

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Radiologische Diagnostik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Anwendbarkeit des makromolekularen  
Kontrastmittels Gadomer 17 in der  
Magnet-Resonanz-Mammographie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhardt-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Charlotte Christiane Brigitte Haack**

**aus  
Göttingen**

**2007**

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Radiologische Diagnostik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Anwendbarkeit des makromolekularen  
Kontrastmittels Gadomer 17 in der  
Magnet-Resonanz-Mammographie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhardt-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Charlotte Christiane Brigitte Haack  
aus  
Göttingen**

**2007**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtersatter: Professor Dr. M. Müller-Schimpfle
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Laniado

Meinen Eltern,  
die mich immer unterstützt haben

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Entwicklung der Magnet-Resonanz-Mammographie.....	1
1.2 Kontrastmittel in der Magnet-Resonanz-Mammographie .....	2
1.3 Probleme bei der Auswertung von MR-Mammographien.....	3
1.4 Makromolekulare Kontrastmittel.....	4
1.5 Ziel dieser Arbeit .....	5
2. Material und Methodik .....	7
2.1 Allgemeiner Ablauf .....	7
2.2 Histologische Verifizierung.....	7
2.3 Patientenkollektiv .....	7
2.4 Körperliche Untersuchung; Blutentnahme und -untersuchung .....	8
2.5 Verträglichkeit .....	9
2.6 MR-Geräte .....	9
2.7 Kontrastmittel .....	10
2.7.1 Gadolinium-DTPA (Magnevist ®) .....	10
2.7.2 Gadomer 17 .....	11
2.8 MR-Untersuchung .....	13
2.8.1 Patientenvorbereitung .....	13
2.8.2 Messprotokoll .....	13
2.8.2.1 Messprotokoll der diagnostischen MRM am Siemens- Expert	13
2.8.2.2 Messprotokoll der Gadomer 17-MRM am Siemens- Expert ....	14
2.8.2.3 Messprotokoll der diagnostischen MRM am Siemens- Vision .	15
2.8.2.4 Messprotokoll der Gadomer 17-MRM am Siemens- Vision.....	16
2.8.3 Kontrastmittelgabe.....	16

2.8.4	Speichermedien; Berechnung von Subtraktionsbildern .....	17
2.9	Auswertung .....	17
2.9.1	Qualitative Auswertung.....	17
2.9.2	Quantitative Auswertung .....	17
2.9.3	Göttingen-Score .....	18
2.9.4	Vergleich mit anderen Geweben .....	21
2.10	Statistische Methoden.....	21
3.	Ergebnisse.....	24
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektives und Histologie.....	24
3.1.1	Patientinnen .....	24
3.1.2	Verteilung der Läsionen.....	24
3.1.3	Histologie.....	24
3.2	Quantitative und qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen ....	25
3.2.1	Signalintensität der Läsionen im zeitlichen Verlauf.....	25
3.2.1.1	Zeit bis zum Intensitätsmaximum .....	29
3.2.1.2	Maximalwerte .....	31
3.2.1.3	Anstiegssteilheit .....	32
3.2.2	Göttingen-Score .....	33
3.2.2.1	Erzielte Punktwerte im Göttingen-Score.....	33
3.2.2.2	Form.....	35
3.2.2.3	Begrenzung .....	36
3.2.2.4	Anreicherungsmuster .....	37
3.2.2.5	Initialer Signalanstieg .....	39
3.2.2.6	Postinitialer Signalverlauf .....	40
3.2.2.7	Fischer-Score gesamt .....	41
3.3	Vergleich mit anderen Geweben .....	43
3.3.1	Anreicherung in Läsionen im Vergleich zum Drüsengewebe .....	43
3.3.2	Anreicherung in Gefäßen im Vergleich zum Drüsengewebe .....	45
3.3.3	Vergleich der Anreicherung von Magnevist und Gadomer 17 in Gefäßen .....	46

3.4	Verträglichkeit von Gadomer 17 .....	47
4.	Diskussion .....	50
4.1	Magnet-Resonanz-Mammographie.....	50
4.1.1	Die Magnet-Resonanz-Mammographie in der Diagnostik .....	50
4.1.2	Diskussion um den Einsatz der MR-Mammographie.....	51
4.2	Tumorangiogenese .....	52
4.3	Ergebnisse dieser Arbeit .....	54
4.3	Schlussfolgerung .....	58
5.	Zusammenfassung .....	60
6.	Literaturverzeichnis .....	63
7.	Anhang .....	72
7.1	Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	72
7.2	Dosage- Chart.....	82

## 1. Einleitung

### 1.1 Entwicklung der Magnet-Resonanz-Mammographie

Das Prinzip der Kernspinresonanz wurde 1946 von F. Bloch und G. M. Purcell unabhängig voneinander entdeckt. Basierend auf ihren Arbeiten gab Lauterbur 1973 den Anstoss zur Entwicklung bildgebender Verfahren auf der Grundlage der Kernspinresonanz (16, 46, 48). 1977 fertigte P. Mansfield erstmals eine MR- Tomographie am Menschen an (46).

Bereits 1971 publizierte Damadian erste Ergebnisse zur Differenzierung von tumorösem Gewebe mittels Kernspintomographie (13). Bereits Ende der Siebziger Jahre beschäftigten sich verschiedene Arbeitsgruppen mit der Anwendung der MR-Tomographie an Mammagewebe, da diese Methode wegen des hohen Weichteilcontrastes für die Mammadiagnostik interessant zu sein schien (34). Sie berichteten über gewebetypische Unterscheidungsmerkmale an Mastektomiepräparaten bei T1- und T2 gewichteten Bildern (5, 20, 49, 50). 1982 folgten die ersten in-vivo Untersuchungen an der Mamma. Es ergab sich allerdings keine ausreichende Differenzierbarkeit zwischen gut- und bösartigen Läsionen, so dass die MR-Mammographie zunächst keine Bedeutung erlangte (16, 25, 28, 61, 76).

Mitte der 80er Jahre fanden einige bedeutende Entwicklungen im Bereich der MR- Mammographie statt. Zunächst brachte der Einsatz des paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium-DTPA einen großen diagnostischen Fortschritt. Erste Studien im Jahr 1985 zeigten, dass sich durch die intravenöse Applikation von Gd-DTPA Bilder mit hohem Gewebekontast erstellen ließen. Karzinome zeigten eine signifikante Kontrastmittelaufnahme und ließen sich erstmals mit hoher Treffsicherheit darstellen (16, 19, 22, 23, 24, 69).

Ebenfalls ein großer Schritt war die Entwicklung so genannter schneller Untersuchungssequenzen, mit denen sich erstmals dynamische Untersuchungen durchführen ließen, d.h. repetitive Messungen der gleichen



Schichten vor und in kurzen Zeitabständen nach Kontrastmittelinjektion (16, 19, 37).

Schließlich wurde im Jahr 1984 eine spezielle Mamma-Spule entwickelt, die qualitativ hochwertigere Aufnahmen einer Brust ermöglichte (2, 19, 70). Durch die Entwicklung einer Mamma-Doppelspule konnten ab 1989 beide Brüste simultan untersucht werden, wodurch der Seitenvergleich möglich und die Untersuchungszeit verkürzt wurde (36, 77).

Es entwickelten sich zwei unterschiedliche Untersuchungs-Prinzipien: die 3-D-Technik mit hoher räumlicher Auflösung nach Heywang und die 2-D-Technik mit hoher zeitlicher Auflösung nach Kaiser. Der Nachteil der 3-D-Methode war zunächst die lange Messzeit mit mangelnder Quantifizierbarkeit der KM-Anflutung und einer geringeren Spezifität. Bei der 2-D-Methode ließ sich nur eine begrenzte Anzahl von Schichten und somit nicht die gesamte Mamma untersuchen. Die Folge war eine verringerte Sensitivität (16, 17, 19, 24, 34, 35, 61).

Inzwischen wurde die dynamische MR-Mammographie durch technische Neuerungen weiterentwickelt. Auf modernen Systemen ist sowohl mit der 2-D- als auch mit der 3-D-Technik eine vollständige Untersuchung beider Mammae mit hoher sowohl räumlicher als auch zeitlicher Auflösung zu erreichen. Hierzu eignet sich zum Beispiel die dynamische FLASH 3-D-Sequenz (19, 26, 28, 55, 58).

Heute hat die MR-Mammographie einen festen, auf bestimmte Indikationen festgelegten Platz in der Mammadiagnostik (3, 19, 26, 28, 33, 53, 63).

## 1.2 Kontrastmittel in der Magnet-Resonanz-Mammographie

Seit Heywang et al. 1986 die Bedeutung der kontrastmittelverstärkten MR-Mammographie zur besseren Differenzierung von Brustläsionen zeigen konnten

(28, 24, 25), werden MR-Mammographien ausschließlich mit Kontrastmittel durchgeführt (28, 34, 58).

MR-Kontrastmittel sind paramagnetische Verbindungen, die eine Verkürzung der T1- und T2- Relaxationszeit bewirken. Es kommt zu einer Signalintensitätserhöhung (16, 72). Die intravenöse Applikation eines extrazellulären paramagnetischen Kontrastmittels erlaubt die Darstellung der Durchblutungsverhältnisse in der Mamma. Informationen über die An- und Abflutung des Kontrastmittels im zeitlichen Verlauf können durch repetitive Messungen nach Kontrastmittelgabe gewonnen und als Signal-Zeit-Kurven dargestellt werden. Konfiguration und Verteilung der Kontrastmittelaufnahme können ebenfalls beurteilt werden (16, 19, 72).

Die größten Erfahrungen liegen mit dem paramagnetischen Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist ®) vor, im deutschsprachigen Raum ist dies bis jetzt das einzige für die MR-Mammographie offiziell zugelassene Kontrastmittel. In anderen Ländern werden zum Teil andere paramagnetische Gadoliniumpräparate verwendet, z.B. Gd-DOTA (Gadoterat- Meglumin), Gd-HP-DO3A (Gadoteridol) oder Gd-DTPA-BMA (Gadodiamod) (16).

Die Wirkung von Gd-DTPA ist abhängig von seiner Konzentration (72). Für die dynamische MR-Mammographie wird in der Regel eine Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol Gd-DTPA pro kg Körpergewicht verwendet (16, 27).

### 1.3 Probleme bei der Auswertung von MR-Mammographien

Maligne Läsionen zeigen in der Regel eine frühe und starke Anreicherung, eine Plateaubildung sowie einen raschen Abfall des Kontrastmittels (wash out Phänomen). Benigne Läsionen weisen mehrheitlich keine signifikante Kontrastmittelanreicherung auf (16, 17, 19, 26, 34, 69). Oft sind jedoch die bei der dynamischen MR-Mammographien erhaltenen Signal-Zeit-Kurven nicht eindeutig einem Läsionstyp zuzuordnen.

In situ Karzinome sind häufig schlecht oder gar nicht zu erkennen, da sie oft keine malignomtypischen Signal-Zeit-Kurven liefern. Aber auch invasive Mamma-Karzinome können sich einmal untypisch darstellen. Fibroadenome dagegen können durchaus malignomtypische Kontrastmitteldynamiken aufweisen. Selbst in völlig gesundem Gewebe von prämenopausalen Patientinnen können zeitweise eigentlich für ein Malignom typische Anreicherungen auftreten. Dies wiederum variiert in Abhängigkeit vom weiblichen Zyklus und dem Alter der Patientin (45, 44, 54). Durch diese Überschneidungen sowohl in der Kontrastmittelanreicherung als auch in der Morphologie von gut- und bösartigen Läsionen ist eine Differenzierung mittels MR-Mammographie oft nicht zuverlässig möglich (19, 30, 57, 59, 62). Bei nahezu 100%iger Sensitivität ist die Spezifität noch nicht zufrieden stellend, je nach Autor beträgt sie 30 - 97% (4, 17, 19, 28, 33, 53, 58, 62). Diese Variabilität in der Spezifität liegen vor allem an der uneinheitlichen Technik, unterschiedlicher Patientenselektion und variierenden Auswerteparametern (26, 62).

#### 1.4 Makromolekulare Kontrastmittel

Tumore weisen eine durch Neoangiogenese erhöhte Gefäßdichte auf, reichern dadurch vermehrt Kontrastmittel an und lassen sich in der Kontrastmittelgestützten MR-Mammographie darstellen (7, 18, 28, 34, 62). Die „neuen“ Gefäße maligner Tumoren sind außerdem verstärkt permeabel für Plasmaproteine und auch Kontrastmittel (7, 12, 34, 38, 39, 52, 73).

Hierdurch ergibt sich ein neuer Ansatz in der Diagnostik von Mammatumoren: Während die bis jetzt verwendeten relativ niedermolekularen Kontrastmittel wie Gadolinium-DTPA sowohl aus den Kapillaren von benignen als auch von malignen Tumoren ins Interstitium diffundieren, gib es Untersuchungen, dass makromolekulare Kontrastmittel nur bzw. verstärkt aus den Kapillaren von malignen Tumoren ins umgebende Gewebe austreten (7, 11, 12).

Seit 1987 wird Albumin-Gd-DTPA, der Prototyp makromolekularer Kontrastmittel mit einem Molekulargewicht von 92 kD, in experimentellen Studien evaluiert. In nicht pathologisch verändertem Gewebe verteilt es sich ausschließlich intravasal, während es die Kapillaren von malignen Mammatumoren permeieren kann. Allerdings ist es für Untersuchungen an Patienten ungeeignet, da es nur verzögert über mehrere Tage renal ausgeschieden wird und außerdem durch die Albumin-Komponente ein hohes Potential für Unverträglichkeitsreaktionen besitzt (12, 73).

Daher befasst sich die Forschung nun mit der Entwicklung von makromolekularen Kontrastmitteln, die die Pharmakodynamik des Albumin-Gd-DTPA und die gute Verträglichkeit und rasche Ausscheidung des Standardkontrastmittels Gd-DTPA besitzen (12, 73).

Ein solches makromolekulares Kontrastmittel ist das in dieser Arbeit untersuchte Gadomer 17 (65).

In Studien an Tieren und Phase I - Studien an gesunden Probanden wurden nicht nur seine günstige Pharmakokinetik und sehr gute Verträglichkeit festgestellt (51, 65, 66, 67), sondern auch gezeigt, dass Gadomer 17 Blutgefäße deutlicher sichtbar macht als Gd-DTPA und sich somit für MR-Angiographien eignet (1, 14, 32, 47).

Ob Gadomer 17 in gut- bzw. bösartigen Tumoren ein unterschiedliches Anreicherungsverhalten zeigt, wurde bis jetzt nur an Tieren getestet (10, 65). Die Ergebnisse waren so vielversprechend, dass nun in einer klinischen Phase II a - Studie von Schering getestet wurde, ob Gadomer 17 von Patientinnen gut vertragen wird und ob mit Hilfe dieses Kontrastmittels eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Mammatumoren in vivo möglich ist (65). Diese Studie wurde als Multi-Centre-Studie an fünf Zentren in Deutschland durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit werden die Tübinger Ergebnisse vorgestellt.

## 1.5 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit sollte die Anwendbarkeit des makromolekularen Kontrastmittels Gadomer 17 (Schering AG, Berlin) in der MR-Mammographie untersucht werden, unter anderem durch einen Vergleich mit dem herkömmlichen Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist t®).

Dabei ging es vor allem um die Frage, ob mit Hilfe von Gadomer 17 eine Erhöhung der Spezifität der MR-Mammographie erreichbar ist.

Weiterhin wurde das Anreicherungsverhalten des Kontrastmittels in Gefäßen betrachtet im Hinblick auf eine eventuelle Verwendungsmöglichkeit in der MR-Angiographie.

Außerdem sollten die Sicherheit und Verträglichkeit von Gadomer 17 bestätigt werden.

Die Untersuchung erfolgte anhand folgender Punkte:

Vergleich Gadomer 17 – Gd-DTPA (Magnevist ®)

- gesamter Signalintensitätsverlauf
- Zeit bis zum Intensitätsmaximum
- Maximalwerte
- Anstiegssteilheit

Ist der Fischer-Score auch für Gadomer 17 anwendbar?

Anreicherung in Drüsengewebe und Gefäßen

Verträglichkeit von Gadomer 17

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Allgemeiner Ablauf

Patientinnen, welche eine Gd-DTPA aufnehmende Läsion in der MR-Mammographie zeigten, wurden innerhalb von vier Wochen ein zweites Mal MR-tomographisch untersucht. Bei der zweiten Untersuchung wurde das makromolekulare Kontrastmittel Gadomer 17 eingesetzt. Innerhalb von vier Wochen nach der kernspintomographischen Untersuchung mit Gadomer 17 wurden die Läsionen histologisch verifiziert.

### 2.2 Histologische Verifizierung

Die Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgte bei neun Läsionen in Form einer Probeexzision in der Frauenklinik der Universität Tübingen. Bei vier Läsionen wurde eine Stanzbiopsie und bei drei Läsionen eine Vakuum-Stanzbiopsie jeweils in der Radiologie der Universität Tübingen durchgeführt.

### 2.3 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden zehn Patientinnen mit insgesamt 16 Läsionen, die folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien:

- Postmenopausale Patientin bzw. Patientin nach Hysterektomie/Ovarektomie
- Gadolinium-DTPA-aufnehmende Läsion in der diagnostischen MR-Mammographie
- Gadomer 17 MR-Mammographie innerhalb von vier Wochen nach der diagnostischen MR-Mammographie

- vorgesehene histologische Diagnostik der verdächtigen Brustläsion innerhalb von vier Wochen nach der Gadomer 17 MR-Mammographie
- schriftliche Einverständniserklärung der Patientin

Ausschlusskriterien:

- Patientin jünger als 18 Jahre
- Kontraindikationen für MR-Mammographie
- anaphylaktische Reaktionen gegen Medikamente oder Kontrastmittel in der Anamnese
- andere Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn
- fluktuierende Laborparameter (aufgrund einer Chemotherapie)
- instabiler Gesundheitszustand
- diagnostische MR-Mammographie vor mehr als vier Wochen oder weniger als 24 Stunden nach Gadomer 17 i. v.
- OP/Biopsie nach mehr als vier Wochen oder nach weniger als 24 Stunden nach Gadomer 17 i. v.
- bereits erfolgte OP/Biopsie an der fraglichen Läsion

Die von uns in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis (siehe Anhang 7.1, „Patienteninformation und Einverständniserklärung“).

#### 2.4 Körperliche Untersuchung; Blutentnahme und -untersuchung

Vor Beginn der Gadomer 17-Untersuchung, ein bis zwei Stunden nach Kontrastmittelgabe und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe wurden die Patientinnen körperlich untersucht, außerdem wurde ihnen Blut abgenommen. Die körperliche Untersuchung beinhaltete Blutdruck- und Herzfrequenzmessung, Auskultation von Herz, Lunge und Darm, Palpation der Brust und des Abdomens sowie eine Inspektion des gesamten Körpers, um etwaige allergische Reaktionen oder nach der Untersuchung auftretende

Veränderungen feststellen zu können. Außerdem wurde bei jeder Patientin eine ausführliche Anamnese erhoben.

Das entnommene Blut wurde zur Untersuchung in das Laboratorium für Klinische Forschung in Kiel (LKF, POB 7134, 24171 Kiel) geschickt. Dort wurden folgende Parameter bestimmt:

- Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Differential-Blutbild
- Klinische Chemie: Harnstoff, Kreatinin, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT, Cholinesterase, Albumin, LDH, Chlorid, Harnsäure, Triglyceride, Phosphat, totale Eisenbindungskapazität, Ferritin, Eisen, Bilirubin (gesamt/direkt), Gesamteiweiß, Natrium, Kalium, Amylase, Glucose, AP, Cholesterin, Calcium, C3/C4
- Blutgerinnung: Quick, PTT

## 2.5 Verträglichkeit

Direkt nach der Untersuchung, 1 - 3 Stunden sowie 24 Stunden nach der Untersuchung mit Gadomer 17 wurden die Patientinnen anhand eines Fragebogens genau nach aufgetretenen Beschwerden befragt und körperlich untersucht.

Die Beschwerden wurden erfasst nach dem Zeitpunkt des Auftretens, der Intensität (leicht, mäßig, schwer), der wahrscheinlichen Relation zur Studienmedikation (keine, unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich, sicher) und des Befindens 24 Stunden nach der Untersuchung (keine Beschwerden mehr, noch leichte Beschwerden, noch starke Beschwerden).

Auch das Ergebnis der Blutuntersuchung ging in die Beurteilung der Verträglichkeit mit ein.

## 2.6 MR-Geräte



Es standen zwei MR-Geräte der Radiologischen Klinik, Abteilung Radiologische Diagnostik, des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Beide Untersuchungen einer Patientin wurden stets am selben Gerät durchgeführt. Sieben Patientinnen wurden am 1,0 Tesla- MR-Tomographen (Magnetom Expert, Siemens AG, Erlangen) untersucht, drei Patientinnen am 1,5 Tesla- MR-Tomographen (Magnetom Vision, Siemens AG, Erlangen). Der Systemrechner der Kernspintomographen ist eine SUN-Workstation Sparc 2 mit dem Betriebssystem UNIX (Sun Microsystems Computer Corporation, Mountain View, USA). Bei den Untersuchungen wurde jeweils eine Mamma-Doppelspule (Helmholtz-Spule) verwendet, so dass beide Brüste simultan untersucht werden konnten.

## 2.7 Kontrastmittel

Jede Patientin wurde mit zwei verschiedenen Kontrastmitteln untersucht. Die erste Untersuchung wurde mit dem herkömmlichen Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering AG, Berlin) in einer Dosierung von 0,16 mmol/kg Körpergewicht i. v. durchgeführt, die zweite mit dem makromolekularen Kontrastmittel Gadomer 17 (Schering AG, Berlin) in einer Dosierung von 100 µmol/kg Körpergewicht i. v. (siehe Anhang 7.2, „Dosage-Chart“).

### 2.7.1 Gadolinium-DTPA (Magnevist®)

Gd-DTPA (Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure) ist ein paramagnetisches, extrazelluläres Kontrastmittel. Als paramagnetisches Ion enthält es  $Gd^{3+}$ , das mit dem DTPA-Derivat einen unter physiologischen Bedingungen äußerst stabilen Chelatkomplex bildet und im Plasma nicht freigesetzt wird. Es hat ein Molekulargewicht von 500 Dalton. Die Halbwertszeit von Gd-DTPA im Blut beträgt 1,5 Stunden. Die ausschließlich renale Ausscheidung erfolgt rasch, nach 6 Stunden sind bereits mehr als 90% der Substanz ausgeschieden.

Die Verträglichkeit ist sehr gut, die Nebenwirkungsrate liegt bei unter 2%, wovon etwa 80 % als leicht einzustufen sind (Übelkeit, Erbrechen, allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, lokales Schmerz- und Wärmeempfinden) (16, 23, 24, 46).

### 2.7.2 Gadomer 17

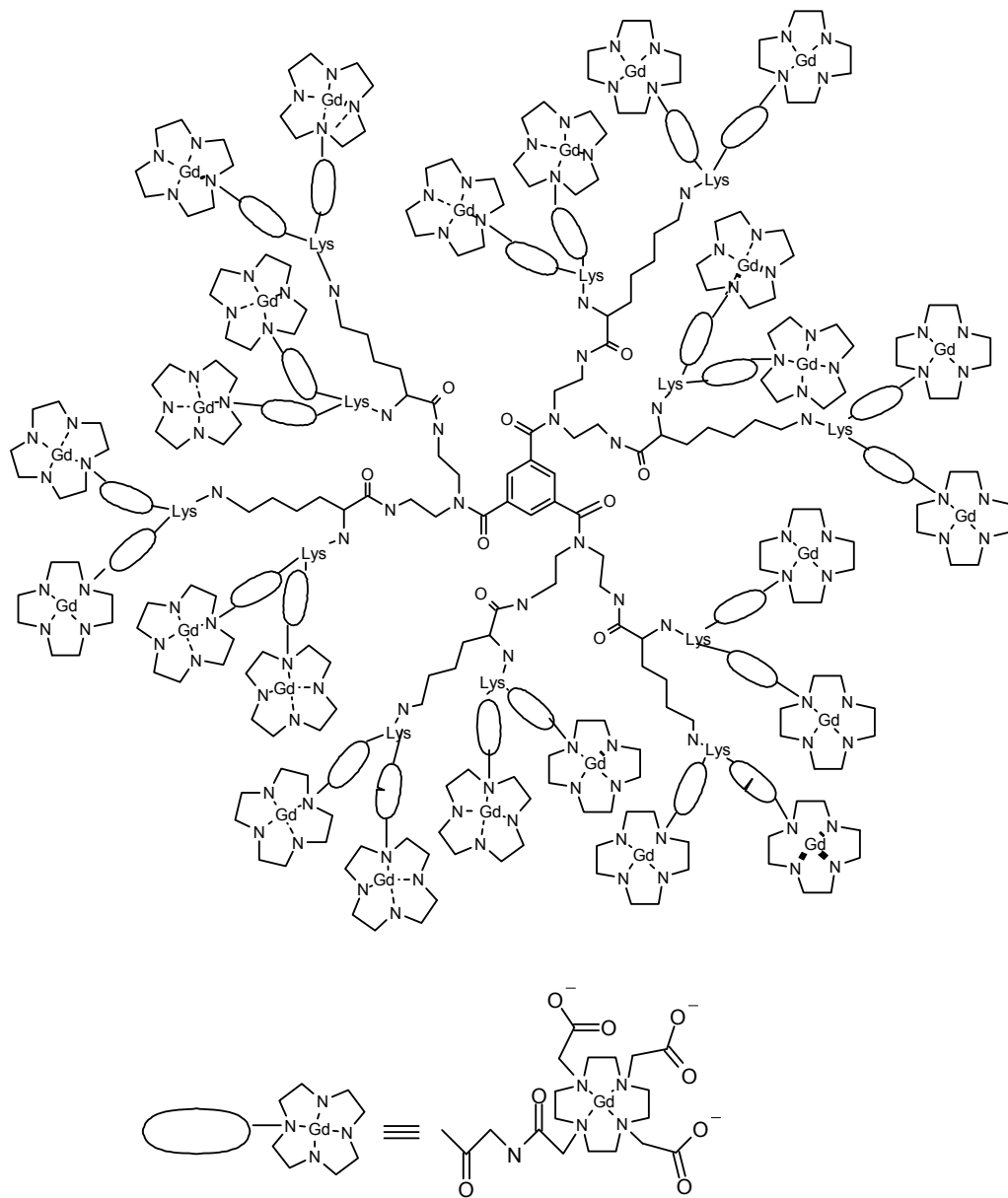
Gadomer 17 ist ein elliptisch geformtes Polymer, das 24 Gd-Makrozyklen pro Molekül trägt. Sein vollständiger Name ist:

-[Benzene-1,3,5-triyltris(carbonylnitrilobis{ethane-2,1-diyliminol[(5S)-6-oxohexane-6,1,5-triyl]bis{iminol[(5S)-6-oxohexane-6,1,5-triyl]}bis[imino(2-oxoethane-2,1-diyl)imino(1-methyl-2-oxoethane 2,1-diyl)}})]tetrakosakis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid), Tetracosagadolinium- Komplex.

Das Molekül hat ein Molekulargewicht von 17,45 kD. Es wird vollständig durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,2 h, ist also etwa doppelt so lang wie die von Gd-DTPA. Nach 12 Stunden sind mehr als 90 % der Substanz ausgeschieden.

Nach intravenöser Injektion verteilt es sich nahezu ausschließlich im Intravasalraum und diffundiert kaum ins Interstitium. Da es einen 4 bis 5 Mal stärkeren Effekt auf die T1-Relaxationszeit hat als Gd- DTPA, wird von Gadomer 17 eine geringere Dosis für eine Untersuchung benötigt als bei extrazellulären Kontrastmitteln.

Es ist gut verträglich, in zwei von Schering an gesunden Probanden durchgeführten Phase - I - Studien traten keine allergischen Reaktionen und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die in geringer Anzahl auftretenden milden unerwünschten Ereignisse (z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel) waren höchstwahrscheinlich nicht durch die Gabe von Gadomer 17 verursacht (65, 66, 67).



**Abb. 1:** Gadomer 17 - Molekül

## 2.8 MR-Untersuchung

### 2.8.1 Patientenvorbereitung

Zur Applikation des Kontrastmittels während der MR-Mammographie wurde den Patientinnen vor der Untersuchung ein peripherer Venenverweilkatheter (20G) mit einer Schlauchverlängerung und einem Dreiwegehahn gelegt. Das Schlauchsystem und die daran angeschlossene Spritze enthielten das jeweilige Kontrastmittel, eine zweite Spritze enthielt 20 ml 0,9%ige Kochsalzlösung. Anschließend wurden die Patientinnen in Bauchlage in der Mamma-Doppelspule positioniert.

### 2.8.2 Messprotokoll

#### 2.8.2.1 Messprotokoll der diagnostischen MRM am Siemens- Expert

##### Lokalisationsfrequenz (Scout)

- Repetitionszeit 150 ms
- Echozeit 15 ms
- Flipwinkel 90°
- Matrixgröße 128\*256
- Größe des Aufnahmegebietes (FOV) 400 mm
- Messdauer 22 s

##### Turbo-Inversion-Recovery-T2w-Sequenz in transversaler Orientierung

- Repetitionszeit 6200 ms
- Echozeit 60 ms
- Inversionszeit 150 ms
- Flipwinkel 120°
- Matrixgröße 176\*256

- Größe des Aufnahmefeldes (FOV) 320mm
- 19 Schichten mit einer Schichtdicke von 6mm
- Messdauer 3 min 24 s

#### Dynamische Flash-3D-Sequenz in coronarer Orientierung

- Repetitionszeit 13 ms
- Echozeit 6 ms
- Flipwinkel 50°
- Matrixgröße 100\*256
- Größe des Aufnahmefeldes (FOV) 320mm
- Größe des 3D-Blockes (slab) 160 mm
- effektive Schichtdicke 2,5 mm
- 7 bzw. 15 Messungen mit jeweils 64 Partitionen (eine Messung vor, 6 bzw. 14 repetitive Messungen nach Gabe des Kontrastmittels)
- Messdauer je Messung 1 min 25 s

#### Flash-3D-Sequenz in sagittaler Orientierung

- Repetitionszeit 26 ms
- Echozeit 6 ms
- Flipwinkel 50°
- Matrixgröße 192\*256
- Größe des Aufnahmefeldes (FOV) 200 mm
- Größe des 3D-Blockes (slab) für jede Brust 100 mm
- effektive Schichtdicke 2,5 mm
- 1 Messung mit 40 Partitionen
- Messdauer 3 min 22 s

#### 2.8.2.2 Messprotokoll der Gadomer 17-MRM am Siemens- Expert

Der einzige Unterschied zur diagnostischen MR-Mammographie bestand darin, dass in der dynamischen Flash-3D-Sequenz jeweils insgesamt 15 Messungen (eine vor Kontrastmittelgabe, 14 danach) durchgeführt wurden.

### 2.8.2.3 Messprotokoll der diagnostischen MRM am Siemens- Vision

#### Lokalisationssequenz (Scout)

- Repetitionszeit 30 ms
- Echozeit 15 ms
- Flipwinkel 40°
- Matrixgröße 128\*256
- Größe des Aufnahmegebietes (FOV) 400 mm
- Messdauer 25 s

#### Turbo-Inversion-Recovery-T2w-Sequenz in transversaler Orientierung

- Repetitionszeit 5600ms
- Echozeit 60 ms
- Inversionszeit 150 ms
- Flipwinkel 180°
- Matrixgröße 176\*256
- Größe des Aufnahmegebietes (FOV) 320mm
- 17 Schichten mit einer Schichtdicke von 6 mm
- Messdauer 3 min 24 s

#### Dynamische Flash-3D-Sequenz in coronarer Orientierung

- Repetitionszeit 8,56 ms
- Echozeit 3,7 ms
- Flipwinkel 50°
- Matrixgröße 108\*256

- Größe des Aufnahmefeldes (FOV) 320mm
- Größe des 3D-Blockes (slab) 160mm
- effektive Schichtdicke 2,5mm
- Messdauer je Messung 1 min 0 s
- 7 bzw. 21 Messungen mit jeweils 64 Partitionen (eine Messung vor, sechs bzw. 20 repetitive Messungen nach Kontrastmittelgabe)

#### Flash-3D-Sequenz in sagittaler Orientierung

- Repetitionszeit 10,3 ms
- Echozeit 5,0 ms
- Matrixgröße 256\*256
- Größe des Aufnahmefeldes (FOV) 160 mm
- Größe des 3D-Blockes (slab) für jede Brust 100 mm
- effektive Schichtdicke 2,5 mm
- 1 Messung mit 50 Partitionen
- Messdauer 2 min 12 s

#### 2.8.2.4 Messprotokoll der Gadomer 17-MRM am Siemens- Vision

Der einzige Unterschied zur diagnostischen MR-Mammographie bestand darin, dass in der dynamischen Flash-3D-Sequenz stets insgesamt 21 Messungen (eine vor Kontrastmittelgabe, 20 danach) durchgeführt wurden.

#### 2.8.3 Kontrastmittelgabe

Bei allen Untersuchungen wurde jeweils nach der ersten Messung der dynamischen FLASH-3D-Sequenz in coronarer Orientierung das Kontrastmittel bolusartig durch den liegenden Venenverweilkatheter mit angeschlossenem Schlauchsystem injiziert. Über eine zweite Spritze wurden sofort 20 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung nachinjiziert. Direkt im Anschluss folgten die 6, 14 oder 20 repetitiven Messungen.

#### 2.8.4 Speichermedien; Berechnung von Subtraktionsbildern

Alle Messdaten wurden mit der NUMARIS 2.1 Software (Siemens AG, Erlangen) berechnet und nachbearbeitet. Die digitalen Bilddaten wurden auf laseroptischen Platten (1,7 GB, Pioneer Electronic Corporation, USA) gespeichert.

Nach Beendigung der Messungen wurden jeweils Subtraktionsbilder der dynamischen Aufnahmeserie berechnet. Bei der Gadolinium-MRM wurden dazu die Bilddaten der Nativmessung von der ersten, dritten und letzten Messung nach Kontrastmittelgabe subtrahiert. Bei der Gadomer 17-MRM wurden die Nativbilder von der ersten, siebten und letzten Messung nach Kontrastmittelgabe subtrahiert.

Die Subtraktionsbilder wurden mit einem Laserdrucker (LINX LP 400, DuPont Imaging Systems, USA) auf Laserfilmen (35 x 43 cm) dokumentiert.

### 2.9 Auswertung

Die Auswertung der dynamischen kontrastmittelverstärkten MR-Bilder wurde mit Hilfe der MT-DYNA Software (MeVis Technology, Bremen) durchgeführt. Sie erfolgte für die jeweiligen Untersuchungen einer Patientin mit Gd-DTPA bzw. Gadomer 17 getrennt. Jede Untersuchung wurde von einem erfahrenen Radiologen beurteilt und die jeweils durch Voruntersuchungen bereits bekannten Läsionen anhand der Kontrastmittelanreicherung und der Morphologie definiert.

#### 2.9.1 Qualitative Auswertung

Bei jeder Läsion wurden die Form, die Begrenzung und das Anreicherungsmuster bestimmt.

#### 2.9.2 Quantitative Auswertung



In den Bereich der stärksten Anreicherung wurde eine „Region Of Interest“ (ROI) gelegt. Die ROIs in beiden Untersuchungen einer Patientin entsprachen sich jeweils.

Das Programm berechnet die Veränderungen der Signalintensitäten über die Zeit und erstellt so eine Signal-Zeitkurve.

Es wurden der Signalintensitätsverlauf in den Läsionen allgemein, die Zeit bis zum Intensitätsmaximum, die Maximalwerte und die Anstiegssteilheit betrachtet.

### 2.9.3 Göttingen-Score

Im Göttingen-Score wurden die genannten qualitativen mit weiteren quantitativen Auswertekriterien zusammengefasst (16).

Der Göttingen-Score ist ein multifaktorieller Score, bei dem morphologische und dynamische Auswertekriterien jeweils mit einem Punktwert versehen werden. Hierbei werden die Form, die Begrenzung und das Anreicherungsmuster der Läsion sowie der initiale Signalanstieg und der postinitiale Signalverlauf berücksichtigt (siehe Tabelle 1).

Morphologische Kriterien:

- Form: die Form der Läsion wird als rund, oval, polygonal, linear (jeweils 0 Punkte), dendritisch oder sternförmig (jeweils 1 Punkt) charakterisiert.
- Begrenzung: die Begrenzung der Läsion ist entweder scharf (0 Punkte) oder unscharf (1 Punkt).
- Anreicherungsmuster: das Anreicherungsmuster der Läsion wird als homogen (0 Punkte), inhomogen (1 Punkt), septiert (0 Punkte) oder randständig (2 Punkte) charakterisiert.

Dynamische Kriterien:

- Der initiale Signalanstieg ( $E_{n_{max}}$ ) beschreibt die maximale Signalzunahme im Vergleich zum Nativwert in den ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe.

Es wird unterschieden zwischen einem Anstieg  $< 50\%$  (0 Punkte), einem Anstieg zwischen  $50 - 100\%$  (1 Punkt) und einem Anstieg  $> 100\%$  (2 Punkte).

Der initiale Signalanstieg wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Initialer Signalanstieg} = (\text{Signal}_{\text{postKM}} - \text{Signal}_{\text{nativ}}) : \text{Signal}_{\text{nativ}} \times 100[\%].$$

- Der postinitiale Signalverlauf ( $E_{n_{\text{post}}}$ ) beschreibt das Verhalten der Signalkurve nach der dritten Minute nach Kontrastmittelgabe.
- Es wird unterschieden zwischen einem kontinuierlichen Anstieg (Signalanstieg  $> 10\%$ , 0 Punkte), einem Plateau-Verlauf (unverändertes Signal;  $\pm 10\%$ , 1 Punkt) und einem „wash out“ (Signalabfall  $> 10\%$ , 2 Punkte).

Der postinitiale Signalverlauf wird nach folgender Formel berechnet:

Postinitialer Signalverlauf =

$$(\text{Signal}_{\text{letzte Messung}} - \text{Signal}_{\text{Max 1.-3.Min.}}) : \text{Signal}_{\text{Max 1.-3.Min.}} \times 100[\%].$$

Die Gesamtpunktzahl kann zwischen 0 und 8 Punkten betragen.

Befunde mit einer Gesamtpunktzahl unter 3 sprechen für eine benigne Läsion, solche mit einer Gesamtpunktzahl über 3 für eine maligne Läsion. Wird ein Befund mit 3 Punkten bewertet, gilt er als unklar und muss weiter abgeklärt werden (siehe Tabelle 2).

<b>Morphologie</b>		<b>Punkte</b>
1. Form:	rund	0
	oval	0
	polygonal	0
	linear	0
	dendritisch	1
	sternförmig	1
2. Begrenzung:	scharf	0
	unscharf	1
3. Anreicherungsmuster:	homogen	0
	inhomogen	1
	septiert	0
	randständig	2
<b>Dynamik</b>		<b>Punkte</b>
4. Initialer Signalanstieg:	< 50 %	0
	50 – 100 %	1
	> 100 %	2
5. Postinitialer Signalverlauf:	kontinuierlich	0
	Plateau	1
	„wash out“	2

**Tabelle 1:** Göttingen-Score

0	1	2	3	4	5	6	7	8
benigne		unklar				maligne		

**Tabelle 2:** Auswertungsscore

Der Histologiebefund wurde sowohl für die Gd-DTPA- als auch für die Gadomer 17-Untersuchung mit der erzielten Punktzahl im Göttingen-Score verglichen.

#### 2.9.4 Vergleich mit anderen Geweben

Zusätzlich zu den ausgewerteten ROIs, die einer Läsion entsprachen, wurden zur Kontrolle bei jeder Patientin in beiden Untersuchungen ROIs jeweils in gesundes, nicht signalverändertes Brustdrüsengewebe und in ein Blutgefäß gelegt und die Signal-Zeit-Kurven dieser ROIs bestimmt.

Ebenso wie bei den Läsionen wurden hier der initiale Signalanstieg und der postinitiale Signalverlauf beurteilt. Bei den ROIs in den Blutgefäßen wurde zur Vergewisserung, dass es sich um ein solches handelt, zusätzlich die Anstiegssteilheit betrachtet.

#### 2.10 Statistische Methoden

Wegen der geringen Fallzahl konnte die Normalverteilung der erhobenen Werte nicht nachgeprüft werden. Deshalb fehlten die Voraussetzungen für parametrische Tests. Stattdessen wurden Randomisierungstests durchgeführt, so dass das Intervallskalenniveau beibehalten werden konnte. Bei anderen nichtparametrischen Tests, die von Rangskalenniveau ausgehen, hätte es, gerade wegen der geringen Fallzahl, einen erheblichen Informationsverlust gegeben (68).

Es wurden zwar jeweils t-Werte als Unterschiedsmaße berechnet, da deren Informationsgehalt erwünscht war, allerdings wurden dafür durch Zufallspermutation der vorhandenen Daten experimentspezifische Zufallsverteilungen simuliert. Das Signifikanzniveau wurde für  $p < 0.05$  festgelegt.

Für das Intensitätsmaximum, die Maximalwerte, die Anstiegssteilheit und den Göttingen-Score wurden jeweils die Mittelwerte der interessierenden Variablen

berechnet, einerseits von allen Messungen mit Gadomer 17 bzw. Magnevist, andererseits nach benigne und maligne getrennt.

Diese wurden auf Unterschiede zwischen Magnevist und Gadomer 17 allgemein untersucht, außerdem auf Unterschiede zwischen benigne und maligne.

Im Einzelnen erfolgte

1. ein Vergleich der bei benignen Läsionen mit Magnevist gemessenen Werte mit den bei benignen Läsionen mit Gadomer 17 gemessenen Werten,
2. ein Vergleich der bei malignen Läsionen mit Magnevist gemessenen Werte mit den bei malignen Läsionen mit Gadomer 17 gemessenen Werten,
3. ein Vergleich der mit Magnevist gemessenen benignen Werte mit den mit Magnevist gemessenen malignen Werten,
4. ein Vergleich der mit Gadomer 17 gemessenen benignen Werte mit den mit Gadomer 17 gemessenen malignen Werten,
5. ein Vergleich aller mit Magnevist gemessenen Werte mit allen mit Gadomer 17 gemessenen Werten (anhand eines gewichteten Mittelwertes).

Im Ergebnisteil dieser Arbeit steht jeweils zunächst eine Mittelwertsmatrix, deren Zeilen das jeweilige Kontrastmittel und deren Spalten die Dignität wiedergeben. Deren Auswertung im t-Test folgt stets der oben angegebenen Reihenfolge.

Bei dem Vergleich mit Drüsengewebe und Gefäßen war z. T. wegen der fehlender Varianzhomogenität kein parametrischer Test und wegen der geringen Fallzahl auch kein Randomisierungstest möglich. Die Ergebnisse waren jedoch in der Richtung und im Ausmaß zum Teil extrem und stimmten mit den anderen Ergebnissen überein, so dass sie qualitativ als signifikant gewertet werden konnten. Ansonsten wurden t-Tests nach dem gleichen Prinzip wie oben beschrieben durchgeführt.

Bei dem Vergleich der Anreicherung in Gefäßen von Magnevist und Gadomer 17 wurden die mittleren Maxima der Anstiege in den ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe verglichen, ebenfalls mittels eines t-Tests.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektives und Histologie

##### 3.1.1 Patientinnen

In diese Studie wurden zehn nach oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählte postmenopausale Patientinnen mit insgesamt sechzehn Läsionen eingeschlossen. Das Alter der Patientinnen betrug 52 bis 81 Jahre, der Mittelwert lag bei 65,4 Jahren.

##### 3.1.2 Verteilung der Läsionen

Bei fünf Patientinnen wurde eine Läsion untersucht, bei vier Patientinnen wurden zwei und bei einer Patientin drei Läsionen untersucht. Sieben Läsionen befanden sich an der linken, neun Läsionen an der rechten Brust.

Drei Läsionen waren benigne, dreizehn maligne. Zwei der benignen Läsionen fanden sich bei Patientinnen, die sonst keine Läsionen aufwiesen, die dritte benigne Läsion fand sich bei einer Patientin, bei der wir auch zwei maligne Läsionen untersuchten.

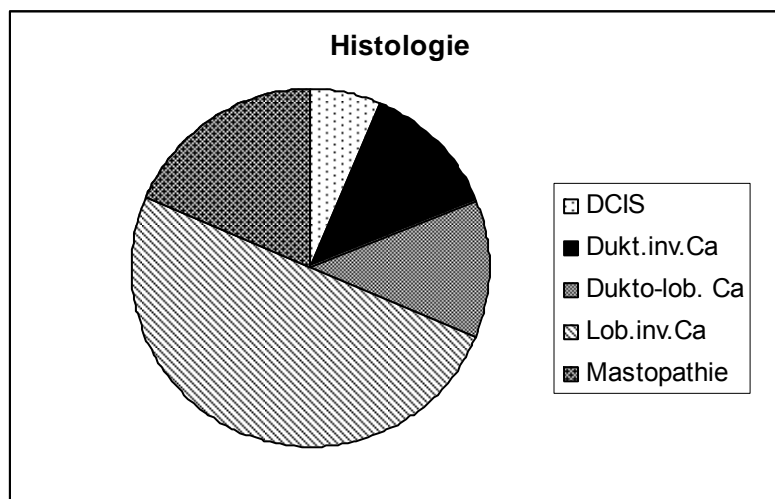
##### 3.1.3 Histologie

Die Läsionen wiesen folgende Histologie auf:

- bei den drei benignen Läsionen handelte es sich jeweils um eine Mastopathie,
- bei den malignen Läsionen handelte es sich in einem Fall um ein duktales Carcinoma in Situ (DCIS), in zwei Fällen um ein duktales invasives Karzinom (Dukt. Inv. Ca), in zwei Fällen um ein invasives dukto-lobuläres Karzinom (Dukto- lob. Ca) und in acht Fällen um ein lobuläres invasives Karzinom (Lob. inv Ca)(siehe Tabelle 3. und Abbildung 2).

Histologie	Anzahl
DCIS	1
Dukt.inv.Ca	2
Dukto-lob. Ca	2
Lob.inv.Ca	8
Mastopathie	3

**Tabelle 3:** Histologieverteilung der Läsionen



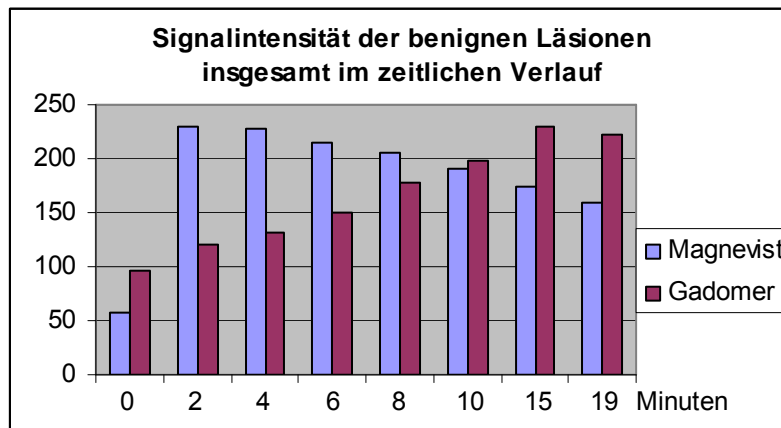
**Abbildung 2:** Histologieverteilung der Läsionen

## 3.2 Quantitative und qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen

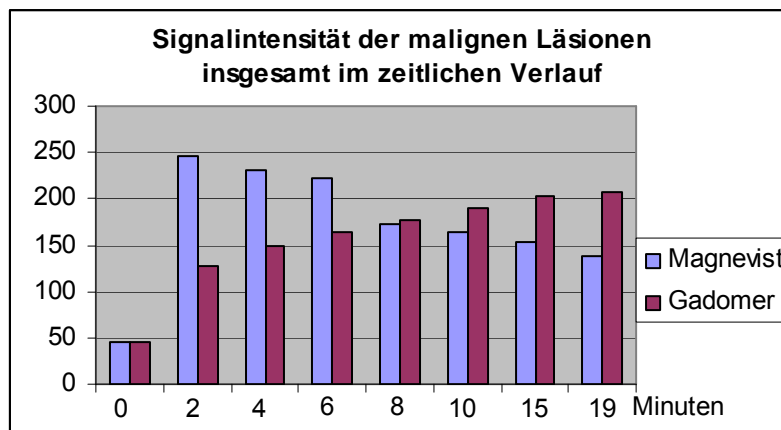
### 3.2.1 Signalintensität der Läsionen im zeitlichen Verlauf

Der Signalintensitätsverlauf der beiden Kontrastmittel unterscheidet sich stark (siehe Abbildungen 3 und 4).





**Abb. 3:** Signalintensität der benignen Läsionen insgesamt im zeitlichen Verlauf

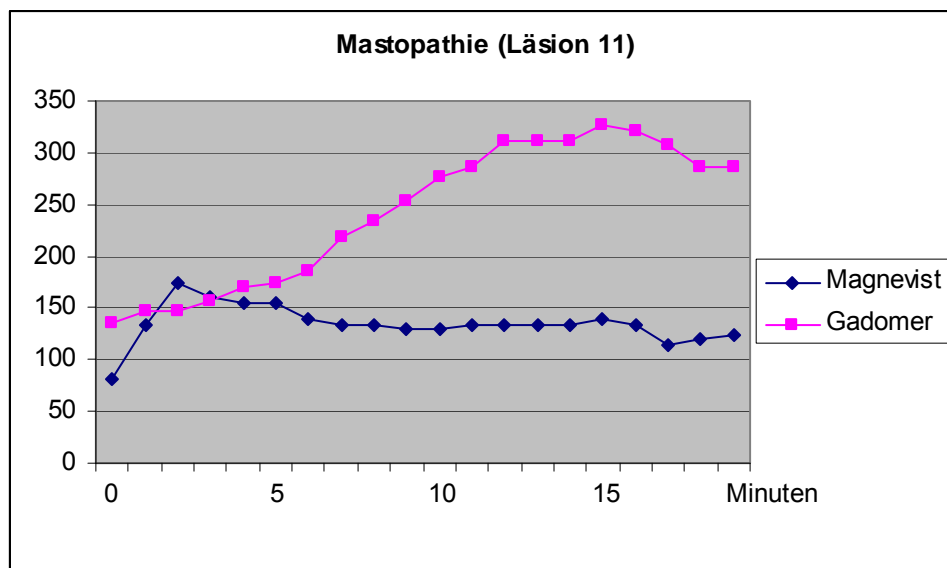


**Abb. 4:** Signalintensität der malignen Läsionen insgesamt im zeitlichen Verlauf

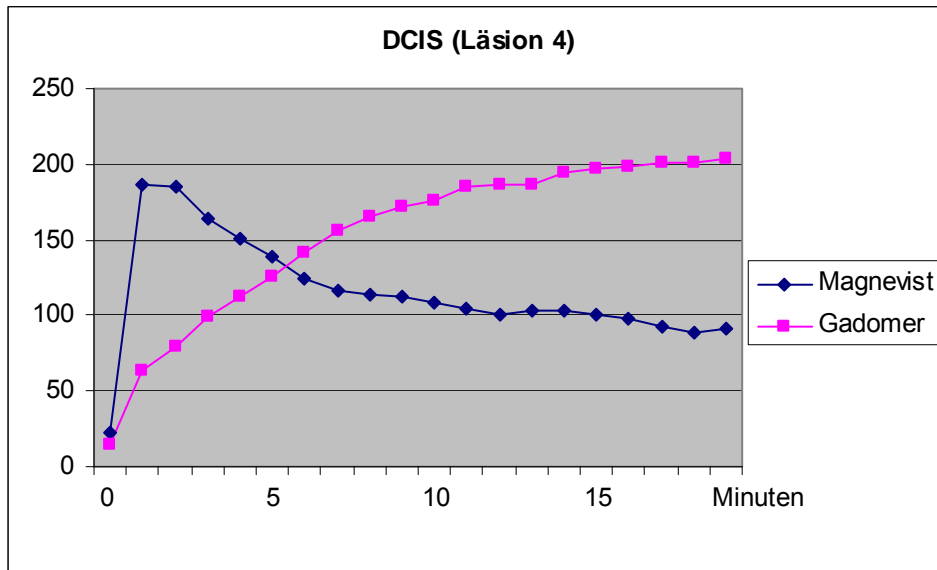
Bei den Messungen mit Magnevist wird im Schnitt sowohl bei den malignen als auch bei den benignen Läsionen früh die maximale Signalintensität erreicht, dann erfolgt ein deutlicher Intensitätsabfall.

Bei den Gadomer 17-Messungen dagegen steigen die Werte bei den malignen Läsionen über den gesamten gemessenen Zeitraum hin an, bei den benignen Läsionen wird das Maximum in der 15. Minute erreicht, dann erfolgt ein leichter Signalintensitätsabfall (genauere Werte folgen unten).

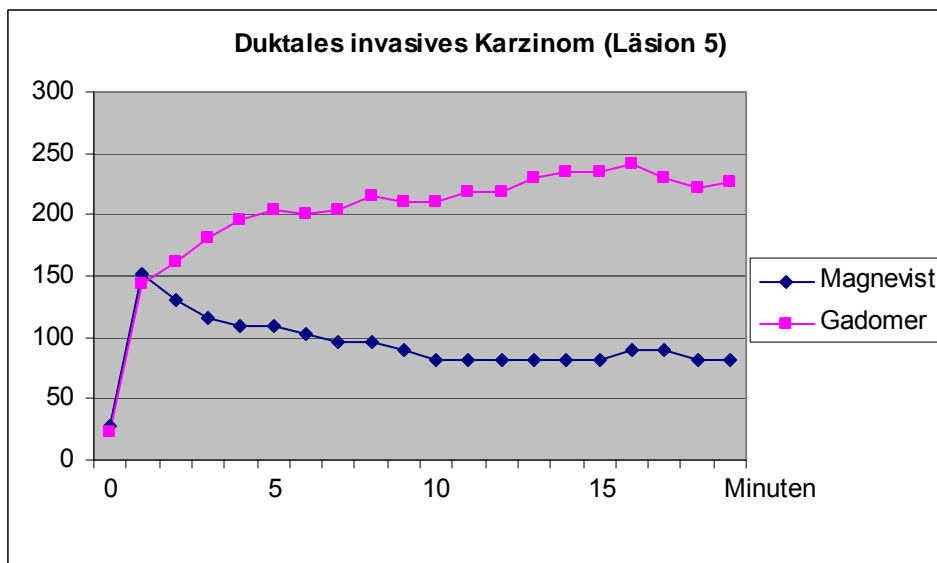
Es folgen einige einzelne Beispielkurven:



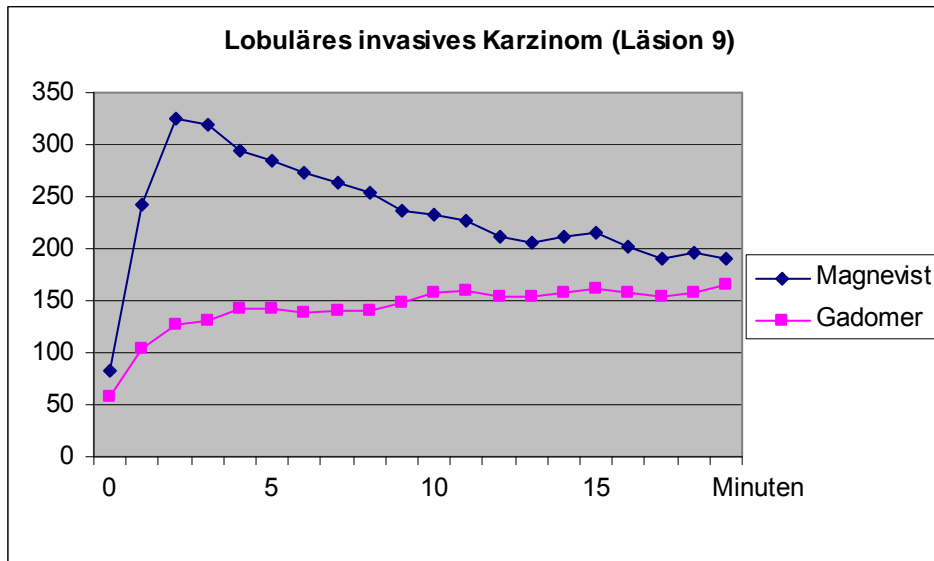
**Abb. 5:** Signalintensitätsverlauf Mastopathie



**Abb. 6:** Signalintensitätsverlauf DCIS



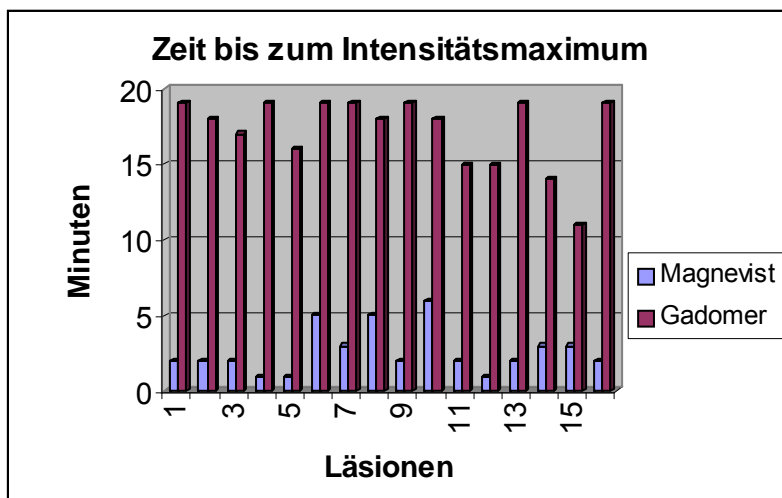
**Abb. 7:** Signalintensitätsverlauf duktales invasives Karzinom



**Abb.8:** Signalintensitätsverlauf lobuläres invasives Karzinom

### 3.2.1.1 Zeit bis zum Intensitätsmaximum

Für die beiden Kontrastmittel, Magnevist und Gadomer 17, wurde die Zeit bis zum Intensitätsmaximum verglichen (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Zeit bis zum Intensitätsmaximum

Bei den Messungen mit Magnevist erreichen die Signal-Intensitätskurven alle innerhalb der ersten sechs Minuten das Intensitätsmaximum. Bis auf drei Ausnahmen (Läsion 6 (lobuläres invasives Karzinom), Läsion 8 (Mastopathie) und Läsion 10 (lobuläres invasives Karzinom)) wird das Maximum sogar innerhalb der ersten drei Minuten erreicht. Im Schnitt wird das Intensitätsmaximum nach 2,63 Minuten erreicht (siehe Tabelle 4).

Bei den Messungen mit Gadomer 17 wird das Intensitätsmaximum sehr viel später erreicht, frühestens nach 11 Minuten. Bei sieben Läsionen (Läsion 1 (Mastopathie), 4 (DCIS), 6 (lobuläres invasives Karzinom), 7 (lobuläres invasives Karzinom), 9 (lobuläres invasives Karzinom), 13 (dukto-lobuläres Karzinom), 16 (lobuläres invasives Karzinom)) erreicht die Kurve ihr Maximum erst bei der letzten Messung (nach 19 Minuten). Da der weitere Kurvenverlauf unbekannt ist, kann man nicht sagen, ob die Intensität danach weiterhin ansteigt oder ob tatsächlich das Maximum erreicht ist.

Im Schnitt wird das Intensitätsmaximum nach 17,19 Minuten erreicht (siehe Tabelle 4).

Die Läsionen 1, 8 und 11 sind benigne. Es ist jedoch weder bei den Magnevist-Messungen noch bei den Messungen mit Gadomer 17 im Vergleich mit den malignen Läsionen ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Intensitätsmaximum festzustellen (siehe Tabelle 5).

Der Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln ist sowohl bei den benignen als auch bei den malignen Läsionen, sowie insgesamt signifikant.

Kontrastmittel	Mittelwert benigne Läsionen	Mittelwert maligne Läsionen	Mittelwert benigne und maligne Läsionen
Magnevist	3.00	2.54	2.63
Gadomer 17	17.33	17.15	17.19
Magnevist + Gadomer 17	10.17	9.85	

**Tabelle 4:** Mittelwertsmatrix der Zeit bis zum Intensitätsmaximum (in Minuten)

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.023
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.000
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.742
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.985
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.000

**Tabelle 5:** t-Test Zeit bis zum Intensitätsmaximum

### 3.2.1.2 Maximalwerte

Die erreichten Maximalwerte sind mit Magnevist bei beiden Dignitäten etwas höher als mit Gadomer 17, bei den malignen Läsionen sogar signifikant. Mit keinem der beiden Kontrastmittel ist dagegen eine Unterscheidung zwischen benigne und maligne möglich (siehe Tabelle 6 und 7).

Kontrastmittel	Mittelwert benigne Läsionen	Mittelwert maligne Läsionen	Mittelwert benigne und maligne Läsionen
Magnevist	240	256	252.56
Gadomer 17	235	211	215.63
Magnevist + Gadomer 17	237.5	233.5	

**Tabelle 6:** Mittelwertsmatrix der Maximalwerte

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	(kein Test möglich, tendenziell nicht signifikant)
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.043
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.669
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.570
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.089

**Tabelle 7:** t-Test Maximalwerte

### 3.2.1.3 Anstiegssteilheit

Es wurde jeweils der steilste Anstieg innerhalb der ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe betrachtet.

Dieser ist mit beiden Kontrastmitteln bei benignen Läsionen im Mittel zwar weniger steil als bei malignen Läsionen, jedoch nicht signifikant. Die beiden Kontrastmittel unterscheiden sich dagegen signifikant (siehe Tabelle 8 und 9).

Kontrastmittel	Mittelwert benigne Läsionen	Mittelwert maligne Läsionen	Mittelwert benigne und maligne Läsionen
Magnevist	124.7	167.4	159.4
Gadomer 17	17.3	62.3	53.7
Magnevist +	71	114.9	

Gadomer 17			
------------	--	--	--

**Tabelle 8:** Mittelwertsmatrix Anstiegssteilheit (mittlere Maxima der Anstiege)

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.011
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.000
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.215
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.197
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.000

**Tabelle 9:** t-Test Anstiegssteilheit

### 3.2.2 Göttingen-Score

#### 3.2.2.1 Erzielte Punktwerte im Göttingen-Score: (s. Tabelle 10)



Läsion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Histologie	MP	DIC	LIC	DCS	DIC	LIC	LIC	MP	LIC	LIC	MP	DLC	DLC	LIC	LIC	LIC
<b>Magnevist</b>																
Form	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
Begrenzung	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1
Anreicherungsmuster	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Initialer Signalanstieg	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Postinit. Signalverlauf	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>gesamt</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Gadomer 17</b>																
Form	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
Begrenzung	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
Anreicherungsmuster	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1
Initialer Signalanstieg	0	2	2	2	2	2	2	1	2	2	0	2	2	2	0	2
Postinit. Signalverlauf	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>gesamt</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

**Tabelle 10:** Göttingen-Score der 16 Läsionen jeweils für die Untersuchungen mit Magnevist und Gadomer 17

MP: Mastopathie, DIC: Duktales invasives Karzinom, LIC: Lobuläres invasives Karzinom,  
 DCIS: Duktales Carcinoma in situ, DLC: Dukto-lobuläres Karzinom

### 3.2.2.2 Form

Bei den Messungen mit Magnevist zeigen vier der lobulären invasiven Karzinome und die zwei dukto-lobulären Karzinome eine dendritische Form. Dies entspricht einem Punkt im Göttingen-Score.

Die restlichen Karzinome und die drei benignen Läsionen zeigen eine unauffällige Form und erhalten somit 0 Punkte in dieser Kategorie.

Bei den Messungen mit Gadomer 17 stellen sich ebenfalls vier der lobulären invasiven Karzinome und die beiden dukto-lobulären Karzinome mit einer dendritischen Form dar.

Die restlichen Karzinome und die benignen Läsionen sind unauffällig.

Es kann mit keinem der beiden Kontrastmittel anhand dieses Parameters zwischen benigne und maligne unterschieden werden, auch zwischen Magnevist und Gadomer 17 ist kein Unterschied festzustellen (siehe Tabelle 11 und 12).

Kontrastmittel	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Alle Läsionen
Magnevist	0.00	0.46	0.38
Gadomer 17	0.00	0.46	0.38
Magnevist + Gadomer 17	0.00	0.46	

**Tabelle 11:** Mittelwertsmatrix Form

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.683
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.844

3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.104
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.106
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.719

**Tabelle 12:** t-Test Form

### 3.2.2.3 Begrenzung

Bei den Messungen mit Magnevist stellen sich eine Mastopathie, das DCIS, fünf lobuläre invasive Karzinome und die zwei gemischten Karzinome unscharf begrenzt dar. Dies entspricht einem Punkt im Göttingen-Score.

Zwei der Mastopathien, die zwei duktaalen invasiven Karzinome sowie drei der lobulären invasiven Karzinome zeigen eine scharfe Begrenzung, was als unauffällig eingestuft wird (0 Punkte).

Bei den Messungen mit Gadomer 17 zeigen alle Läsionen mit Ausnahme eines lobulären invasiven Karzinoms eine unscharfe Begrenzung.

So ist auch der Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln bei den benignen Läsionen, den malignen Läsionen und insgesamt signifikant.

Mit keinem der Kontrastmittel kann dagegen signifikant zwischen benigne und maligne unterschieden werden (siehe Tabelle 13 und 14).

Kontrastmittel	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Alle Läsionen
Magnevist	0.33	0.62	0.56
Gadomer 17	1.00	0.92	0.94
Magnevist + Gadomer 17	0.67	0.77	

**Tabelle 13:** Mittelwertsmatrix Begrenzung

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.022
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.031
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.359
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.826
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.002

**Tabelle 14:** t-Test Begrenzung

#### 3.2.2.4 Anreicherungsmuster

Bei den Magnevist-Messungen zeigen ein duktales invasives Karzinom und eine Mastopathie eine homogene Anreicherung, sind somit unauffällig und erhalten 0 Punkte.

Die anderen Läsionen zeigen eine inhomogene Anreicherung, dies entspricht jeweils 1 Punkt.

Bei den Gadomer 17-Messungen zeigen zwei Mastopathien, zwei lobuläre invasive Karzinome und ein duktales invasives Karzinom eine unauffällige Anreicherung.

Das DCIS, eine Mastopathie, ein duktales invasives Karzinom, sechs lobuläre invasive Karzinome sowie die zwei gemischten Karzinome zeigen eine inhomogene Anreicherung.

Weder mit Magnevist noch mit Gadomer 17 gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen, auch die Kontrastmittel unterscheiden sich in diesem Punkt nicht signifikant (siehe Tabelle 15 und 16).

Kontrastmittel	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Alle Läsionen
Magnevist	0.67	0.92	0.88
Gadomer 17	0.33	0.77	0.69
Magnevist + Gadomer 17	0.50	0.85	

**Tabelle 15:** Mittelwertsmatrix Anreicherungsmuster

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.132
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.247
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.293
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.079
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.082

**Tabelle 16:** t-Test Anreicherungsmuster

### 3.2.2.5 Initialer Signalanstieg

Bei allen Messungen mit Magnevist steigt die Signalintensitätskurve innerhalb der ersten drei Minuten um mehr als 100% an, im Göttingen-Score ergibt dies jeweils 2 Punkte.

Bei den Messungen mit Gadomer 17 variiert der initiale Signalanstieg. Bei zwei Mastopathien und einem lobulären invasiven Karzinom ist der initiale Signalanstieg <50%, bei der dritten Mastopathie liegt der Signalanstieg zwischen 50 und 100%. Bei den restlichen Messungen ist der initiale Signalanstieg >100%.

Die Punktzahl im Göttingen-Score reicht demzufolge von 0 bis 2.

In dieser Kategorie des Göttingen-Scores gibt es bei den Messungen mit Magnevist keinen Unterschied zwischen gut- und bösartigen Läsionen, bei den Messungen mit Gadomer 17 dagegen ist der Unterschied signifikant. Der Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln bei den benignen Läsionen sowie zwischen den Kontrastmitteln insgesamt ist ebenfalls signifikant (siehe Tabelle 17 und 18).

Kontrastmittel	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Alle Läsionen
Magnevist	2.00	2.00	2.00
Gadomer 17	0.33	1.85	1.56
Magnevist + Gadomer 17	1.17	1.92	

**Tabelle 17:** Mittelwertsmatrix initialer Signalanstieg

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs.	0.000

Gadomer 17 (benigne)	
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.491
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.950
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.001
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.000

**Tabelle 18:** t-Test initialer Signalanstieg

### 3.2.2.6 Postinitialer Signalverlauf

Bei allen Messungen mit Magnevist fällt die Signalintensitätskurve postinitial ab. Mit Ausnahme eines lobulären invasiven Karzinoms beschreibt der postinitiale Signalverlauf bei allen Läsionen ein wash-out. Dies entspricht 2 Punkten im Göttingen-Score. Die Kurve bei dem erwähnten lobulären invasiven Karzinom beschreibt einen Plateau-Verlauf, dies entspricht 1 Punkt im Göttingen-Score.

Bei allen Messungen mit Gadomer 17 steigt die Signalintensitätskurve postinitial kontinuierlich an. Dies entspricht nach dem Göttingen-Score 0 Punkten.

Weder bei Magnevist noch bei Gadomer 17 ist in dieser Kategorie des Göttingen-Scores ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen festzustellen. Allerdings ist der Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln jeweils signifikant (siehe Tabelle 19 und 20).

Kontrastmittel	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Alle Läsionen
Magnevist	2.00	1.92	1.94

Gadomer 17	0.00	0.00	0.00
Magnevist + Gadomer 17	1.00	0.96	

**Tabelle 19:** Mittelwertsmatrix postinitialer Signalverlauf

Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.000
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.000
3. Magnevist (benigne) vs. Magnevist (maligne)	0.959
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	1.000
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.000

**Tabelle 20:** t-Test postinitialer Signalverlauf

### 3.2.2.7 Göttingen-Score gesamt

Die erzielte Gesamtpunktzahl im Göttingen-Score ist bei den Messungen mit Magnevist immer höher als bei den Messungen mit Gadomer 17, bzw. bei dem DCIS gleich hoch.

Im Schnitt beträgt die Punktzahl bei den Magnevist-Messungen 5.75, bei den Gadomer 17-Messungen 3.56.

Bei den Messungen mit Magnevist erhalten alle Läsionen im Göttingen-Score mindestens 4 Punkte, sowohl die gut- als auch die bösartigen. Anhand des



Göttingen-Scores ist hier keine Differenzierung möglich, auch die benignen Läsionen werden als maligne eingestuft.

Bei den Messungen mit Gadomer 17 erhalten die drei benignen Läsionen 1 oder 2 Punkte, sie werden also als benigne eingestuft. Allerdings wird auch ein lobuläres invasives Karzinom mit 2 Punkten als benigne eingestuft. Ein weiteres lobuläres invasives Karzinom sowie ein duktales invasives Karzinom erhalten jeweils 3 Punkte, der Befund ist also unklar.

Sowohl mit Gadomer 17 als auch mit Magnevist wird jeweils 13 Mal die Dignität der Läsion richtig eingestuft.

Mit Magnevist gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen gut- und bösartigen Läsionen, mit Gadomer 17 ist der Unterschied signifikant. Auch der Unterschied zwischen den Kontrastmitteln ist jeweils signifikant (siehe Tabelle 21 und 22).

Kontrastmittel	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Alle Läsionen
Magnevist	5.00	5.92	5.75
Gadomer 17	1.67	4.00	3.56
Magnevist + Gadomer 17	3.33	4.96	

**Tabelle 21:** Mittelwertsmatrix Göttingen-Score gesamt

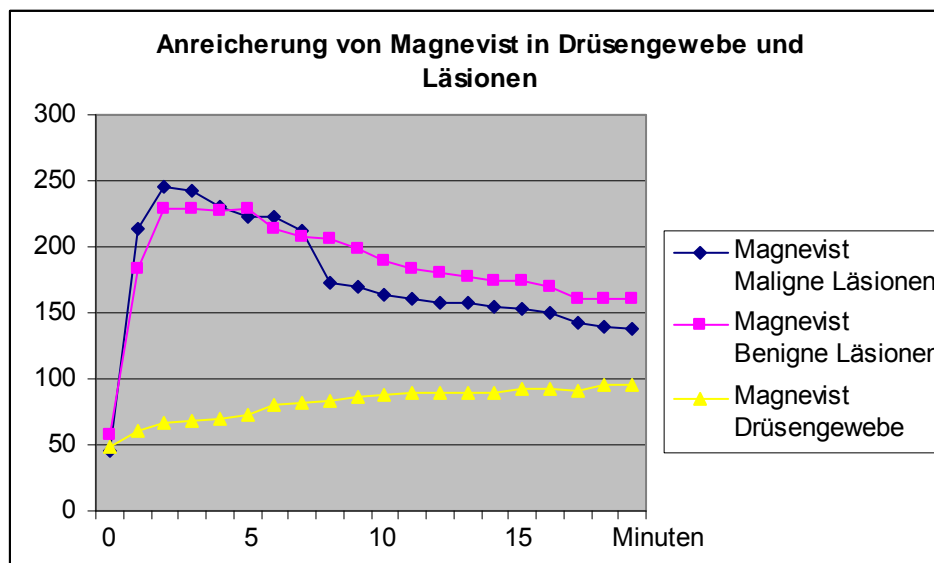
Vergleiche	p <
1. Magnevist (benigne) vs. Gadomer 17 (benigne)	0.001
2. Magnevist (maligne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.002
3. Magnevist (benigne) vs.	0.459

Magnevist (maligne)	
4. Gadomer 17 (benigne) vs. Gadomer 17 (maligne)	0.002
5. Magnevist (benigne + maligne) vs. Gadomer 17 (benigne + maligne)	0.000

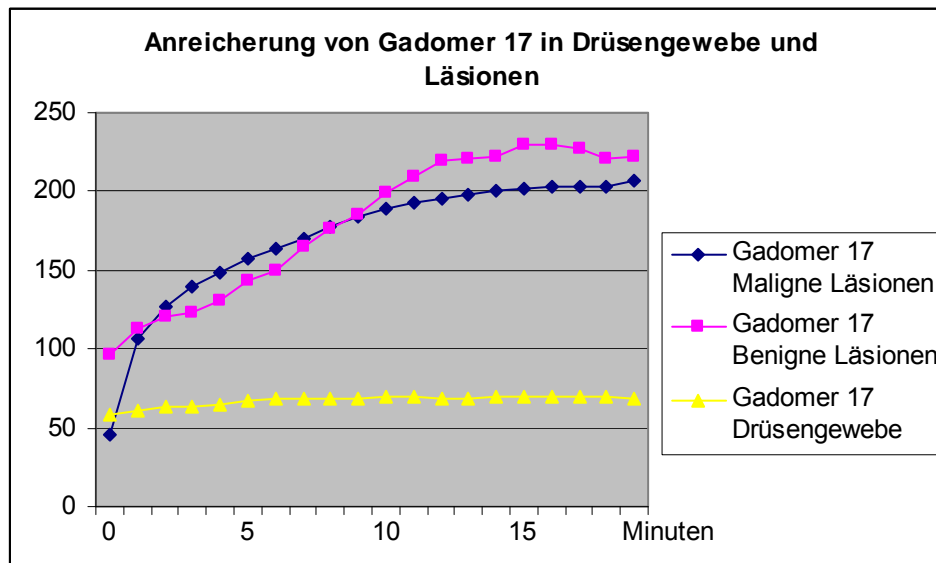
**Tabelle 22:** t-Test Göttingen-Score gesamt

### 3.3 Vergleich mit anderen Geweben

#### 3.3.1 Anreicherung in Läsionen im Vergleich zum Drüsengewebe



**Abb. 10:** Anreicherung von Magnevist in Läsionen und Drüsengewebe



**Abb. 11:** Anreicherung von Gadomer 17 in Läsionen und Drüsengewebe

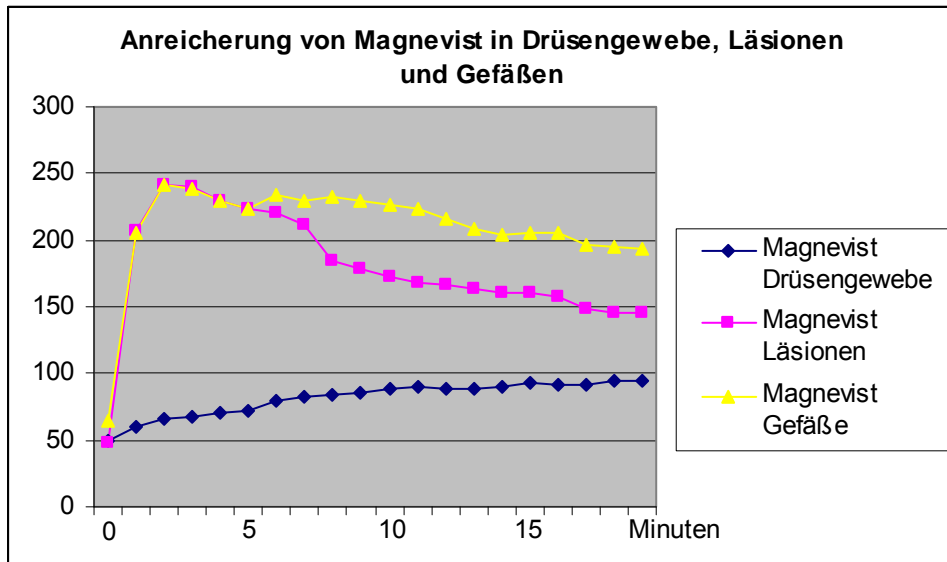
Der initiale Signalanstieg ist bei den Messungen mit Magnevist bei den malignen Läsionen signifikant höher ( $p < 0.000$ ) als im Drüsengewebe. Bei den benignen Läsionen war kein Test möglich. Wären es mehr Werte, wäre der Unterschied höchstwahrscheinlich signifikant, da die Mittelwerte stark differieren (Mittelwert benignen Läsionen: 351, Mittelwert Drüsengewebe: 46). Dieser große Unterschied in der Anreicherung wird in Abbildung 10 deutlich.

Bei den Messungen mit Gadomer 17 ist der initiale Signalanstieg bei den malignen Läsionen signifikant höher ( $p < 0.000$ ) als im Drüsengewebe, bei den benignen Läsionen ist ebenfalls kein statistischer Test möglich. Es scheint jedoch - bei Betrachtung der Mittelwerte - kein signifikanter Unterschied zu bestehen (Mittelwerte: 40,7 (benigne Läsionen): 27,3 (Drüsengewebe)).

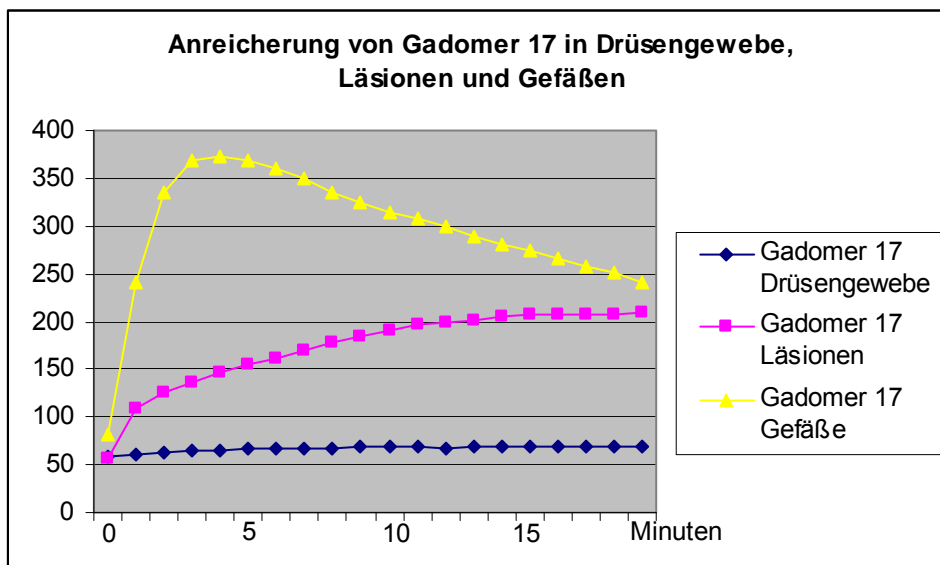
Der postinitiale Signalverlauf ist bei den Messungen mit Magnevist sowohl bei den malignen als auch bei den benignen Läsionen signifikant höher als im Drüsengewebe ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.05$ ).

Bei den Messungen mit Gadomer 17 ist der postinitiale Signalverlauf ebenfalls sowohl bei den malignen als auch bei den benignen Läsionen signifikant höher als im Drüsengewebe ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ).

### 3.3.2 Anreicherung in Gefäßen im Vergleich zum Drüsengewebe



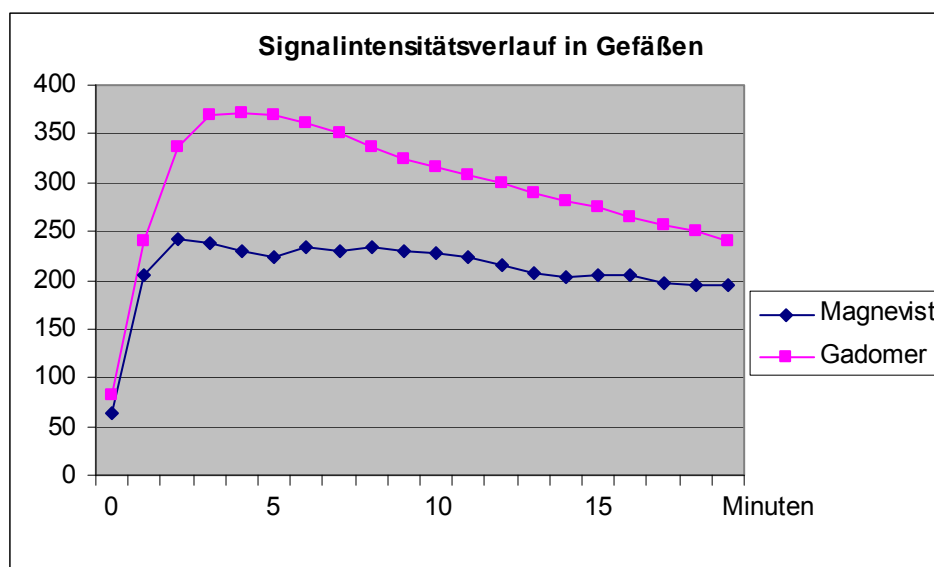
**Abb.12:** Anreicherung von Magnevist in Drüsengewebe, Läsionen und Gefäßen



**Abb. 13:** Anreicherung von Gadomer 17 in Drüsengewebe, Läsionen und Gefäßen

Sowohl der initiale Signalanstieg als auch der postinitiale Signalverlauf in Gefäßen unterscheiden sich mit beiden Kontrastmitteln jeweils signifikant vom Intensitätsverlauf im Drüsengewebe ( $p$  jeweils  $< 0.000$ ) (siehe Abbildung 12 und 13).

### 3.3.3 Vergleich der Anreicherung von Magnevist und Gadomer 17 in Gefäßen



**Abb. 14:** Signalintensitätsverlauf in Gefäßen –  
Magnevist und Gadomer 17 im Vergleich

Beim Betrachten des Signalintensitätsverlaufes in Gefäßen der beiden Kontrastmittel (siehe Abbildung 14) wird deutlich, dass sich Gadomer 17 sehr viel stärker in Gefäßen anreichert als Magnevist. Die Kurve von Gadomer 17 steigt deutlich höher an und verläuft dann ständig über der von Magnevist.

Allerdings unterscheiden sich die mittleren Maxima der Anstiege bis zur dritten Minute nicht signifikant ( $p < 0.248$ ).

### 3.4 Verträglichkeit von Gadomer 17

Sechs von zehn Patientinnen gaben keinerlei Beschwerden an.

Die restlichen vier Patientinnen gaben Änderungen ihres körperlichen Wohlbefindens an, drei von ihnen hatten mehrere unterschiedliche Beschwerden (siehe Tabelle 23).

Nach 24 Stunden waren die jeweiligen Beschwerden bei keiner der Patientinnen mehr vorhanden.

Patientin	Beschwerden	Zeitpunkt des Auftretens	Intensität	Zusammenhang mit der Studienmedikation
3	Hitzegefühl im Körper	während der Untersuchung	leicht	unwahrscheinlich
	Kribbeln in den Beinen	während der Untersuchung	leicht	unwahrscheinlich
	Kopfschmerzen	während der Untersuchung	leicht	möglich
4	Kopfschmerzen	7 Stunden nach der Untersuchung	mäßig	möglich
9	Schwächegefühl in den Beinen	1,5 Stunden nach der Untersuchung	leicht	unwahrscheinlich
	extreme Müdigkeit	2,5 Stunden nach der Untersuchung	leicht	unwahrscheinlich
10	Kopfschmerzen	während der Untersuchung	leicht	unwahrscheinlich

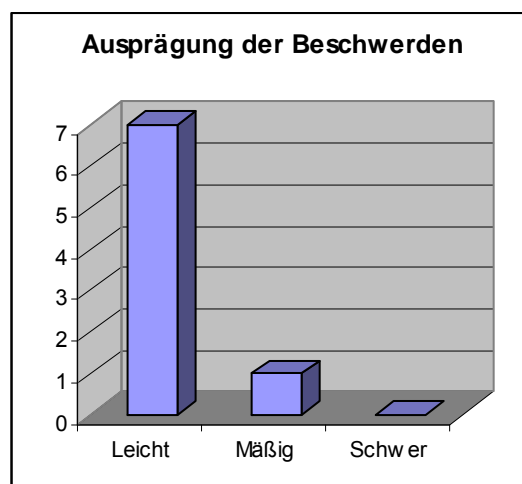
	arterielle Hypertonie	direkt nach der Untersuchung	leicht	unwahrscheinlich
--	-----------------------	------------------------------	--------	------------------

**Tabelle 23:** Beschwerden der Patientinnen nach Gabe von Gadomer 17

Bei drei Patientinnen traten Kopfschmerzen auf, zweimal war die Intensität „leicht“, einmal „mäßig“, bei zwei dieser Patientinnen wurde der Zusammenhang mit der Studienmedikation als „möglich“ eingestuft. Bei allen anderen aufgetretenen Beschwerden, die sehr unspezifisch waren, wurde dieser Zusammenhang als „unwahrscheinlich“ eingestuft, die Intensität war stets „leicht“ (siehe Abbildung 15).

Bei Patientin 10 betrug der arterielle Blutdruck direkt nach der Untersuchung 200/90 mmHg, jedoch war bei der Patientin ein arterieller Hypertonus bekannt, vor der Untersuchung betrug der Wert 175/80 mmHg. Die Patientin erhielt 10 mg Nifedipin sublingual, 40 Minuten später war der Blutdruck auf 165/85 mmHg gesunken.

Die Laborparameter nach der Gadomer 17-Untersuchung zeigten bei keiner der Patientinnen Veränderungen im Vergleich zu vorher.



**Abb.15:** Ausprägung der einzelnen Beschwerden  
bei der Gadomer 17- Untersuchung



## 4. Diskussion

### 4.1 Magnet-Resonanz-Mammographie

#### 4.1.1 Die Magnet-Resonanz-Mammographie in der Diagnostik

Obwohl die Forschungen auf dem Gebiet der MR-Mammographie sicherlich noch weitergehen, und ständig neue Erkenntnisse hinzukommen, wird der diagnostische Gewinn inzwischen von vielen Arbeitsgruppen anerkannt (4, 19, 21, 26, 41, 53, 58, 60, 62, 63, 64).

So hat die dynamische MR-Mammographie bereits heute einen festen Platz in der Diagnostik des Mammakarzinoms, da sie klinisch relevante Informationen liefert, die mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren nicht erbracht werden können (29, 33, 40, 42, 56, 71).

Die von den gesetzlichen Krankenkassen derzeit akzeptierten Indikationsgebiete sind die Nachsorge bei brusterhaltender Therapie (Differenzierung zwischen postoperativen Veränderungen und einem Rezidiv, Differenzierung zwischen Narbe und Karzinom, Kontrolle nach Prothesenimplantation (29, 33)) sowie die Suche nach einem Primärtumor (23, 98). Weitere nach dem aktuellen Stand der Literatur sinnvolle Indikationsgebiete sind sicherlich das präoperative Staging von Mamma-Karzinomen (Ausdehnung des Tumors, Ausschluss von multizentrischen oder multifokalen Wachstums, Ausschluss eines kontralateralen Karzinoms (33, 42, 56)), Diskrepanz zwischen klinischem, mammographischem und sonographischem Befund (53, 98) und das Therapie-Monitoring unter neoadjuvanter Therapie (98). Auch bei Risikopatientinnen wird die MRM eingesetzt (42, 71). Patientinnen mit besonders hohem Risiko sind z. B. Frauen mit familiärer Prädisposition [Kriege et al; Kuhl et al; Schnall et al].

Nicht indiziert ist die MR-Mammographie zur Differentialdiagnostik entzündlicher Veränderungen oder der Abklärung von Mikrokalk (3, 19, 26, 58, 63). In beiden Fällen lässt sich kernspintomographisch nicht sicher zwischen

gutartigen Veränderungen und einem zugrunde liegenden Malignom differenzieren.

So bleibt eine Biopsie bei klinischem Verdacht auf ein inflammatorisches Karzinom weiter unumgänglich (19, 63), Abszesse bei Mastitis zeigen typischerweise eine starke Kontrastmittelanreicherung und können nicht sicher von einem Karzinom unterschieden werden (3).

Mammographisch nachgewiesener suspekter Mikrokalk ist ebenfalls biotisch abzuklären. Ein negatives kernspintomographische Resultat schliesst ein präinvasives Karzinom nicht aus, da in situ Karzinome, die häufig durch Mikrokalk entdeckt werden, MR- tomographisch nicht in jedem Fall diagnostiziert werden können (3, 19, 63).

#### 4.1.2 Diskussion um den Einsatz der MR-Mammographie

Trotz oben genannter inzwischen eindeutiger Indikationsbereiche wird die diagnostische Wertigkeit der MR-Mammographie nach wie vor kontrovers diskutiert (33, 62).

Die Vorteile der MRM gegenüber der konventionellen Röntgen-Mammographie liegen in der überlagerungsfreien Darstellung des gesamten Organs (19, 25), der optimalen Darstellung von thoraxwandnahen Bereichen und der Axillarregion (25, 56), der Diskriminierung von Tumorbinnenstrukturen (25), der Nachweismöglichkeit von wesentlich kleineren malignen Tumoren als mit Mammographie und Sonographie (33, 34) und nicht zuletzt in der fehlenden Strahlenbelastung (25, 34).

Ein großes Problem ist jedoch weiterhin die mangelnde bzw. umstritten hohe Spezifität der MRM (je nach Autor 30 - 97%) bei nahezu 100 %iger Sensitivität (je nach Autor 83 - 100%) (19, 26, 33, 42, 58, 62). Diese unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Spezifität liegen größtenteils an der Patientenselektion, uneinheitlichen, teilweise unklaren Auswerteparametern, an der uneinheitlichen Technik und Interpretation der Ergebnisse (26, 33, 42, 58).

Manche Fragen in Bezug auf den genauen Einsatzbereich, die Magnetfeldstärke, die optimale Kontrastmitteldosierung, die adäquate Wahl der Pulssequenz, die notwendige Ortsauflösung und Bildnachverarbeitung sind zur Zeit nicht einheitlich beantwortet (19).

Kritiker der MRM fürchten, dass durch diese Unsicherheiten bedingte falsch-positive Befunde zu einer erhöhten Biopsie-Rate führen (19, 26, 33).

Ein weiteres Problem sind die hohen Kosten einer MR-Mammographie. Es stellt sich die Frage, ob diese gerechtfertigt sind, ob also durch eine solche Untersuchung tatsächlich die Prognose der jeweiligen Patientin verbessert werden kann bzw. das klinische Vorgehen beeinflusst wird.

Vielen Studien zufolge ist dies der Fall: Karzinome können mittels MR-Mammographie so zeitig entdeckt werden, dass sie noch nicht metastasiert sind; und die Detektion von Multizentrität oder einem kontralateralen Zweitumor hat Auswirkungen auf die Therapie (16, 58, 62, 63, 75,). Abgesehen von dem positiven Aspekt für die Patientin können dadurch hohe Therapiekosten bei der Behandlung des Mammakarzinoms eingespart werden, so dass die Kosten der MRM sich relativieren und unter Betrachtung der Gesamttherapiekosten sogar Einsparungen möglich sind (26, 33, 56, 57, 58). Orel et al. zufolge entwickelt sich die MRM zum vielversprechendsten Verfahren in der Mamma-Diagnostik und wird in Zukunft nicht mehr wegzudenken sein (58).

#### 4.2 Tumorangiogenese

Tumore reichern vermehrt Kontrastmittel an und lassen sich dadurch in der Kontrastmittel-unterstützten MR-Mammographie darstellen. Der Grund hierfür ist die Tumorangiogenese: Tumore benötigen, um eine Größe von mehr als 2 mm erreichen zu können, eine verstärkte Perfusion zum Transport von Nährstoffen und Abtransport von Stoffwechselprodukten. Um diese zu erreichen, induzieren Tumore u. a. durch den so genannten Tumorangiogenesefaktor (TAF) die Bildung von neuen Gefäßkanälen aus existierenden Blutgefäßen (7, 18, 28, 34).

Verschiedene Arbeitsgruppen (z. B. Buadu et al., Fischer et al., Hulka et al., Müller-Schimpfle et al.; Weidner et al.) haben sich damit beschäftigt, das Ausmaß der Tumorangiogenese anhand immunhistochemischer Färbungen zu quantifizieren und mit dem Signalverhalten von Tumoren in der dynamischen MR-Mammographie zu korrelieren (8, 9, 16, 31, 52, 74). Im Prinzip sind benigne Mamma-Veränderungen spärlich vaskularisiert, während Mammakarzinome einen hohen Grad an Vaskularisation aufweisen. So zeigen Mammakarzinome in der Regel eine prompte und starke Anreicherung des Kontrastmittels, während benigne Veränderungen der Mamma keine signifikante Anreicherung zeigen sollten (3, 19, 34, 52).

Allerdings ist dies durchaus nicht immer der Fall. Verschiedene histologische Tumorarten weisen z. T. ähnliche Grade an Neovaskularisation auf, andererseits kommen bei gleichen Tumortypen unter Umständen verschiedene Formen der Angiogenese vor (19, 62). So ist die Histologie eines Tumors nicht eindeutig durch die Gefäßdichte und damit den Kurvenverlauf bzw. das Anreicherungsmuster in der dynamischen MR-Mammographie zu diagnostizieren (3, 4, 6, 62).

Tumore weisen aber nicht nur eine erhöhte Gefäßdichte auf, die „neuen“ Gefäße sind außerdem verstärkt permeabel für Plasmaproteine und auch Kontrastmittel. Hierfür scheint der Vascular endothelial growth factor (VEGF), auch bekannt als Vascular permeability factor (VPF), verantwortlich zu sein, der physiologischerweise z. B. bei der Wundheilung auftritt, von Tumoren aber verstärkt exprimiert wird (7, 12, 34, 38, 52). Benigne Tumore besitzen Kapillaren mit intaktem Endothel, intakter Basalmembran und interendothelialen, semipermeablen „tight junctions“. Die Kapillaren maligner Tumore dagegen besitzen diskontinuierliche Endothelien und Basalmembranen sowie interendotheliale Fenestrae, die bis zu 400 - 600 nm groß sein können, und zeichnen sich durch eine abnorm erhöhte Permeabilität für Makromoleküle aus (12, 15).

Es besteht die Theorie, dass makromolekulare Kontrastmittel aus solchen permeablen Kapillaren ins Interstitium diffundieren, während sie aus den intakten Kapillaren benigner Tumoren nicht austreten können. Durch den Einsatz eines makromolekularen Kontrastmittels wie Gadomer 17 könnte also eventuell eindeutiger zwischen malignen und benignen Tumoren differenziert und damit die Spezifität der MR-Mammographie erhöht werden (7, 11, 12).

#### 4.3 Ergebnisse dieser Arbeit

Gadomer 17 wurde in dieser Arbeit im Vergleich zum herkömmlichen Kontrastmittel Magnevist® anhand verschiedener Parameter auf seine Anwendbarkeit in der MR-Mammographie und seine Verträglichkeit untersucht. Insgesamt wurden 10 Patientinnen mit 16 Läsionen untersucht, von diesen Läsionen waren 13 histologisch maligne und 3 histologisch benigne. Trotz der geringen Fallzahl weisen die Ergebnisse zum Teil Signifikanzen auf und zeigen einen „Trend“ an.

Der zeitliche Verlauf der Signalintensität von Gadomer 17 unterscheidet sich stark von demjenigen von Magnevist.

Den steilen Anstieg zu einem frühen Maximum mit anschließendem steilen oder plateauartigen Abfall, wie ihn mit Magnevist gemessene Kurven bei malignen Läsionen zeigen, findet man mit Gadomer 17 nicht. Hier ist die Kurve eher kontinuierlich ansteigend.

Die lange Anflutungszeit von Gadomer 17 macht es unmöglich, im Rahmen dieser Arbeit über den Abfall der Kontrastmittel-Anreicherung im Gewebe nach Erreichen des Maximums eine Aussage zu treffen. Dieser Parameter spielt bei der Beurteilung von Läsionen bei den Messungen mit Magnevist eine große Rolle (16, 43). Um ihn im Zusammenhang mit Gadomer 17 beurteilen zu können, wären noch längere Messzeiten als die von uns beobachteten 19 Minuten notwendig. Dies ist allerdings für die Anwendung im klinischen Alltag ungünstig.

Die Zeit bis zum Intensitätsmaximum ist mit Gadomer 17 signifikant länger als mit Magnevist. Dies ist sowohl bei den benignen als auch bei den malignen Läsionen der Fall. Jedoch ist nach unseren Untersuchungen weder mit Magnevist noch mit Gadomer 17 dieser Parameter allein zur Feststellung der Dignität einer Läsion geeignet, da die Zeit bis zum Intensitätsmaximum zwischen malignen und benignen Läsionen nicht signifikant differiert.

Bei den erreichten Maximalwerten gibt es mit keinem der beiden Kontrastmittel signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen.

Der Anstieg der Signalintensität erfolgt mit Magnevist signifikant steiler als mit Gadomer 17. Allerdings war bei uns auch bei diesem Parameter mit keinem der beiden Kontrastmittel ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen festzustellen.

In der radiologischen Abteilung der Universität Tübingen werden die mit Magnevist dargestellten Läsionen anhand des Göttingen-Scores beurteilt. Dieser multifaktorielle Bewertungs-Score berücksichtigt sowohl morphologische als auch dynamische Kriterien; anhand des erzielten Punktwertes einer Läsion erfolgt die Einteilung in maligne oder benigne. Ein Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob dieser Score sich auch bei Messungen mit Gadomer 17 verwenden lässt.

Anhand keiner der morphologischen Kriterien (Form, Begrenzung, Anreicherungsmuster) konnte für sich allein genommen in unseren Untersuchungen signifikant zwischen benignen und malignen Läsionen unterschieden werden, dies gilt sowohl für Magnevist als auch für Gadomer 17.

Bei den dynamischen Kriterien sieht das anders aus:

Bei den Messungen mit Gadomer 17 erwies sich der initiale Signalanstieg als ein Parameter, der bei benignen und malignen Läsionen signifikant differierte.

Bei Magnevist war kein Unterschied im initialen Signalanstieg zwischen benignen und malignen Läsionen erkennbar.

Der postinitiale Signalverlauf dagegen ergab bei keinem der beiden Kontrastmittel ein signifikantes Ergebnis.

Da die Kurve bei Gadomer 17 stets lange ansteigt und das Maximum spät erreicht wird, liegt der Kurvenabfall bereits außerhalb der Messzeit. Somit eignet sich dieser Parameter nicht zur Untersuchung mit Gadomer 17.

Bei Magnevist konnte bei unseren Messungen – im Gegensatz zu den Beobachtungen von Fischer et al und anderen Arbeitsgruppen (3, 26, 53) - für diesen Parameter allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen festgestellt werden.

Betrachtet man nun den gesamten Göttingen-Score, so ergibt sich, dass bei den Untersuchungen mit Gadomer 17 alle histologisch benignen Läsionen auch als benigne eingestuft wurden, während bei den Untersuchungen mit Magnevist alle histologisch benignen Läsionen als maligne eingeschätzt wurden.

Andererseits wurden nach den Messungen mit Magnevist alle histologisch malignen Läsionen als maligne eingestuft, bei Gadomer 17 wurden zwei histologisch maligne Läsionen mit 3 Punkten bewertet, was einer „unklaren“ Einstufung entspricht, eine histologisch maligne Läsion wurde mit 2 Punkten als benigne eingestuft.

Mit Magnevist werden also drei Läsionen verkannt, nämlich alle drei benignen, während mit Gadomer 17 eine maligne Läsion verkannt wird, zwei maligne Läsionen werden als unklar eingestuft und würden somit in jedem Fall weiter überprüft werden.

Die Gesamt-Punktzahl im Göttingen-Score ist bei den Messungen mit Magnevist stets höher als bei den Messungen mit Gadomer 17 bzw. bei einer Läsion gleich hoch. Eine Erklärung hierfür ist der erwähnte stets kontinuierlich ansteigende postinitiale Signalverlauf mit Gadomer 17. Dieser Parameter erbringt somit immer 0 Punkte, während er mit Magnevist stets 1 oder 2 Punkte ergibt.

Nach diesen Daten kann man mit Gadomer 17, wendet man den Göttingen-Score an, signifikant zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden, während dies bei Magnevist nicht der Fall ist. Da sich der Göttingen-Score ansonsten bei der Auswertung von Messungen mit Magnevist bewährt hat (16), kann man annehmen, dass dieses Versagen an der geringen Fallzahl liegt. Es verdeutlicht aber das Problem der niedrigen Spezifität von MR-Mammographien: falsch positive Ergebnisse lassen sich nicht sicher ausschliessen.

Die Spezifität der MRM beträgt nach den hier vorgestellten Daten für Magnevist 0 %, während sie bei Gadomer 17 bei 100 % liegt - und damit höher als sonst in der Literatur für MRM angegeben (4, 17, 19, 34, 62).

Dafür ist die Sensitivität der MRM bei den Messungen mit Gadomer 17 mit 91 % geringer als bei den Messungen mit Magnevist, wo die Sensitivität 100 % erreicht, ähnlich wie dies auch in der Literatur beschrieben ist (4, 17, 19, 34, 62).

Insgesamt ist die Auswertung von Gadomer 17 mit dem Göttingen-Score durchaus sinnvoll. Da jedoch der postinitiale Signalverlauf bei allen Kurven gleich ist und somit nichts zur Differenzierung beiträgt, müsste man den Score etwas modifizieren, z. B. indem man den postinitialen Signalverlauf aus dem Score herausnimmt und die Gesamtpunktzahl herunterstuft.

Der Vergleich mit Drüsengewebe ergab für Magnevist eine signifikant verschiedene An- und Abflutung als im normalen Drüsengewebe, sowohl in malignen als auch in benignen Läsionen.

Bei Gadomer 17 trifft dies nur für maligne Läsionen zu. Bei den benignen Läsionen ist aufgrund der geringen Fallzahl und fehlender Varianzhomogenität kein statistischer Test möglich. Betrachtet man jedoch die Mittelwerte, scheint kein starker Unterschied zu bestehen.

Dies wäre durchaus positiv zu werten, da hauptsächlich die bösartigen Läsionen identifiziert werden sollen, und passt zu dem Ergebnis des Göttingen-



Scores, dass mit Gadomer 17 der initiale Signalanstieg von malignen und benignen Läsionen signifikant differiert.

In Gefäßen zeigt sich, wie bereits in den Phase 1a und 1b - Studien von Schering gezeigt (65), eine stärkere und längere Anflutung von Gadomer 17 als von Magnevist.

Dies legt nahe, dass sich Gadomer 17 gut für MR-Angiographien eignen könnte. Einige Arbeitsgruppen, z. B. Abolmaali et al., Dong et al., Jo et al. und Li et al. haben bereits einige Studien veröffentlicht, die sich mit Gadomer 17 in der MR-Angiographie beschäftigen und diese Annahme stützen (1, 14, 32, 47).

Unsere Untersuchungen bestätigen die bereits in den Voruntersuchungen festgestellte gute Verträglichkeit von Gadomer 17.

Sechs von zehn Patientinnen gaben keinerlei Veränderung ihres Befindens an. Die von den vier restlichen Patientinnen angegebenen Beschwerden waren zum größten Teil diffus, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ist unwahrscheinlich. Die einzige Nebenwirkung, die häufiger auftrat und bei der ein Zusammenhang mit der Gadomer 17-Gabe möglich ist, waren leichte bis mäßige Kopfschmerzen, die drei der Patientinnen angaben.

Bei den von Schering durchgeführten Phase 1a und 1b - Studien kommen Kopfschmerzen nicht gehäuft vor (2 von 71 Probanden gaben Kopfschmerzen an), der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als unwahrscheinlich eingestuft (65).

Die gemessenen Laborparameter ergaben ebenfalls keinen Hinweis auf Unverträglichkeit.

#### 4.3 Schlussfolgerung

Die Anreicherung von Gadomer 17 in Brustläsionen unterscheidet sich stark von derjenigen von Magnevist.

Die Anflutung von Gadomer 17 erfolgt wesentlich langsamer, die maximale Gewebekonzentration wird erst zu einem späteren Zeitpunkt erreicht. Der

Signalintensitätsabfall von Gadomer 17 konnte deshalb im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden.

Anhand nur einzelner Parameter des Signalintensitätsverlaufes lässt sich weder bei Magnevist noch bei Gadomer 17 signifikant zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden.

Im Göttingen-Score werden mehrere Parameter geprüft und zusammengefasst. Wendet man den Göttingen-Score auf unsere Messungen mit Gadomer 17 an, ist eine signifikante Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen möglich. Die Spezifität der MR-Mammographie ist nach unseren Ergebnissen mit Gadomer 17 höher als mit Magnevist, die Sensitivität jedoch geringer.

Eines der Kriterien des Göttingen-Score, der postinitiale Signalverlauf, ist für die Beurteilung von Gadomer 17-Kurven nicht geeignet. Durch eine Modifizierung des Scores, z. B. indem man den postinitialen Signalverlauf nicht in die Bewertung einfließen lässt, wären vielleicht noch genauere Ergebnisse möglich. Eine Anwendung von Gadomer 17 in der MR-Mammographie wäre dann durchaus interessant, zumal diese Studie die gute Verträglichkeit des Kontrastmittels bestätigte. Die bei MR-Mammographien bisher nicht zufriedenstellende Spezifität könnte durch die Anwendung von Gadomer 17 eventuell verbessert werden. Die lange Messdauer könnte allerdings gegen die Anwendung in der klinischen Routine sprechen.

Die starke Anreicherung von Gadomer 17 in Gefäßen lässt annehmen, dass ein weiteres vielversprechendes Anwendungsgebiet dieses Kontrastmittels in der MR-Angiographie liegen könnte.

## 5. Zusammenfassung

Inzwischen ist die MR-Mammographie ein anerkanntes bildgebendes Verfahren in der Mammadiagnostik mit genau definierten Indikationsgebieten. Sie wird in Deutschland zur Erhöhung des Gewebekontrastes mit dem extravaskulären Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist®) durchgeführt. Damit hat das Verfahren eine nahezu 100%ige Sensitivität bei allerdings noch variabler Spezifität (je nach Autor 30-97%) bei der Detektion von malignen Brustläsionen erreicht.

Da die meisten Tumore durch Neoangiogenese eine erhöhte Vaskularisation aufweisen, ist ein neuer Ansatz der Einsatz von makromolekularen Kontrastmitteln. Die Theorie geht dahin, dass diese Kontrastmittel durch die defekten Gefäße maligner Tumoren diffundieren und sich im Gewebe anreichern können, während dies bei den meist spärlicher vaskularisierten benignen Tumoren nicht der Fall ist. Dadurch könnte eine Unterscheidung möglich werden.

In dieser Arbeit wurde das makromolekulare Kontrastmittel Gadomer 17 auf seine Anwendbarkeit in der Magnet-Resonanz-Mammographie und seine Verträglichkeit untersucht und mit dem üblicherweise eingesetzten Magnevist verglichen.

10 Patientinnen mit insgesamt 16 Brust-Läsionen wurden innerhalb von vier Wochen MR-mammographisch sowohl mit Magnevist als auch mit Gadomer 17 untersucht. Es wurden dynamische Untersuchungen durchgeführt, anschliessend wurden in den Läsionen im Bereich der stärksten Anreicherung jeweils Regions of Interest (ROIs) definiert.

Alle Brustläsionen wurden innerhalb der folgenden vier Wochen histologisch verifiziert, 13 Läsionen waren histologisch maligne, 3 Läsionen waren histologisch benigne.

Es wurden der Signalintensitätsverlauf, die Zeit bis zum Intensitätsmaximum, die Maximalwerte und die Anstiegssteilheit untersucht. Weiterhin wurde geprüft, ob sich der Göttingen-Score, ein multifaktorieller Score zur Beurteilung von Brustläsionen im MRT, auch auf Messungen mit Gadomer 17 anwenden lässt. Schließlich folgte der Vergleich mit der Anreicherung von Gadomer 17 bzw. Magnevist in Drüsengewebe und Gefäßen.

Zur Überprüfung der Verträglichkeit wurden die Patientinnen vor und nach der MR-Mammographie mit Gadomer 17 anhand eines Fragebogens nach ihrem Befinden befragt und körperlich untersucht, außerdem wurden verschiedene Laborparameter kontrolliert.

Die Untersuchungen des Signalintensitätsverlaufes, der Zeit bis zum Intensitätsmaximum, der Maximalwerte und der Anstiegssteilheit zeigten, dass Gadomer 17 deutlich langsamer in einer Läsion anreichert als Magnevist. Der für Magnevist bei malignen Läsionen typische „wash out“ findet sich nicht. Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen war anhand einzelner Parametern weder bei den Magnevist- noch bei Gadomer 17-Untersuchungen möglich.

Im Göttingen-Score ergab sich für Gadomer 17 eine höhere Spezifität bei jedoch geringerer Sensitivität als für Magnevist. Der postinitiale Signalverlauf kann bei Gadomer 17 nicht zur Differenzierung beitragen, da er zumindest in unserem Messzeitraum kontinuierlich ansteigend ist. Hier müsste der Score modifiziert werden, um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

In Gefäßen reichert sich Gadomer 17 stärker an als Magnevist. Dies legt eine mögliche Anwendung in der MR-Angiographie nahe.

Diese Arbeit bestätigte die gute Verträglichkeit von Gadomer 17, die einzige Nebenwirkung, die eventuell mit der Gadomer 17-Gabe zusammenhängen könnte, waren Kopfschmerzen bei 3 Patientinnen.

Einschränkend bei allen Ergebnissen ist die geringe Fallzahl. Dennoch sind die Ergebnisse z. T. signifikant und deuten zumindest auf eine mögliche Erhöhung der Spezifität der MR-Mammographie mit Gadomer 17 hin. Die notwendige

lange Messdauer könnte die Anwendbarkeit von Gadomer 17 im klinischen Alltag allerdings einschränken.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1) Abolmaali ND, Hietschold V, Appold S, Ebert W, Vogl TJ (2002)  
Gadomer 17 enhanced 3D navigator-echo MR angiography of the pulmonary arteries in pigs.  
Eur Radiol 12, 692-697
- 2) Axel L (1984)  
Surface coil magnetic resonance imaging.  
J Comput Assisted Tomography 8, 381-384
- 3) Blick U (2000)  
Typische und ungewöhnliche Befunde in der MR-Mammographie.  
Fortschr Röntgenstr 172, 415-428
- 4) Boné B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B (1996)  
Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts.  
Acta Radiologica 37, 208-213
- 5) Bovée W, Getreuer K, Smidt J, Lindeman J (1978)  
Nuclear magnetic resonance and detection of human breast tumors.  
J Natl Cancer Inst 61, 53-55
- 6) Boné B, Kristoffersen-Wiberg M, Parrado C, Falkmer U, Aspelin P, Gad A (1998)  
Mechanism of contrast enhancement in breast lesions at MR imaging.  
Acta Radiologica 39, 494-500
- 7) Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, van Dijke K et al. (1997)  
Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media.  
JMRI 7, 68-74
- 8) Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N et al. (1997)  
Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis.  
J Comput Assisted Tomography 21, 421-430
- 9) Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N et al. (1996)  
Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis.  
Radiology 200, 639-649
- 10) Daldrup-Link HE, Shames DM, Wendland M, Muhler A, Gossmann A, Rosenau W, Brasch RC (2000)

Comparison of Gadomer-17 and gadopentetate dimeglumine for differentiation of benign from malignant breast tumors with MR imaging. *Acad Radiol* 7, 934-944

- 11) Daldrup HE, Shames DM, Wendland M, Okuhata Y, Link TM et al. (1998) Correlation of dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic tumor grade: comparison of macromolecular and small-molecular contrast-media. *AJR* 171, 941-949
- 12) Daldrup HE, Roberts TPL, Mühler A, Gossmann A et al. (1997) Makromolekulare Kontrastmittel für die MR-Mammographie. Ein neuer Ansatz für die Charakterisierung von Mammatumoren. *Radiologe* 37, 733-740
- 13) Damadian R (1971) Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171, 1151-1153
- 14) Dong Q, Hurst DR, Weinmann HJ, Chenevert TL, Londy FJ, Prince MR (1998) Magnetic resonance angiography with Gadomer-17. An animal study original investigation. *Invest Radiol* 33, 699-708
- 15) Dvorak HF, Nagy JA, Dvorak JT, Dvorak AM (1988) Identification and characterization of the blood vessels of solid tumors that are leaky to circulating macromolecules. *Am J Pathol* 133, 95-109
- 16) Fischer U (2000) *Lehratlas der Mammographie*  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 17) Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R, Vieweg I, Grabbe E (1993) Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Fortschr Röntgenstr* 158, 287-292
- 18) Folkman J (1992) The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 3, 65-71
- 19) Funke M, Fischer U, Grabbe E (1996) MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. *Akt Radiol* 6, 130-135
- 20) Goldsmith M, Koutcher JA, Damadian R (1978)

- NMR in cancer, XIII: application of the NMR malignancy index to human mammary tumours.  
Br J Cancer 38, 547-554
- 21) Harms SE (1998)  
Breast magnetic resonance imaging.  
Semin Ultrasound, CT, MR 19, 104-120
- 22) Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W (1989)  
MR imaging of the breast with Gd-DTPA: Use and limitations.  
Radiology 171, 95-103
- 23) Heywang SH, Fenzl G, Beck R, Hahn D, Eiermann W, Permanetter W, Lissner J (1986 a)  
Anwendung von Gd-DTPA bei der kernspintomographischen Untersuchung der Mamma:  
Fortschr Röntgenstr 145, 565-571
- 24) Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J (1986 b)  
MR imaging of the breast using Gadolinium-DTPA:  
J Comput Assisted Tomography 10, 199-204
- 25) Heywang SH, Fenzl G, Edmaier M, Eiermann W, Bassermann R, Krischke I (1985)  
Kernspintomographie in der Mammadiagnostik.  
Fortschr Röntgenstr 143, 207-212
- 26) Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler C (1997)  
Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions.  
European Journal of Radiology 24, 94-108
- 27) Heywang-Köbrunner SH, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WB (1994)  
Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetatedimeglumine.  
Radiology 191, 639-646
- 28) Heywang-Köbrunner SH (1994)  
Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast.  
Investigative Radiology 29, 94-104
- 29) Heywang-Köbrunner SH, Schiegel A, Beck R, Wendt T, Kellner W, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WB (1993)  
Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy.



- J Comput Assisted Tomography 17, 891-900
- 30) Hochmann MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA, White LN (1997)  
Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic-correlation.  
Radiology 204, 123-129
- 31) Hulka CA, Edmister WB, Smith BL, Tan L, Sgroi DC, Campbell T, Kopans BD, Weiskoff RM (1997)  
Dynamic echo-planar imaging of the breast: experience in diagnostic breast carcinoma and correlation with tumor angiogenesis.  
Radiology 205, 837-842
- 32) Jo BJ, Chung TS, Lee MS, Joo JY, Ebert W, Weinmann HJ, Chien D, Laub G (1999)  
Comparison of Gadomer 17 and Gd- DTPA in image quality of contrast-MR angiographies using flow phantom model.  
Yonsei Med J 40, 413-419
- 33) Kaiser WA (1996)  
MR-Mammographie - eine kritische Bestandsaufnahme.  
Fortschr Röntgenstr 165, 425-427
- 34) Kaiser WA (1993)  
MR-Mammographie.  
Radiologe 33, 292-299
- 35) Kaiser WA, Deimling M (1990)  
Eine neue Multischicht-Meßsequenz für die komplette dynamische MR-Untersuchung an größeren Organen: Anwendung an der Brust.  
Fortschr Röntgenstr 152, 577-582
- 36) Kaiser WA, Kess H (1989 a)  
Prototyp-Doppelspule für die Mamma-MR-Messung.  
Fortschr Röntgenstr 151, 103-105
- 37) Kaiser WA, Zeitler E (1989 b)  
MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations.  
Radiology 170, 681-686
- 38) Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, Mattern J, Junkermann H, Radeleff J, Magener A, Brix G, Delorme S, Zuna I, van Kaick G (1999)  
Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors.  
J Magn Reson Imaging 10, 260-266

- 39) Knopp MV, Hoffmann U, Brix G, Hawighorst H, Junkermann HJ, van Kaick G (1995)  
Schnelle MR - Kontrastmitteldynamik zur Charakterisierung von Tumoren.  
Radiologe 35, 964-972
- 40) Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH (2000 a)  
Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results.  
Radiology 215, 267-279
- 41) Kuhl CK (2000 b)  
MRI of breast tumors.  
Eur Radiol 10, 46-58
- 42) Kuhl CK, Schild HH (2000 c)  
Dynamic image interpretation of MRI of the breast.  
JMRI 12, 965-974
- 43) Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Giesecke J, Schild HH (1999)  
Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?  
Radiology 211, 101-110
- 44) Kuhl CK, Bielh HB, Giesecke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH (1997)  
Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency.  
Radiology 203, 137-144
- 45) Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Giesecke J, Schild HH (1995)  
Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen.  
RöFo 163, 219-224
- 46) Laubenberger T, Laubenberger J (1994)  
Technik der medizinischen Radiologie – Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz. Kapitel 12.  
Deutscher Ärzte-Verlag Köln
- 47) Li D, Zheng J, Weinmann HJ (2001)  
Contrast-enhanced MR imaging of coronary arteries: comparison of intra- and extravascular contrast agents in swine.  
Radiology 218, 670- 678

- 48) Lissner J, Fink U (1992)  
Radiologie I, Kapitel 4  
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
- 49) Mansfield P, Morris PG, Ordidge RJ, Pykett IL, Bangert V, Coupland RE (1980)  
Human whole body imaging and detection of breast tumors by NMR.  
Philos Trans R Soc Lond B 289, 503-510
- 50) Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM, Blamey RW (1979)  
Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR).  
Br J Radiol 52, 242-243
- 51) Misselwitz B, Scmitt-Willich H, Ebert W, Frenzel T, Weinmann HJ (2001)  
Pharmacokinetics of Gadomer-17, a new dendritic magnetic resonance contrast agent.  
MAGMA 12, 128-134
- 52) Müller-Schimpfle M, Noack F, Oettling G, Haug G, Kienzler D, Geppert M, Dietz K, Claussen CD (2000)  
Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma.  
RöFo 172, 894-900
- 53) Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Damman F, Claussen CD (1997 a)  
Do mammography, sonography and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography?  
AJR 168, 1323-1329
- 54) Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD (1997 b)  
Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast.  
Radiology 203, 145-149
- 55) Müller-Schimpfle M, Rieber A, Hirsch H, Stern W, Claussen CD (1995)  
Dynamische 3D- MR-Mammographie mit Hilfe einer schnellen Gradienten-Echo- Sequenz.  
Fortschr Röntgenstr 162, 11-17
- 56) Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin M, Taylor I (1997)  
Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging.  
AJR 169, 417-424
- 57) Oellinger H, Blohmer JU, Siewert C, Hadijuana J et al. (1998)

Der optimale Einsatz der MR-Mammographie (MRM) unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten.  
Zentralbl Chir 123, 42-46

- 58) Orel SG, Schnall MD (2001)  
MR imaging of the breast for detection, diagnosis, and staging of breast cancer.  
Radiology 220, 13-30
- 59) Orel SG (2000)  
MR imaging of the breast.  
Radiol Clin North Am 38, 899-913
- 60) Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochmann MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH, Rosato EF (1995)  
Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy.  
Radiology 196, 115-122
- 61) Pierce WB, Harms SE, Flaming DP, Griffey RH, Evans WP, Hagans JE (1991)  
Three-dimensional Gadolinium-enhanced MR imaging of the breast: pulse sequence with fat suppression and magnetization transfer contrast.  
Radiology 181, 757-763)
- 62) Rieber A, Tomczak R, Nüssle K, Brambs HJ (1997 a)  
Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma – Gegenwärtiger Stand I.  
Röntgenpraxis 50, 290-294
- 63) Rieber A, Tomczak R, Nüssle K, Brambs HJ (1997 b)  
Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma – Gegenwärtiger Stand II.  
Röntgenpraxis 50, 333-338
- 64) Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Adler S, Kreienberg S et al. (1997 c)  
Der unklare Mammabefund – Wert der negativen MR-Mammographie zum Tumorausschluß.  
RöFo 167, 392-398
- 65) Schering (2001)  
Investigator's brochure  
SH L 643 A
- 66) Schering  
Studie Nr. 14500  
Investigator's brochure
- 67) Schering  
Studie Nr. 303403

Investigator's brochure

- 68) Siegel, S (1956)  
Nonparametric statistics for the behavioral sciences  
McGraw-Hill Book Company, Inc.  
New York, Toronto, London
- 69) Stack JP, Redmond OM, Codd MB, Dervan PA, Ennis JT (1990)  
Breast disease: Tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles.  
Radiology 174, 491-494
- 70) Stelling CB, Wang PC, Lieber A, Mattingly SS, Griffen WO, Powell DE (1985)  
Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast.  
Work in progress.  
Radiology 154, 457-462
- 71) Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, Laheij RJ, Massuger L, van Die LE, Wobbes T, Barentsz JO (2001)  
Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer.  
J Natl Cancer Inst 93, 1095-1102
- 72) Tontsch P, Bauer M, Birmelin G, v.Landenberg E, Moeller T, Raible G (1997)  
Kontrastmittel in der MR-Mammographie.  
Akt Radiol 7, 86-92
- 73) Van Dijke CF, Brasch RC, Roberts TPL, Weidner N, Mathur A, Shames DM, Mann JS, Demsar F, Lang P, Schwickert HC (1996)  
Mammary carcinoma model: correlation of macromolecular contrast-enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density.  
Radiology 198, 813-818
- 74) Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G (1992)  
Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma.  
J Natl Cancer Inst 84, 1875-1887
- 75) Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin L, Schnall M (2001)  
MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma.  
AJR 176, 399-406
- 76) Wiener JI, Chako AC, Merten CW, et al. (1986)

Breast and axillary tissue MR imaging: correlations of signal intensities and relaxation times with pathologic findings.  
Radiology 160, 299-305

- 77) Wolfman NT, Moran R, Moran PR, Karstaedt N (1985)  
Simultaneous MR imaging of both breasts using a dedicated receiver coil.  
Radiology 155, 241-243

## 7. Anhang

### 7.1 Patienteninformation und Einverständniserklärung

**SCHERING**

Seite 1 von 10

**Studien-Nr. 304022**

#### **Patienteninformation und Einverständniserklärung**

Studien-Nr.:	304022
Datum/Version des Prüfplans:	06.04.2001 / Finale Version des Prüfplans
Datum/Version der Patienteninformation und des Formulars der Einverständniserklärung:	06.04.2001 / Finale Version der Patienteninformation der Universität Tübingen
Patienten-Nr.:	_____
Versicherungs-Nr.:	GERLING Konzern Allgemeine Versicherungs AG, 50597 Köln Versicherungs-Nr. 70-005201085-7
Hersteller der Prüfmedikation:	Schering AG Berlin

#### **Patienteninformation**

**zur Teilnahme an einer Klinischen Prüfung (Phase II)**

**zur Erprobung eines neuen Kontrastmittels (Gadomer 17)  
für die Magnetresonanztomographie der weiblichen Brust  
bei Patientinnen mit bekannten Brusttumoren**

**Prüfpräparat: SH L 643 A (Gadomer 17)**

Universität Tübingen  
Radiologische Universitätsklinik  
Hoppe-Seyler-Strasse 3  
72076 Tübingen

PD Dr. Markus Müller-Schimpfle  
Tel.: 07071-2982087

Sehr geehrte Patientin,

Zur weiteren Abklärung Ihres Krankheitsbildes ist es beabsichtigt, eine zusätzliche magnetresonanztomographische Untersuchung der Brust („MR-Mammographie“) durchzuführen. Wie Sie sicherlich schon von Ihrem behandelnden Arzt informiert wurden, ist die Magnetresonanztomographie ein modernes und gefahrloses Untersuchungsverfahren, bei dem ohne Röntgenstrahlen, mit Magnetfeldern Querschnittsbilder des menschlichen Körpers angefertigt werden.

## SCHERING

Seite 2 von 10

### Studien-Nr. 304022

Wenn in der Röntgen-Mammographie und/oder dem Ultraschall ein auffälliger Befund erhoben worden ist und eine Operation oder eine Biopsie (Gewebeentnahme) geplant ist, sollte in bestimmten Fällen zusätzlich eine MR-Mammographie mit Kontrastmittel als ein anderes diagnostisches Verfahren durchgeführt werden. Diese kann dazu verwendet werden, sicherer zwischen gut- und bösartigen Veränderungen zu unterscheiden. Darüber hinaus gibt die MR-Mammographie darüber Auskunft, ob nicht noch an anderen Stellen in derselben oder auch der anderen Brust weitere Tumore vorliegen, die mit der Röntgen-Mammographie und dem Ultraschall möglicherweise nicht zu sehen sind.

Die MR-Mammographie ist derzeit das diagnostisch sicherste Untersuchungsverfahren, um krankhafte Veränderungen der Brust zu entdecken. Aber auch mit der MR-Mammographie kann nicht in allen Fällen sicher entschieden werden, ob eine Veränderung gutartig (also harmlos) oder bösartig (also unbedingt operationspflichtig) ist.

Die Schering AG hat ein neues Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie entwickelt, das insbesondere die Diagnostik von Tumoren verbessern soll.

Das neue Kontrastmittel verbleibt fast vollständig in der Blutbahn und breitet sich normalerweise, bei gesunden Blutgefäßen, nicht in das umgebende Gewebe aus. Gefäße eines bösartigen Tumors sind für das Kontrastmittel durchgängig, da sie größere Poren haben als gesunde Gefäße. In diesen Fällen kann also das Kontrastmittel in das umgebende Gewebe eindringen, was auf den Bildern der Magnetresonanztomographie deutlich zu erkennen ist. Wir erwarten hierdurch eine bessere Unterscheidung von gut- und bösartigen Veränderungen. Damit könnten zukünftig unnötige Operationen aufgrund gutartiger Veränderungen noch besser als bisher vermieden werden.

Das Kontrastmittel wird in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden und verläßt den Körper mit dem Urin.

Das Kontrastmittel befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung und ist daher in Deutschland noch nicht zugelassen und nicht im Handel erhältlich. Bisher wurde das Kontrastmittel im Tierversuch und an freiwilligen Testpersonen erprobt. Es wurde entsprechend den gesetzlichen Vorschriften und in Dosierungen, die für die Anwendungen der Magnetresonanztomographie zutreffen, an insgesamt 42 Freiwilligen in Deutschland geprüft. Von diesen Freiwilligen erhielten 30 Personen eine Dosis (Menge an Kontrastmittel), die kleiner war als die in dieser klinischen Prüfung vorgesehene Dosis, 6 Personen erhielten die gleiche Menge und 6 Personen die doppelte Menge an Kontrast-



## SCHERING

Seite 3 von 10

### Studien-Nr. 304022

mittel. Das Kontrastmittel wurde von den Freiwilligen in dieser Prüfung gut vertragen. Hierbei zeigten sich keinerlei schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen. In Einzelfällen traten nach der Injektion (Verabreichung in die Vene) des Kontrastmittels Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindelgefühl, Übelkeit, metallischer Geschmack und Durchfall auf. Die Symptome waren vorwiegend von kurzer Dauer und gering ausgeprägt. Bei den Freiwilligen wurden keine wesentlichen Veränderungen bei Blutdruck, Puls, EKG und Lungenfunktion beobachtet. Auch die Laborwerte zeigten keine wesentlichen Veränderungen, außer einer leichten und nur kurzfristigen Verschlechterung einzelner Werte der Blutgerinnung, ohne daß es einen Hinweis auf eine gesundheitliche Beeinträchtigung gab.

In äußerst seltenen Fällen können nach der intravenösen Gabe (über die Vene) dieses neuen Kontrastmittels allergische Reaktionen bis hin zu lebensbedrohlichen Schocksituationen auftreten. Diese seltenen (schwerwiegenden) Nebenwirkungen der Substanz können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden, sie sind aber nach unserem Wissen bei diesem neuen Kontrastmittel nicht häufiger als bei den meisten anderen Kontrastmitteln, die im Handel erhältlich sind. Im Falle eines schwerwiegenden unerwarteten Ereignisses wird Ihre Untersuchung sofort abgebrochen. Ihr behandelnder Arzt ist jedoch auch auf diese seltenen Ereignisse gut vorbereitet, um gegebenenfalls alle notwendigen Maßnahmen zu ergreifen.

Sollte Ihnen eine Unverträglichkeit oder Allergie gegen intravenös verabreichte Kontrastmittel bekannt sein, teilen Sie dies bitte dem untersuchenden Arzt mit.

Insgesamt erwarten wir, daß die Prüfsubstanz die Diagnostik Ihrer Erkrankung verbessert und hinsichtlich ihrer Verträglichkeit keinerlei Nachteile gegenüber einem vergleichbaren, bereits handelsüblichen Präparat aufweist.

Die Darstellung ihres Brusttumors mittels verschiedener MR-Bilder unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Kontrastmitteln liefert zusätzliche Informationen über den Tumor, welche eine gute Vorbereitung für die später erfolgende Gewebeentnahme darstellen.

# SCHERING

Seite 4 von 10

Studien-Nr. 304022

## Untersuchungsablauf

Das spezielle Ziel dieser Studie ist der Vergleich des diagnostischen Ergebnisses durch Bilder der Magnetresonanztomographie (MR-Bilder) nach Gabe des neuen Kontrastmittels Gadomer 17 (Aufnahmen im Rahmen dieser klinischen Prüfung) mit den MR-Bildern nach Gabe eines bereits auf dem Markt befindlichen MR-Kontrastmittels (übliche Standard-Diagnostik bei Patienten mit Brusttumor), das seit vielen Jahren für die MR-mammographische Diagnostik eingesetzt wird. Außerdem werden die MR-Bilder nach Gabe von Gadomer 17 mit den Befunden (Biopsie/Histologie) verglichen, die im Rahmen der bei Ihnen vorgesehenen, routinemäßigen Abklärung des Brusttumors erhoben werden. Insgesamt werden etwa 100 Patientinnen mit Brusttumoren in diese Studie eingeschlossen. Es wird erwartet, daß mit Hilfe des neuen Kontrastmittels die Befundgenauigkeit erhöht wird. Dadurch wäre in Zukunft eine sicherere Diagnosestellung möglich, das heißt, daß besser zwischen gut- und bösartigen Tumoren unterschieden werden kann und damit weniger Frauen unnötig operiert oder biopsiert werden.

Die Menge des zu verabreichenden Kontrastmittels richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt z. B. 12 ml bei 60 kg bzw. 16 ml bei 80 kg Körpergewicht. Das Kontrastmittel wird Ihnen in einer Einmalanwendung in die Armvene gespritzt. Nebenwirkungen der Verabreichung einer Substanz in die Vene können sein: Schmerzen, Rötung, Bluterguß, Schwellung und Infektion an der Einspritzstelle. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls sie diesbezügliche irgendwelche Veränderungen bemerken.

Die Untersuchungszeit nach Kontrastmittelgabe wird etwa 30 Minuten betragen.

Darüber hinaus ist es im Rahmen dieser klinischen Prüfung notwendig, körperliche Untersuchungen, Puls- und Blutdruckmessungen, Herzrhythmusmessungen und Bestimmung von Blutwerten vor und nach der Untersuchung durchzuführen. Diese Untersuchungen dienen zum einen Ihrer eigenen Sicherheit während der Untersuchung; zum anderen soll dadurch belegt werden, daß – wie bei den bisherigen Untersuchungen an Freiwilligen – das neue Kontrastmittel tatsächlich keinerlei Nebenwirkungen auf Ihre Körperfunktionen hat.

Nach der Untersuchung werden Sie sicherheitshalber noch für 24 Stunden ärztlich überwacht, um jedwedes Risiko durch möglicherweise verspätet eintretende allergische Reaktionen sicher ausschließen zu können.

# SCHERING

Seite 5 von 10

Studien-Nr. 304022

Folgende Untersuchungen werden durchgeführt:

## **Blutentnahmen (3 x 15 ml)**

Unmittelbar vor der Kontrastmittelgabe sowie 1 bis 3 Stunden und 24 Stunden nach der Kontrastmittelgabe werden Ihnen jeweils 15 ml Blut abgenommen. Hieraus werden die Blutzellen, die Blutgerinnung sowie die nicht festen Blutbestandteile bestimmt. **Puls- und Blutdruckmessungen**

Messungen von Puls und Blutdruck werden im Rahmen einer medizinischen Voruntersuchung sowie unmittelbar vor der Kontrastmittelgabe, nach Beendigung der MR-Mammographie sowie 1 bis 3 Stunden und 24 Stunden nach der Untersuchung durchgeführt.

## **Körperliche Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung erfolgt im Rahmen der medizinischen Voruntersuchung sowie 1 bis 3 Stunden und 24 Stunden nach der Kontrastmittelgabe.

## **Herzrhythmus-Überwachung**

Diese wird während der gesamten Dauer der MR-Mammographie durchgeführt.

# SCHERING

Seite 6 von 10

Studien-Nr. 304022

## Ihre Rechte und Pflichten

**Die Teilnahme an dieser Prüfung ist freiwillig. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Prüfung kann von Ihnen jederzeit auch ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden (§ 40 des deutschen Arzneimittelgesetzes [AMG]). Nachteile entstehen Ihnen hieraus nicht. Sie verpflichten sich, den Gebrauch von Medikamenten und Drogen (einschließlich Alkohol) und den Ihnen bekannten Gesundheitszustand offenzulegen.**

**Eine finanzielle Vergütung erfolgt nicht.**

Während der Zeit der klinischen Prüfung ist der behandelnde Arzt verpflichtet, Ihnen offen alle Fragen zu beantworten.

Sie sind als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung entsprechend den gesetzlich Bestimmungen gegen etwaige im Zusammenhang mit der Prüfung auftretende Gesundheitsschädigungen versichert. Davon ausgeschlossen sind allerdings Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Krankheiten, die auch dann eingetreten wären, wenn Sie nicht an der Prüfung teilgenommen hätten.

Der Name der Versicherungsgesellschaft lautet GERLING Konzern Allgemeine Versicherungs-AG, 50597 Köln. Die Nummer der Versicherungspolice für Patienten in der Bundesrepublik Deutschland ist 70-005201085-7.

Der Umfang der Versicherung entspricht § 40 Abs. 3 Satz 2 AMG (Gesetzestext: "*Ihr Umfang muß in angemessenem Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit mindestens DM 1.000.000,- betragen.*").

Sie gefährden Ihren Versicherungsschutz, wenn Sie sich während der Dauer einer klinischen Prüfung (das heißt, für die der Gadomer 17-Injektion folgenden 24 Stunden) einer anderen medizinischen Behandlung (Notfälle ausgenommen) ohne Zustimmung des Leiters der klinischen Prüfung oder des Prüfarztes unterziehen oder eine Gesundheitsschädigung, die als Folge einer klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, nicht unverzüglich anzeigen. Diese Regelung ist eine Vorsichtsmaßnahme, die Ihrem persönlichen Schutz dient, da nicht bekannt ist, ob die hier verwendete Substanz (Gadomer 17) zum Beispiel mit Narkosemitteln o. ä. verträglich ist. Spätestens nach Ablauf von 24 Stunden haben Sie das gesamte Kontrastmittel über die Nieren in den Urin ausgeschieden, so daß dann keine Wechselwirkungen irgendwelcher Art auftreten können.

**SCHERING**

Seite 7 von 10

**Studien-Nr. 304022**

Die Versicherungsbestimmungen sehen vor, daß eine Gesundheitsschädigung dem Versicherer anzuzeigen ist. In diesem Fall genügt es, wenn Sie Ihre Anzeige an die Schering Versicherungs-Vermittlungs GmbH, Gerichtsstraße 27, 13347 Berlin, richten, die für die Weiterleitung an die Versicherungsgesellschaft sorgen wird.

Sollten Sie sich direkt an die Versicherungsgesellschaft wenden wollen, steht Ihnen folgender Ansprechpartner zur Verfügung:

Allgemeine Versicherungs AG  
Herr Assessor Mack  
Leiter der Abteilung Haftpflicht- und Schadensfälle  
Postfach 10 15 44  
50597 Köln  
Tel.: (0221) 1441  
Fax: (0221) 1441-3319

Sie können die Anzeige aber auch dem Prüfarzt oder dem Leiter der Klinischen Prüfung erstatten, da diese auch zur Weitergabe verpflichtet sind.

**a) Leiter der Klinischen Prüfung Dr. med. T. Balzer, Schering AG**  
**Klinische Entwicklung Diagnostika II**  
Müllerstraße 170-178  
13342 Berlin  
Tel.: (030) 468- 17732  
Fax: (030) 468- 16713

**b) Prüfer der Klinik**  
PD Dr. Markus Müller-Schimpfle  
Radiologische Univesitätsklinik  
Hoppe-Seyler-Strasse 3  
72076 Tübingen  
Tel 07071-2982087

**SCHERING**

Seite 8 von 10

**Studien-Nr. 304022**

Ihre im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten werden nach Anonymisierung elektronisch gespeichert und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung verarbeitet. Von der Schering AG beauftragte Personen und Vertreter der Ethikkommission sowie der zuständigen in- und ausländischen Behörden wird gemäß Ihrer zu unterschreibenden Einverständniserklärung gestattet, zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung Einblick in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten zu nehmen. Eine Weitergabe dieser Daten erfolgt - neben den gesetzlich geregelten Fällen der Weitergabe von Krankheitsdaten - nur zu Zwecken der Prüfung und nur in anonymisierter Form. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden beachtet.

Sie werden rechtzeitig informiert, falls sich zusätzliche Informationen ergeben sollten, die für Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Prüfung relevant sein könnten.







## 7.2 Dosage- Chart

Dosage Chart

Body Weight (kg)	ml (100 $\mu$ mol/kg BW Gadomer 17)	ml (dose rounded up to 0.5 ml)
40	8.0	8.0
41	8.2	8.0
42	8.4	8.5
43	8.6	8.5
44	8.8	9.0
45	9.0	9.0
46	9.2	9.0
47	9.4	9.5
48	9.6	9.5
49	9.8	10.0
50	10.0	10.0
51	10.2	10.0
52	10.4	10.5
53	10.6	10.5
54	10.8	11.0
55	11.0	11.0
56	11.2	11.0
57	11.4	11.5
58	11.6	11.5
59	11.8	12.0
60	12.0	12.0
61	12.2	12.0
62	12.4	12.5
63	12.6	12.5
64	12.8	13.0
65	13.0	13.0
66	13.2	13.0
67	13.4	13.5
68	13.6	13.5
69	13.8	14.0
70	14.0	14.0
71	14.2	14.0
72	14.4	14.5
73	14.6	14.5
74	14.8	15.0
75	15.0	15.0
76	15.2	15.0
77	15.4	15.5
78	15.6	15.5
79	15.8	16.0
80	16.0	16.0

Body Weight (kg)	ml (100 $\mu$ mol/kg BW Gadomer 17)	ml (dose rounded up to 0.5 ml)
81	16.2	16.0
82	16.4	16.5
83	16.6	16.5
84	16.8	17.0
85	17.0	17.0
86	17.2	17.0
87	17.4	17.5
88	17.6	17.5
89	17.8	18.0
90	18.0	18.0
91	18.2	18.0
92	18.4	18.5
93	18.6	18.5
94	18.8	19.0
95	19.0	19.0
96	19.2	19.0
97	19.4	19.5
98	19.6	19.5
99	19.8	20.0
100	20.0	20.0
101	20.2	20.0
102	20.4	20.5
103	20.6	20.5
104	20.8	21.0
105	21.0	21.0
106	21.2	21.0
107	21.4	21.5
108	21.6	21.5
109	21.8	22.0
110	22.0	22.0
111	22.2	22.0
112	22.4	22.5
113	22.6	22.5
114	22.8	23.0
115	23.0	23.0
116	23.2	23.0
117	23.4	23.5
118	23.6	23.5
119	23.8	24.0
120	24.0	24.0

The dose should be rounded to 0.5 mL.

## Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. D. Claussen, Direktor der Abteilung für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Tübingen, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte.

Bei Herrn Prof. Dr. med. M. Müller-Schimpfle, Chefarzt des Radiologischen Zentralinstitutes der Städtischen Kliniken in Frankfurt am Main-Höchst, bedanke ich mich sehr herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie seine Unterstützung und Geduld.

Dr. med. Corinna Gorriz möchte ich für die Betreuung danken.

Ebenfalls einen herzlichen Dank an Dr. med. Annika Wersebe und Dr. med. Katja Siegmann, die mir bei vielen Fragen weiterhalfen.

Den Mitarbeitern der Frauenklinik Tübingen sowie den MTAs der Radiologie Tübingen danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Lehmann, der mir bei statistischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bei Annette Rosendahl bedanke ich mich für die Hilfe bei der Formatierung, bei Martin Seidel für ein paar Tips in Chemie.

Mein herzlicher Dank gilt besonders auch den Patientinnen, die trotz ihrer schwierigen Lebenssituation an dieser Studie teilgenommen haben.

## Lebenslauf

Von Charlotte Christiane Brigitte Haack

24.04.1978	geboren in Göttingen als Tochter von Jutta Haack, Kunsthistorikerin, und Prof. Dr. Udo Haack, Geochemiker
06/1997	Abitur am Felix-Klein-Gymnasium in Göttingen
09/1997	Beginn des Medizinstudiums an der Georg-August-Universität Göttingen
09/1999	Ärztliche Vorprüfung
03/2000	Beginn des Klinischen Studienabschnittes an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
04/2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002-06/2003	Studienaufenthalt an der Université Victor Segalen in Bordeaux, Frankreich
04/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2004-03/2005	Praktisches Jahr
12.05.2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2005-03/2006	Assistenzärztin im kardiologischen Rehabilitationszentrum Seewis, Schweiz
Seit 06/2006	Assistenzärztin auf der Abteilung Innere Medizin im Spital Thusis, Schweiz

Chur, 26. November 2006