. Die Navigatorsequenzen registrieren während des Atemvorganges die Position des Zwerchfells und nutzen nur die Daten zur Bildrekonstruktion, welche in einer zuvor festgelegten Atemexkursionslage aufgenommen wurden (siehe Kap. 2.4) [85]. Die sonst übliche Positionierung der Navigatoren auf das rechte Zwerchfell erscheint mit VSOP-C184 nicht empfehlenswert, da es nach intravenöser Applikation nach wenigen Minuten zu einer Anreicherung des Kontrastmittels in der Leber und somit zu einem Signalverlust des Navigatorsignals kommt. Daher wurden die Navigatoren der Atemnachführung in der Studie nicht auf die Zwerchfellkuppel rechts, sondern auf die Grenze von Magen und subdiaphragmalem, perisplenisch gelegenen Fett gelegt.

Für beide Techniken, Atemstopp wie Navigatorsequenzen, wurde als Pulssequenz eine einfache segmentierte 3D-Gradientenechosequenz eingesetzt. In der Präkontrast-Untersuchung wurde keine weitere Magnetisierungspräparation verwendet. Heute übliche Sequenzen mit verbessertem Kontrast in der Nativuntersuchung - wie etwa durch T2-Präparation [86] - waren zum Zeitpunkt der Messungen noch nicht am verwendeten Gerät verfügbar.

Nach Auswertung der quantitativen Signaldifferenz zu Rausch Verhältnis und Vessel-Edge-Definition (siehe Kap. 3.4.3) konnte gezeigt werden, dass sowohl in den Breath-Hold- als auch in den Navigator-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich SD/R und VED erzielt werden konnte. Das Signal zu Rausch Verhältnis beschreibt das Maß für den Kontrast zwischen Koronararterie und deren unmittelbare Umgebung. Die VED (Vessel Edge Definition) wurde als Parameter für die Konturschärfe des Gefäßes vorgeschlagen. Dabei misst man die maximale Steigung des Signalintensitätsverlaufes entlang von Profilen quer zur Koronararterie [60]. Eine Studie, die Atemstopp- und Navigatortechnik an dem Selben Individuum nach Kontrastmittelgabe durchführte, war bisher noch nicht machbar, da die HWZ der

erhältlichen bzw. in der klinischen Prüfung befindlichen Kontrastmittel im Körper bisher zu kurz war. Erst die lange HWZ von etwa 60 min. bei 0,045 mmol Fe/kg in Verbindung mit der T1-Verkürzenden Wirkung von VSOP-C184 hat den Vergleich beider Techniken an einem Individuum ermöglicht. Zuvor untersuchten bereits Herborn et al. in einer klinischen Phase I Studie des Gd-haltigen Blut-Pool Kontrastmittels SH L 643A (Gadomer) an einem gesunden Probandenkollektiv Atemstopp- mit Navigatorsequenzen, jedoch wurden diese an zwei verschiedenen Kollektiven durchgeführt [79]. In dieser Studie wurde bei der Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses, äquivalent zum SD/R Wert in unserer Studie, bei Verwendung der Navigator-Sequenz am Ende des Untersuchungsprotokolls im Vergleich zur Atemstopp-Sequenz lediglich ein geringer Trend zu einer Verbesserung gefunden, wohingegen die Atemstopp-Untersuchung eine signifikante Verbesserung ergab. Es kann vermutet werden, dass aufgrund der geringen HWZ von SHL 643A einem Blut-Pool-Kontrastmittel aus der Gruppe der KM mit schneller renaler Ausscheidung [87], ein Übertritt der Substanz aus dem Gefäßsystem in das Myokard noch während der langen Navigatormessung zu einem geringen SD/R geführt hat [78]. Für die Anwendung länger dauernder Navigator Sequenzen erscheint dieses somit weniger geeignet als für die Breath-Hold-Technik.

Wichtige Aspekte bei der Diskussion der MR-Angiographie der Koronararterien mit USPIO wie z.B. NC 100150 sind beobachtete Signalveränderungen an Gefäßendothel und Endokard. Diese führten im Vergleich zu der Nativuntersuchung zu einem geringeren Durchmesser des Gefäßes [72]. Des Weiteren wurde beobachtet, dass sich das Endokard nach KM-Applikation dunkel demarkierte [88]. Diese Effekte kamen in der durchgeführten Studie Ib nach Verabreichung von VSOP-C184 nicht zur Darstellung. Außerdem ergab die Ausmessung der lichten Weite der Koronararterien vor bzw. nach Applikation der Prüfsubstanz keine signifikanten Unterschiede. Die oben erwähnten Effekte auf das Koronarendothel konnten unter Verabreichung von VSOP-C184 nicht beobachtet werden. Welche Effekte im Einzelnen zur Signalauslöschung des Endokards unter Anwendung von NC 100150 führen, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

Die erste klinische Studie zur Wirksamkeitsprüfung des eisenoxidhaltigen, monomeren Kontrastmittels VSOP-C184 zur Darstellung der Koronararterien basiert auf einer begrenzten Anzahl an Probanden und kann daher nur orientierenden Charakter haben. Die klinische Phase der Ib-Studie konnte jedoch zusätzlich wichtige Informationen für

die Planung und Durchführung des MR-Untersuchungsprotokolles zur MR-Angiographie der Koronararterien bei der weiteren klinischen Prüfung der Phase II liefern. Aus dem großen Spektrum an zur Verfügung stehenden MR-Untersuchungstechniken für die Prä- und Postkontrastuntersuchung wurde lediglich eine Standardsequenz mit den entsprechenden Modifikationen für die Atemstopp- und Navigatortechnik eingesetzt. Eine Sequenzoptimierung hätte eine Einbeziehung einer großen Anzahl an Untersuchungstechniken vorausgesetzt, die den Zeitrahmen der orientierenden Studie gesprengt hätten. Diese bleiben tierexperimentellen und großen klinischen Studien vorbehalten.

Nach den ersten klinischen Ergebnissen kann VSOP-C184 der Gruppe der Blut-Pool-Kontrastmittel zugeordnet werden, das zur Untersuchung der Koronararterien geeignet erscheint. Sollte sich herausstellen, dass VSOP-C184 mit optimierten Untersuchungssequenzen eine ähnliche Spezifität und Sensitivität erreicht wie die konventionelle Herzkatheteruntersuchung, könnte das damit verbundene Risiko der invasiven Untersuchung vermieden und ggf. Kosten gesenkt werden. Außerdem könnte ein Fe-basiertes Blut-Pool-Kontrastmittel neben einer Evaluierung des Lumendurchmessers zukünftig auch zur Kontrastierung und damit Detektion vulnerabler Plaques eingesetzt werden [89].