

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heindel -

**Diagnostische Wertigkeit des
1 molaren Kontrastmittels Gadovist[®] für die
kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA)
bei Stenosen der Beckenarterien im Vergleich zum
Goldstandard i.a.-DSA**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Kniesel, Olaf

aus Rheda-Wiedenbrück

2005

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Tombach

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Reimer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heindel -
Referent : Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Tombach
Koreferent : Prof. Dr. med. Peter Reimer

Zusammenfassung

Diagnostische Wertigkeit des 1 molaren Kontrastmittels Gadovist® für die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA) bei Stenosen der Beckenarterien im Vergleich zum Goldstandard i.a.-DSA

Kniesel, Olaf

Im Rahmen einer intraindividuellen Vergleichsstudie wurde die CE-MRA mit dem 1 M Kontrastmittel Gadovist® im Vergleich zur CE-MRA mit 0,5 M Magnevist® und zur i.a.-DSA zur Diagnostik von Stenosen der aortoiliakalen Arterien bei 14 Patienten mit PAVK evaluiert.

Die CE-MRA an einem 1,5 T Magnetom Vision® (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit dem 1 M Gadovist® wurde randomisiert in drei Dosierungen (0,05 mmol/kg KG, 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG) unter Verwendung einer Oberflächenspule (body-phased-array Spule) durchgeführt. Zum Vergleich wurde ein etabliertes CE-MRA Protokoll mit 0,5 M Magnevist® (Dosierung 0,1 mmol/kg KG) unter Verwendung einer Körper-Spule eingesetzt. Die vergleichende quantitative Analyse der CE-MRA-Protokolle erfolgte durch die Berechnung des intravaskulären Enhancements in fünf Gefäßsegmenten. Die qualitative Analyse im Vergleich zur i.a.-DSA erfolgte durch drei Reader mittels verblindeter Einschätzung des Stenosegrades in sechs Gefäßsegmenten.

Zusammenfassend zeigte die CE-MRA mit 1 M Gadovist® in den beiden höchsten untersuchten Dosierungen ein signifikant höheres Enhancement (146% und 134%) und in der niedrigsten untersuchten Dosierung ein signifikant niedrigeres Enhancement (78%) im Vergleich zum 0,5 M Magnevist® ($p < 0,05$). Mit steigender Dosierung des Gadovist® von 0,05 mmol/kg KG auf 0,15 mmol/kg KG nahm das Enhancement signifikant zu (170%, $p < 0,05$), eine weitere Dosissteigerung auf 0,25 mmol/kg KG steigerte das Enhancement nicht signifikant (110%, $p > 0,05$). Die Übereinstimmung zur i.a.-DSA für die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist® war akzeptabel ($\kappa = 0,58$), für die CE-MRA mit 1 M Gadovist® in den Dosierungen von 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG gut ($\kappa = 0,69$). Die Sensitivität für Stenosen der CE-MRA mit 1 M Gadovist® war je nach Dosierung mit 88,9% – 100% höher als bei der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist® (80%).

Die CE-MRA mit 1 M Gadovist® in den Dosierungen 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG zeigte in Kombination mit einer body-phased-array Spule eine hohe diagnostische Präzision im Vergleich zur i.a.-DSA. Als niedrigste effektive Dosierung des 1 M Gadovist® wurde 0,15 mmol/kg KG ermittelt.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielsetzung	5
3	Material und Methodik	6
3.1	Studiendesign.....	6
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	6
3.2	Patienten.....	6
3.3	I.a.-DSA.....	7
3.4	CE-MRA.....	7
3.4.1	Untersuchungsablauf.....	7
3.4.1.1	Bolustiming.....	8
3.4.1.2	CE-MRA mit 0,5 M Magnevist®.....	10
3.4.1.3	CE-MRA mit 1 M Gadovist®.....	10
3.5	Datenauswertung.....	11
3.5.1	Quantitative Analyse - Enhancement.....	11
3.5.2	Qualitative Analyse - Klinische Befunde.....	12
3.5.2.1	Korrelation von i.a.-DSA und CE-MRA.....	12
4	Ergebnisse	14
4.1	Quantitative Analyse.....	14
4.2	Qualitative Analyse.....	17
4.2.1	Korrelation von i.a.-DSA und CE-MRA.....	21
5	Diskussion	26
5.1	Quantitative Analyse.....	26
5.2	Qualitative Analyse.....	29
5.3	Limitationen.....	31
5.4	Schlussfolgerung.....	32

6	Literaturverzeichnis	33
7	Danksagung	41
8	Lebenslauf	42
9	Erklärung	43
10	Anhang	I
10.1	Datenblatt Enhancement	I
10.2	Befundbogen Stenosegraduierungen	II
10.3	Kontingenztafeln - klinischen Befunde	II
10.3.1	I.a.-DSA und 1 M Gadovist [®]	II
10.3.1.1	Gadovist [®] 0,05 mmol/kg KG	II
10.3.1.2	Gadovist [®] 0,15 mmol/kg KG	IV
10.3.1.3	Gadovist [®] 0,25 mmol/kg KG	V
10.3.2	I.a.-DSA und 0,5 M Magnevist [®]	VI
10.4	Kontrastmitteldaten	VII

1

Einleitung

Diagnostik und Therapie der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit haben durch den demographischen Wandel mit einer relativen Zunahme älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung in westlichen Wohlstandsgesellschaften zunehmend an Bedeutung in der Medizin gewonnen [15,60]. Im Zusammenhang mit weiteren Grunderkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinaemie und Hypercholesterinaemie, sowie Nikotinabusus, Bewegungsmangel und Übergewicht ist ferner eine erhebliche Koinzidenz von asymptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und anderen kardiovaskulären Ereignissen, z.B. cerebralem Insult und Myokardinfarkt, beschrieben [14,30]. Die chronische arterielle Verschlusskrankheit findet sich latent oder manifest bei über 13% der männlichen Gesamtbevölkerung. Die Praevalenz beträgt im 5. Lebensjahrzehnt 1-2% und im 6. Lebensjahrzehnt über 5%. Bis zu 35% der Patienten weisen eine PAVK vom Beckentyp auf, die die infrarenale Aorta und die Beckenarterien umfasst [31]. Im Hinblick auf eine zunehmend verbesserte Therapie der PAVK durch pharmakologische, interventionell-radiologische und chirurgische Verfahren spielt die Früherkennung eine wichtige Rolle [8,41,49]. Von entscheidender Bedeutung für eine adäquate Therapie ist eine kostengünstige, nicht-invasive und komplikationsarme Screeningmethode.

Bisheriger Goldstandard der radiologischen Diagnostik von Gefäßerkrankungen der Bauch- und Beckenetape ist die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (i.a.-DSA) [23]. Die intraarterielle Kontrastmittel-Applikation über einen typischerweise transfemorale eingeführten Angiographiekatheter erlaubt eine selektive, kontrastierende Gefäßdarstellung. Durch digitale Bildverarbeitung und rechnergestützte Leermaskensubtraktion vom Kontrastmittelfüllungsbild erfolgt eine Elimination überlagernder Hintergrundstrukturen mit einem erheblichen Gewinn an Helligkeit, Kontrast und Bildqualität gegenüber der konventionellen Angiographie. Die i.a.-DSA wird diagnostisch und therapeutisch bei vasookklusiven Erkrankungen, renovaskulärer Hypertonie, zum praeoperativen Gefäß-Mapping und zur arteriellen Embolisation (gastrointestinale Blutungen, Tumortherapie) eingesetzt [17,37]. Wegen der Invasivität,

der Strahlenexposition von Arzt und Patient und hoher Kosten im Rahmen der üblicherweise notwendigen Hospitalisierung des Patienten ist die i.a.-DSA allerdings nicht als Screeningmethode einsetzbar. Ferner sind mögliche Komplikationen aus der i.a.-Applikation eines iodhaltigen Kontrastmittels mit nephrotoxischer und anaphylaktoider Potenz sowie aus der arteriellen Punktion und Kathetermanipulation selber zu berücksichtigen. Der Schweregrad von Komplikationen kann bis zum bleibenden nephrologischen und neurologischen Defizit und zum Tod des Patienten reichen [32,35,63]. Die Ergebnisse der i.a.-DSA sind ebenso wie mögliche Komplikationen abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der vorhandenen Technik [20,28,62]. Möglichkeiten einer dreidimensionalen Bildverarbeitung fehlen.

Technische Weiterentwicklungen im Bereich der bildgebenden Verfahren haben das diagnostische Vorgehen bei Gefäßerkrankungen revolutioniert [50]. Alternative, nicht-invasive oder minimal-invasive diagnostische Verfahren wie die farbkodierte Duplex-Sonographie, CT-Angiographie (CTA) und Magnetresonanztangiographie (MRA) konkurrieren mit der i.a.-DSA [33,53]. Als alternatives diagnostisches Verfahren kommt der nicht-invasiven MRA entscheidende Bedeutung zu. Im Gegensatz zur i.a.-DSA entfällt das arterielle Punktionstrauma, die Belastung mit ionisierender Strahlung und die Applikation von iodhaltigen, potentiell nephrotoxischen Kontrastmitteln [5,45].

Die Gefäßdarstellung mittels MRA wird seit etwa 1988 klinisch eingesetzt [77]. Das Prinzip der initial eingeführten Techniken beruht auf der Darstellung von fließendem Blut als intrinsischem Kontrastmittel, so dass durch digitale Nachbearbeitung der Gefäßinhalt getrennt von seiner Umgebung dargestellt werden kann [10]. Hier sind die Time-of-Flight-Magnetresonanztangiographie (TOF-MRA), die auf dem Einstrom ungesättigter Spins in das abgesättigte Bildvolumen basiert, und die Phasenkontrast-MRA (PC-MRA), die auf der Schaltung zusätzlicher Phasenkodiergradienten beruht, zu nennen [51,76]. Beide Methoden haben sich für die Darstellung der cerebralen Gefäße bis heute klinisch etabliert, für die Darstellung der thorakalen, abdominalen und peripheren Gefäße sind sie weniger geeignet. Die Artefaktanfälligkeit für pulsatilen Blutfluss, Peristaltik und Atembewegungen bei Messzeiten bis zu 20 min für eine adäquate Auflösung schränken die Bildqualität und die klinische Verwendung für extrakranielle Indikationen ein. Da beide Techniken nicht die Füllung des Gefäßlumens, sondern die Flussphänomene bewegter Spins abbilden, können Sättigungseffekte und

Dephasierungen, Schichteintritts- und Spinphasenphänomene bei turbulentem, langsamem oder retrogradem Blutfluss zu Fehleinschätzungen des Stenosegrades führen. [11,16,43,73]. Trotz verschiedener Optimierungen konnten die nicht-contrastmittelverstärkten MR-Techniken den Goldstandard i.a.-DSA im klinischen Alltag nicht ersetzen.

Die von Prince et al. 1994 erstmals beschriebene, contrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (CE-MRA) bietet im Vergleich zur PC- und TOF-MRA den entscheidenden Vorteil, dass die Darstellung des Gefäßlumens nicht mehr flussabhängig ist, sondern allein auf der intravaskulären Signalintensitätssteigerung durch ein gadoliniumhaltiges T1-Kontrastmittel, das die Relaxation von Protonen beeinflusst, beruht [25,44,48,66]. Laminarer, turbulenter und pulsatiler Blutfluss kann unabhängig von der Bilderstellungsebene und Flussgeschwindigkeit abgebildet werden. Ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) erlaubt in kurzer Zeit die Akquisition hochaufgelöster MR-Bilder in einem großen Abbildungsfeld (FOV). Durch Koordination der i.v. Bolusapplikation eines Kontrastmittels mit einer ultraschnellen T1-gewichteten 3D-Gradientenecho-Sequenz kann selektiv die erste Passage („first-pass“) des zu untersuchenden arteriellen Systems ohne venöse Überlagerung während einer Apnoephase MR-tomographisch dokumentiert werden [36,47]. Eine rechnergestützte Nachbearbeitung der Bildinformationen erlaubt die Darstellung des untersuchten Gefäßsystems in dreidimensionaler Ansicht als sogenannte „Maximum Intensity Projection“ (MIP) zusätzlich zu den zweidimensionalen Schnittbildern des Originaldatensatzes [61].

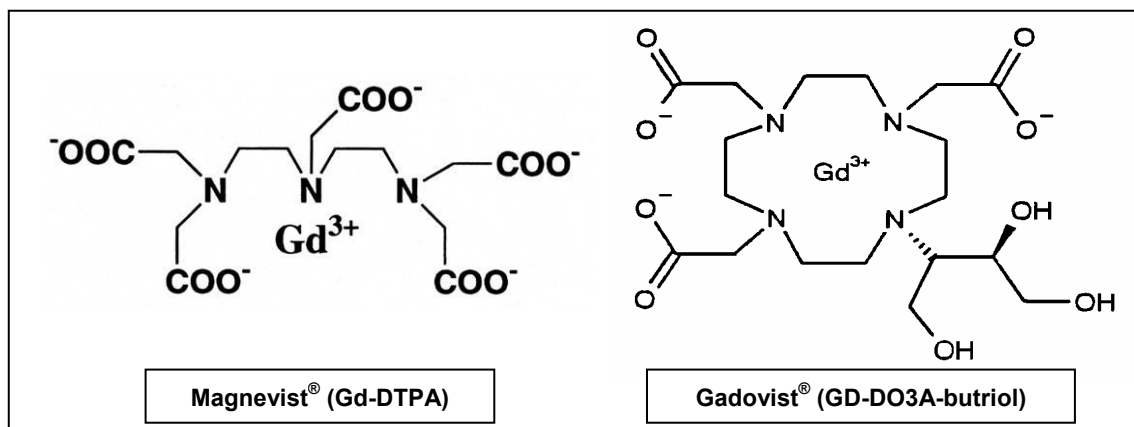
Das gadoliniumhaltige MR-Kontrastmittel Magnevist[®] (Gd-DTPA, Gadopentetatdimeglumin, Schering AG, Berlin, Deutschland) wurde als erstes Kontrastmittel im Jahr 1988 zugelassen. Magnevist[®] zählt zu den hydrophilen, linearen Gd-Komplexen, die nach i.v. Injektion eine schnelle Verteilung im Extrazellulärraum aufweisen. Die Elimination erfolgt renal als unveränderte Substanz mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 90 min, weniger als 1% werden extrarenal eliminiert. Die Rate an unerwünschten Wirkungen beträgt ca. 1-2%, wobei milde, vollständig reversible Nebenwirkungen im Vordergrund stehen. Die Dosierung beträgt typischerweise 0,1 mmol/kg KG, bei bestimmten Fragestellungen können auch Applikationen bis zu einer maximal

zugelassenen Dosierung von 0,3 mmol/kg KG zur Erhöhung der diagnostischen Aussagefähigkeit genutzt werden [13,58].

Gadovist[®] (Gd-DO3A-butriol, Gadobutrol, Schering AG, Berlin, Deutschland) ist eine wässrige Lösung eines elektrisch neutralen, makrozyklischen Gadolinium-Komplexes mit einer Konzentration von 1 mol/l. Im Vergleich zu 0,5 M Magnevist[®] ist die Osmolalität der 1 molaren Lösung niedriger und die T1-Relaxation im Plasma (37°C, 1,5 T) höher (vgl. Tabelle 10.17) [64,75]. Das pharmakokinetische Profil ähnelt dem des Magnevist[®] [3,64,69-71]. Im Juni 2001 erfolgte in Deutschland die Markteinführung von Gadovist[®] für die kontrastmittelverstärkte MRT des ZNS. Die empfohlene Dosierung beim Erwachsenen beträgt 0,1 mmol/kg KG als Bolusinjektion, die maximal zugelassene Dosis 0,3 mmol/kg KG. Seit November 2003 ist Gadovist[®] für die CE-MRA zugelassen. Magnevist[®] und Gadovist[®] weisen ein breites Anwendungsspektrum, ein gutes Verträglichkeitsprofil und eine im Vergleich zu nicht-ionischen Röntgenkontrastmitteln bessere Verträglichkeit auf.[3,13,42,58,64,69-71].

Das 1 M Gadovist[®] ermöglicht die Applikation eines kompakteren Bolus bei vergleichbarer Dosierung und führt zu einem schärferen intravasalen Bolusprofil [68,72]. Zur MR-tomographischen Darstellung der Hirnperfusion konnte für das 1 M Gadovist[®] im Vergleich zur 0,5 M Formulierung eine signifikant geringere Bolusbreite, ein höheres Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) und eine höhere Qualität der Parameterbilder nachgewiesen werden [4,64,68]. Eine aktuelle Studie mit 1 M Gadovist[®] zeigt für die CE-MRA der Beckenetape eine sehr hohe Übereinstimmung zur i.a.-DSA, ein hohes SNR und eine sehr gute Bildqualität, die insbesondere eine gute Visualisierung kleiner Gefäße erlaubt [19].

Abbildung 1.1: Strukturformeln von Magnevist[®] und Gadovist[®]



2

Zielsetzung

Im Rahmen einer intraindividuellen Vergleichsstudie soll die kontrastmittelverstärkte MRA (CE-MRA) mit dem 1 M Kontrastmittel Gadovist[®] im Vergleich zur CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] und zum Goldstandard i.a.-DSA zur Diagnostik von Stenosen der infrarenalen Bauchaorta und der iliakalen Arterien evaluiert werden.

Die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] soll randomisiert in drei Dosierungen (0,05 mmol/kg KG, 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG) unter Verwendung einer Oberflächenspule (body-phased-array Spule) erfolgen [55]. Zum Vergleich soll ein etabliertes CE-MRA Protokoll mit 0,5 M Magnevist[®] (Dosierung 0,1 mmol/kg KG) unter Verwendung einer Körper-Spule eingesetzt werden. Sowohl die höhere Konzentration des 1 M Kontrastmittels als auch die body-phased-array Spule, die im Gegensatz zur Körper-Spule ein höheres SNR erzeugt [54], sollen eine optimierte Darstellung des arteriellen Gefäßsystems ermöglichen.

Eine vergleichende quantitative Analyse soll durch die Messung der intravaskulären Signalintensität und die Berechnung der Signalintensitätszunahme (Enhancement) in fünf Gefäßabschnitten erfolgen. Die statistische Analyse soll neben der deskriptiven Statistik eine Signifikanzprüfung anhand des Student's t-Tests umfassen.

Die qualitative Analyse soll im Vergleich zu den Befunden des Goldstandards i.a.-DSA erfolgen, die zuvor durch zwei erfahrene Fachärzte für diagnostische Radiologie im Konsensus erhoben wurden. Nach der Auswertung der CE-MRA durch drei MR-erfahrene Fachärzte für diagnostische Radiologie (Reader A, B, C) soll der Stellenwert und die diagnostische Aussagefähigkeit im Vergleich zum Goldstandard i.a.-DSA mittels verblindeter Einschätzung des Stenosegrades in sechs Gefäßabschnitten ermittelt werden. Die statistische Analyse soll anhand von Kontingenztafeln erfolgen.

3

Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe am Universitätsklinikum Münster mit ihrem Votum vom 04.09.1997 genehmigt. Die Untersuchungen bei insgesamt 14 Patienten erfolgten im Zeitraum von Februar 1998 bis Dezember 1998 im Institut für Klinische Radiologie.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden in der i.a.-DSA nachgewiesene Stenosen oder Verschlüsse im Bereich der infrarenalen Bauchaorta oder Beckenarterien in einem Zeitraum von vier Wochen bis 24 h vor der geplanten CE-MRA definiert. Bei bekannter Stenose und geplanter Intervention mit der i.a.-DSA konnte die CE-MRA bis zu sieben Tage vorher durchgeführt werden. Der Einschluss in die klinische Studie erfolgte freiwillig nach ausführlicher Aufklärung über Technik und Risiken und schriftlicher Einwilligung des Patienten.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert: Patienten mit Kontraindikationen für MR-Untersuchungen, niereninsuffiziente Patienten, klinisch instabile Patienten, stillende und schwangere Frauen. Ferner wurden Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage an einer klinischen Studie mit einem neuem Arzneimittel teilgenommen haben oder innerhalb von 24 h vor der CE-MRA ein anderes Kontrastmittel verabreicht bekommen haben, und Patienten, die bis zu 72 h vor oder bis zu 24 h nach der CE-MRA einem operativen Eingriff oder einer Gefäßintervention unterzogen werden sollten, ausgeschlossen.

3.2 Patienten

Insgesamt wurden 14 Patienten (2 weiblich, 12 männlich, Durchschnittsalter 61,6 Jahre, Range 42 - 78 Jahre) nach der i.a.-DSA in die Studie eingeschlossen und erhielten eine CE-MRA mit 1 M Gadovist[®]. Die klinische Indikation zur i.a.-DSA war eine Claudicatio-Symptomatik (n= 6), der Verdacht auf ein Aortenaneurysma (n= 2) und der

Verdacht auf Stenosen der Beckenarterien (n= 6). Bei n= 12 Patienten wurde eine Hypertonie, bei n= 7 wurde ein Diabetes, bei n= 4 wurde eine Fettstoffwechselstörung, bei n= 9 wurde ein Nikotinabusus und bei n= 10 wurde eine Adipositas als Begleiterkrankung nachgewiesen. Bei 11 Patienten erfolgte die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] innerhalb eines Zeitraumes von 1 Woche, bei 2 Patienten innerhalb von 2 Wochen und bei einem Patienten innerhalb von 4 Wochen im Vergleich zur i.a.-DSA. Zusätzlich erhielten alle 14 Patienten eine weitere CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®]. Bei acht Patienten erfolgte die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] innerhalb von 1 Woche, bei 3 Patienten innerhalb von 2 Wochen und bei 3 Patienten innerhalb von 3 Wochen im Vergleich zur i.a.-DSA.

3.3 I.a.-DSA

Alle 14 Patienten erhielten nach Indikationsstellung eine i.a.-DSA (Integris[®], Philips Electronics, Amsterdam, Niederlande) der infrarenalen Bauchaorta und Beckenarterien. Bei 5 Patienten war die i.a.-DSA rein diagnostisch, bei 9 Patienten, die zuvor bereits die CE-MRA erhalten hatten, wurden im Anschluss an die diagnostischen Angiographien Gefäßinterventionen vorgenommen (9 PTA, davon 7 PTA mit Stentimplantation, darunter 1 aortobiliakaler Stent, 2 intravasale Lysen). Die Übersichtsaortographie erfolgte durch maschinelle Kontrastmittel-Injektion (15 ml Solutrast[®] bzw. Imeron[®], Flussgeschwindigkeit 10 ml/s). Zur Befunddokumentation wurden Bilder in der p.a. Projektion sowie in 2 Seitprojektionen akquiriert. Nach Abschluss der Untersuchung wurde die Punktionsstelle zunächst für 15 min manuell komprimiert und anschließend ein Druckverband für 24 h angelegt.

3.4 CE-MRA

3.4.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung der Patienten erfolgte an einem 1,5 T Ganzkörper-Kernspintomographen Magnetom Vision[®] (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einem 3 Achsen FISP Gradientensystem (maximale Amplitude 25mT/m). Für die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] wurde die body-phased-array Spule, für die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] die Körper-Spule verwendet. Die Lagerung der Patienten erfolgte 10 min vor der Untersuchung in Rückenlage, um konstante Ausgangswerte für

Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (RR) und damit ein stabiles Herzzeitvolumen (HZV) zu erzielen. Nach Anfertigen von Lokalisationssequenzen in saggitaler, axialer und coronarer Orientierung erfolgte die Nativaufnahme eines coronaren 3D-Datensatzes. Anhand des Test-Bolus Verfahrens wurde die Transitzeit des Kontrastmittels bis zur infrarenalen Bauchorta registriert und die Zeitverzögerung für die Aufnahme der Kontrastmittelbilder bestimmt. Im Anschluss erfolgte die Aufnahme des koronaren 3D-Datensatzes, wobei das jeweilige Kontrastmittel mit unmittelbar folgender Spülung (20 ml NaCl 0,9%) über einen peripheren Venenverweilkatheter (20 G) in einer kubitalen Vene unter Verwendung einer Injektionspumpe Spectris SMR 200 (Medrad Inc., Pittsburgh, USA) appliziert wurde. Im Anschluss erfolgte eine rechnergestützte Verarbeitung der Rohdaten, die Anfertigung der Subtraktionsbilder und die sekundäre Rekonstruktion als maximale Intensitätsprojektion (MIP). Einzelne, pathologisch veränderte Gefäßabschnitte wurden zur besseren Beurteilung gesondert als sogenannte Target-MIP rekonstruiert. Nach 24 h erfolgte eine abschließende körperliche Untersuchung.

3.4.1.1 Bolustiming

Die Grundlage für das Erstellen einer qualitativ hochwertigen und aussagefähigen CE-MRA ist ein präzises Bolustiming. Das in dieser Arbeit genutzte Test-Bolus Verfahren gilt als etablierte und zuverlässige Methode, die patientenspezifische Einflussfaktoren auf die Bolusgeometrie (Haemodynamik, Gefäßpathologie) berücksichtigt [22,34].

Nach einer i.v. Injektion erreicht ein KM-Bolus die zu untersuchende Gefäßregion nach einer individuellen Transitzeit (T_z), die von den Injektionsparametern, der Haemodynamik und der Gefäßanatomie des Patienten abhängig ist. Zur präzisen Adaptation der arteriellen Passage des Kontrastmittels an die Datenakquisition wurde daher ein Test-Bolus Verfahren mit 2 ml des jeweiligen Kontrastmittels eingesetzt, das mit einer Flussgeschwindigkeit von 2 ml/s appliziert wurde. Die Messung der Transitzeit (T_z) erfolgte nach der Aufnahme des nativen 3D-Datensatzes der infrarenalen Bauchorta und Beckenarterien mit einer ultraschnellen 2D-Gradientenecho-Sequenz in Expiration, wobei über 60 s Datensätze mit einem Zeitintervall von 0,8 s aufgenommen wurden (Tab. 3.1). Die T_z wurde rechnergestützt

durch Registrierung des maximalen Anstiegs der intravaskulären Signalintensität (SI) in einem Messfeld maximalen Durchmessers (Regions of Interest: ROI) in der infrarenalen Bauchorta ermittelt. Unter Berücksichtigung der ermittelten Transitzeit (T_z) und Akquisitionszeit (T_a) der MR-Sequenz wurde anhand Formel 3.1 die Verzögerungszeit (T_d) berechnet, mit der die MR-Sequenz nach Bolusinjektion eines Kontrastmittels gestartet wurde [22,34]. Der zeitliche Ablauf des Bolustimings für die CE-MRA ist in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt. Durch die patientenspezifisch berechnete Verzögerungszeit konnte die Aufnahme der den Bildkontrast bestimmenden zentralen k-Raum-Zeilen in der arteriellen Phase des Kontrastmittels gewährleistet werden.

Formel 3.1: Berechnung der Verzögerungszeit (T_d)

$$T_d = T_z - \frac{1}{2} T_a + 4$$

T_d = Verzögerungszeit

T_z = Transitzeit des Kontrastmittels

T_a = Akquisitionszeit

Abbildung 3.1: Schema Bolustiming

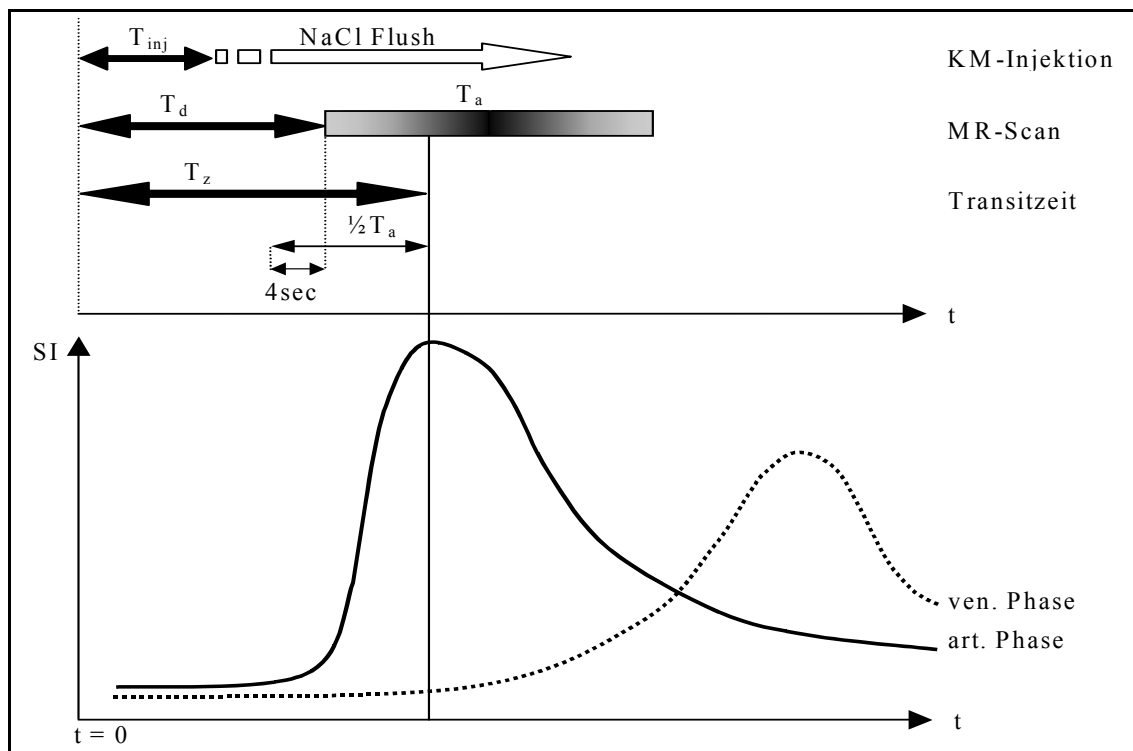


Tabelle 3.1: Sequenzparameter zur Bestimmung der individuellen Transitzeit (T_z)

TR	5,8 ms
TE	2,4 ms
Flipwinkel	8°
Schichtdicke	10 mm
Matrix	256 x 134
FOV	300 mm
Messzeit	0,8 s

TR: Repetitionszeit

TE: Echozeit

FOV: Field of View (Abbildungsfeld)

3.4.1.2 CE-MRA mit 0,5 M Magnevist®

Das 0,5 M Magnevist® wurde für die CE-MRA der infrarenalen Bauch- und Beckenarterien in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG (0,2 ml/kg KG) eingesetzt. Nach Aufnahme des coronaren Nativ-Datensatzes und der Ermittlung der T_z folgte die Aufnahme des coronaren KM-Datensatzes durch maschinelle KM-Applikation (Flussrate 2ml/s). Die Aufnahme der 3D-Sequenzen erfolgte in Expiration mit der Körperspule. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.

3.4.1.3 CE-MRA mit 1 M Gadovist®

Das 1 M Gadovist® wurde für die CE-MRA der infrarenalen Bauch- und Beckenarterien in drei Dosierungen (0,05 mmol/kg KG: n= 3; 0,15 mmol/kg KG: n= 4; 0,25 mmol/kg KG: n= 7) appliziert. Die Zuteilung der Patienten zu den Dosisgruppen erfolgte randomisiert und doppelt blind. Die Aufnahme der Datensätze erfolgte analog 3.4.1.2. Die Aufnahme der 3D-Sequenzen erfolgte in Expiration mit der body-phased-array Spule. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.

Tabelle 3.2: Sequenzparameter der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist® und 1 M Gadovist®

TR	4,6 ms
TE	1,8 ms
Flipwinkel	25°
Schichtdicke	3 mm
Matrix	200 x 512
FOV	390 mm, 6/8 rectangular FOV
Voxelgröße	1,46 x 0,76 mm in plane
Messzeit	26 s

TR: Repetitionszeit

TE: Echozeit

FOV: Field of View (Abbildungsfeld)

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Quantitative Analyse - Enhancement

Die quantitative Analyse erfolgte durch die Berechnung des Enhancements (Formel 3.2). In den nativen und kontrastmittelverstärkten koronaren Rohdatensätzen der CE-MRA wurde die Messung der Signalintensität (SI) in fünf Gefäßabschnitten vorgenommen: infrarenale Aorta abdominalis, A. iliaca communis rechts und links, A. iliaca externa rechts und links (vgl. Anhang 10.1 Datenblatt Enhancement). Pro Gefäßabschnitt wurde die Signalintensität durch drei Messareale (Regions of Interest: ROI) mit maximalen Durchmesser ermittelt.

Formel 3.2: Berechnung des Enhancements

$$E = \frac{SI_{\text{post}} - SI_{\text{prae}}}{SI_{\text{prae}}} * 100$$

E = Enhancement

SI_{prae} = Signalintensität vor Kontrastmittelapplikation

SI_{post} = Signalintensität nach Kontrastmittelapplikation

Als deskriptive Statistik wurden Mittelwert (E_{mean}), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% KI) des Enhancements für beide Kontrastmittel und für alle untersuchten Dosierungen in den oben beschriebenen Gefäßabschnitten berechnet. Zum Vergleich der beiden Kontrastmittel wurden die Mittelwerte des Enhancements mit dem Student's t-Test auf einem Signifikanzniveau von 95% geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für α betrug 5% ($p < 0,05$). Das mittlere Enhancement von 1 M Gadovist[®] in den drei Dosierungen wurde gegen das mittlere Enhancement von 0,5 M Magnevist[®] mit dem Student's t-Test für verbundene Stichproben getestet. Das mittlere Enhancement der drei untersuchten Dosierungen des 1 M Gadovist[®] wurde untereinander mit dem Student's t-Test für unverbundene Stichproben überprüft [2]. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomathematik des Universitätsklinikums Münster mit SPSS[®] für Windows[®] Version 10.0.7 und Microsoft Excel 97[®].

3.5.2 Qualitative Analyse - Klinische Befunde

Die Auswertung der CE-MRA erfolgte anhand der Patientenaufnahmen (MIP-Rekonstruktionen) nach einem einheitlichem Befundschema durch drei Fachärzte für diagnostische Radiologie (Reader A, B, C), die langjährige Erfahrung in der Befundung von CE-MRA aufweisen (vgl. Anhang 10.2 Befundbogen Stenosegraduierungen). Die Auswertung der anonymisierten MR-Angiographien erfolgte randomisiert und von den Untersuchungen zeitlich entkoppelt (6 Monate), um eine Bewertung der Bilder aus dem Gedächtnis der Untersucher und eine Orientierung am Ergebnis der i.a.-DSA weitestgehend auszuschließen. Folgende Gefäßabschnitte wurden beurteilt und mit dem Goldstandard i.a.-DSA verglichen: infrarenale Aorta abdominalis, Aortenbifurkation, A. iliaca communis rechts und links, A. iliaca externa rechts und links. Die Einteilung des Stenosegrades erfolgte in Kategorien von 0%, 1-50%, 51-99% und 100%. Stenosen >50% wurden als klinisch relevant bewertet [39]. Die Befunde der CE-MRA wurden den Befunden des Goldstandards i.a.-DSA in Kontingenztafeln (Kreuztabellen) für jedes Kontrastmittel und jede untersuchte Dosierung gegenübergestellt. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomathematik des Universitätsklinikums Münster mit SPSS[®] für Windows[®] Version 10.0.7 und Microsoft Excel 97[®].

3.5.2.1 Korrelation von i.a.-DSA und CE-MRA

Die statistische Analyse der Korrelation von i.a.-DSA und CE-MRA erfolgte für jedes Kontrastmittel in jeder untersuchten Dosierung individuell für jeden Reader. Unter der Voraussetzung einer vergleichbaren Übereinstimmung in der Auswertung der MR-Angiographien mit dem Goldstandard i.a.-DSA ($\xi \pm 15\%$) erfolgte eine Summation der Ergebnisse der drei Reader zu einem virtuellem Reader.

Die prozentuale Übereinstimmung der Stenosegraduierungen der CE-MRA mit der i.a.-DSA wurde anhand der Kontingenztafeln berechnet. Die Interobservervariabilität wurde mittels des Kappa-Koeffizienten nach Cohen (κ) als Übereinstimmungsmaß für subjektive Urteile analysiert, so dass nicht nur die tatsächlichen Gleichbewertungen, sondern auch die zufälligen Übereinstimmungen mit dem Goldstandard berücksichtigt wurden (Tab. 3.3) [7].

Tabelle 3.3: Bewertung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen

K	Grad der Übereinstimmung
< 0,20	Schlecht
0,21 - 0,40	Mäßig
0,41 - 0,60	Akzeptabel
0,61 - 0,80	Gut
0,81 - 1,0	Sehr gut

Ferner wurden die Ergebnisse der Stenosegraduierungen in der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] und mit 1 M Gadovist[®] in den drei untersuchten Dosierungen gegenüber der i.a.-DSA im Hinblick auf korrektes Einschätzen, Überschätzen und Unterschätzen einer Stenose für einen virtuellen Reader analysiert. Grobe Abweichungen bedeuteten Fehleinschätzungen von mehr als 50%, bzw. mehr als einer Kategorie.

Für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem Vorhersagewert (PPW) und negativem Vorhersagewert (NPW) der Stenosegraduierungen wurden die Ergebnisse der Kontingenztafeln in Vier-Felder-Tafeln zusammengefasst. Die Klassifizierung „gesund“ bedeutete, dass im bildgebenden Verfahren keine (0%) oder ein Stenose von 1-50% erkannt wurde. Die Klassifizierung „krank“ bedeutete, dass eine Stenose von 51-99% oder ein Gefäßverschluss (100%) erkannt wurde [39].

4

Ergebnisse

4.1 Quantitative Analyse

Das mittlere Enhancement der untersuchten Kontrastmittel ist für alle analysierten Gefäßabschnitte in Tabelle 4.1 mit Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% KI) zusammengefasst und in Abbildung 4.1 als Boxplot dargestellt. Abbildung 4.2 zeigt das über alle Gefäßabschnitte gemittelte Enhancement der untersuchten Kontrastmittel mit 95% KI und SD als Boxplot. Das höchste über alle Gefäßabschnitte gemittelte Enhancement (E_{mean}) wurde für 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG gemessen, gefolgt von 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG, 0,5 M Magnevist[®] in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG und 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG.

Tabelle 4.1: E_{mean} , SD und 95% KI für 0,5 M Magnevist[®] und 1 M Gadovist[®] für die analysierten Gefäßabschnitte

Kontrastmittel Spule	0,5 M Magnevist [®]			1 M Gadovist [®]								
	Körper-Spule			body-phased-array Spule								
Dosis [mmol/kg KG]	0,1			0,05			0,15			0,25		
Anzahl Patienten	n=14			n=3			n=4			n=7		
	E_{mean}	SD	95% KI	E_{mean}	SD	95% KI	E_{mean}	SD	95% KI	E_{mean}	SD	95% KI
Aorta abd. infrarenal	1169	395	1293 1044	809	375	1114 504	1129	529	1418 778	1400	433	1602 1198
A. iliaca com. re.	960	334	1065 855	764	189	918 606	1144	408	1415 873	1334	490	1562 1105
A. iliaca com. li.	945	307	1041 848	738	141	851 623	1073	422	1197 413	1410	461	1596 1152
A. iliaca ext. re.	882	365	997 766	505	254	827 527	1494	496	1823 1165	1434	691	1756 1112
A. iliaca ext. li.	941	335	1046 835	848	200	1012 685	1665	406	1935 1396	1598	781	1962 1234
Alle Gefäßabschnitte	979	363	1028 930	767	242	840 694	1313	518	1382 1089	1428	599	1508 1273

Abbildung 4.1: Boxplot des nach Gefäßabschnitten getrennten Enhancements für 0,5 M Magnevist® und 1 M Gadovist®

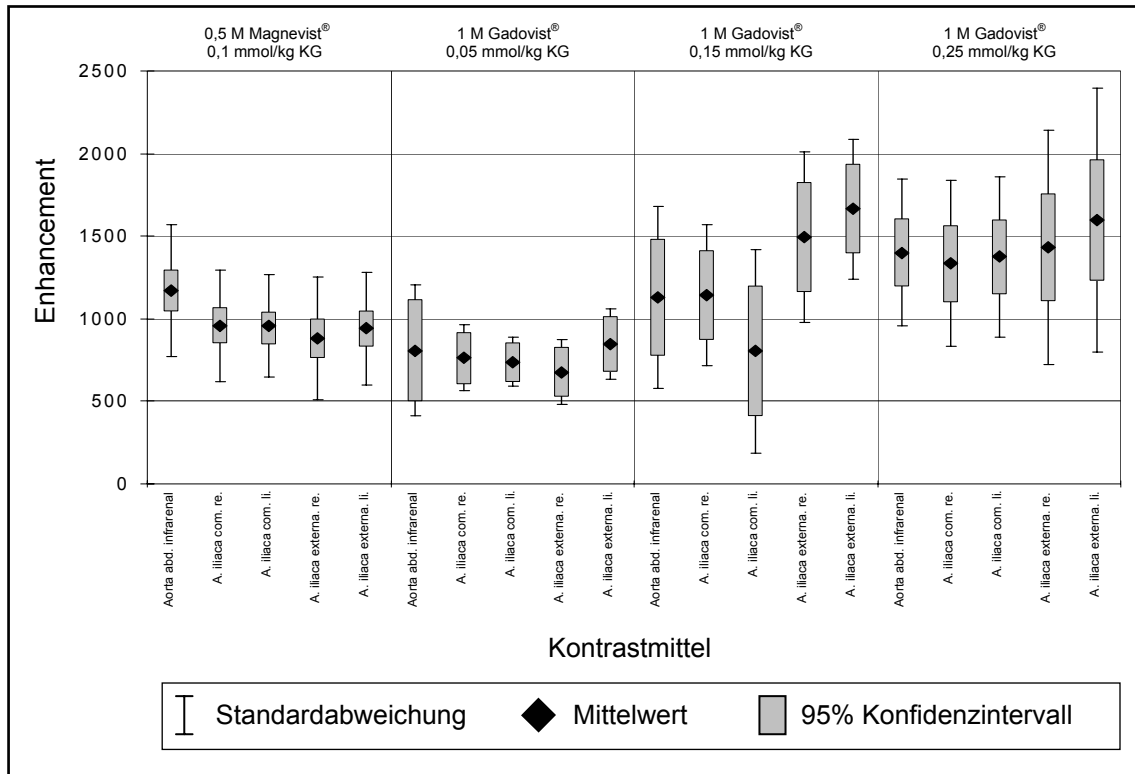
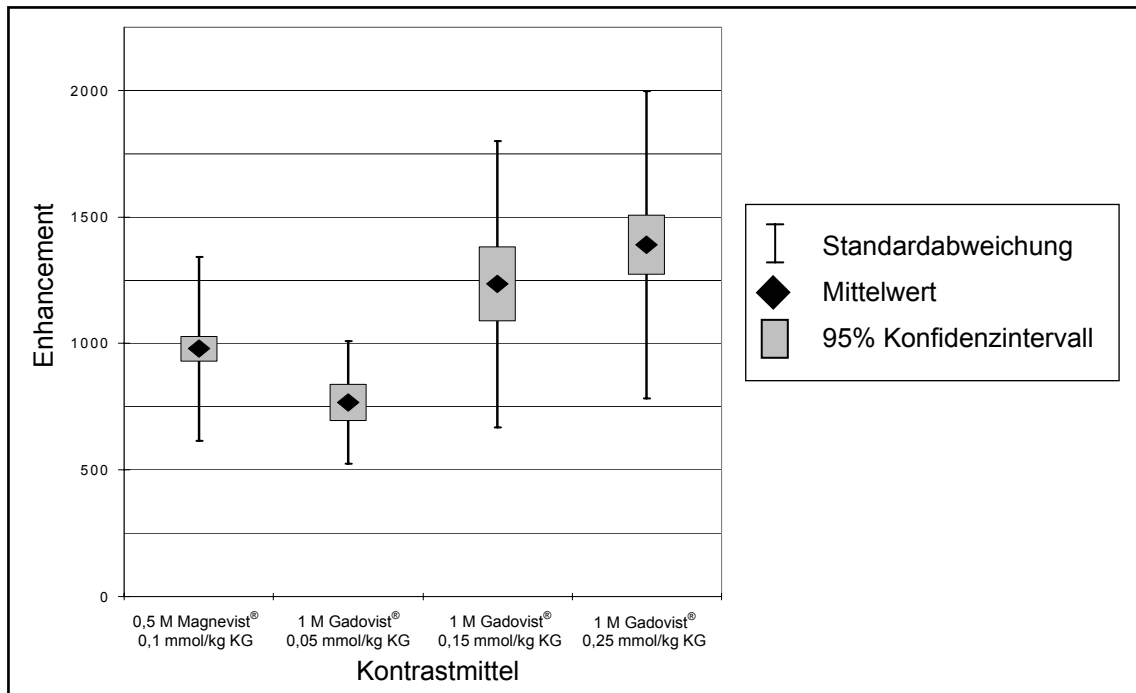


Abbildung 4.2: Boxplot des über alle Gefäßabschnitte gemittelten Enhancements für 0,5 M Magnevist® und 1 M Gadovist®



Die statistische Analyse des mittleren Enhancements im Vergleich der drei Dosierungen des 1 M Gadovist[®] mit dem des 0,5 M Magnevist[®] (Student's t-Test für verbundene Stichproben) ist in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Im Vergleich des über alle Gefäßabschnitte gemittelten Enhancements (vgl. Zeile „Alle Gefäßabschnitte“) zeigt 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG ein signifikant höheres Enhancement als 0,5 M Magnevist[®] (0,1 mmol/kg KG); 0,5 M Magnevist[®] zeigt ein signifikant höheres Enhancement als 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG ($p < 0,05$). Im Vergleich des nach Gefäßabschnitten getrennten Enhancements zeigt 1 M Gadovist[®] in der Dosierung von 0,25 mmol/kg KG im Vergleich zu 0,5 M Magnevist[®] immer ein signifikant höheres Enhancement ($p < 0,05$). 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG zeigt zwar im Vergleich des summierten Enhancements aller Gefäßabschnitte zum 0,5 M Magnevist[®] ein signifikant höheres Enhancement, im Vergleich der Gefäßabschnitte aber nur bei den beiden Aa. iliacae externae ($p < 0,05$). Im Vergleich von 0,5 M Magnevist[®] zu 1 M Gadovist[®] in der Dosierung von 0,05 mmol/kg KG zeigt sich in drei von fünf Gefäßabschnitten und bei dem summierten Enhancement aller Gefäßabschnitte ein signifikant höheres Enhancement für 0,5 M Magnevist[®] ($p < 0,05$).

Tabelle 4.2: Statistische Analyse des Enhancements der drei Dosierungen des 1 M Gadovist[®] vs. 0,5 M Magnevist[®] (t-Test für verbundene Stichproben)

Enhancement	0,5 M Magnevist [®] > 1 M Gadovist [®] 0,05 mmol/kg KG	1 M Gadovist [®] 0,15 mmol/kg KG > 0,5 M Magnevist [®]	1 M Gadovist [®] 0,25 mmol/kg KG > 0,5 M Magnevist [®]
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Aorta abd. infrarenal	0,180	0,577	*0,019
A. iliaca com. re.	*0,019	0,790	*0,001
A. iliaca com. li.	*0,009	0,452	*0,001
A. iliaca ext. re.	*0,019	*0,015	*0,001
A. iliaca ext. li.	0,174	*0,001	*0,001
Alle Gefäßabschnitte	*0,001	*0,014	*0,001

* für $p < 0,05$

Die Ergebnisse des Vergleiches des Enhancements der drei Dosierungen des 1 M Gadovist[®] untereinander (Student's t-Test für unverbundene Stichproben) sind in

Tabelle 4.3 aufgeführt. 1 M Gadovist[®] zeigt in der höchsten untersuchten Dosierung von 0,25 mmol/kg KG signifikant höhere Messwerte als in der niedrigsten untersuchten Dosierung von 0,05 mmol/kg KG, sowohl für das über alle Gefäßabschnitte gemittelte Enhancement als auch für das Enhancement der einzelnen Gefäßabschnitte ($p < 0,05$). Ebenso ist das über alle Gefäßabschnitte gemittelte Enhancement von 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG signifikant höher als das in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG. Für das Enhancement der einzelnen Gefäßabschnitte lässt sich keine Signifikanz in der infrarenalen Bauchaorta nachweisen. ($p > 0,05$). Im Vergleich der Dosierungen von 0,25 mmol/kg KG und 0,15 mmol/kg KG lässt sich kein signifikanter Unterschied für das über alle Gefäßabschnitte gemittelte Enhancement von 1 M Gadovist[®] sowie in vier von fünf Gefäßabschnitten nachweisen ($p > 0,05$).

Tabelle 4.3: Statistische Analyse des Enhancements der drei Dosierungen des 1 M Gadovist[®] untereinander (t-Test für unverbundene Stichproben)

Enhancement	1 M Gadovist [®] 0,25 mmol/kg KG > 1 M Gadovist [®] 0,05 mmol/kg KG	1 M Gadovist [®] 0,25 mmol/kg KG > 1 M Gadovist [®] 0,15 mmol/kg KG	1 M Gadovist [®] 0,15 mmol/kg KG > 1 M Gadovist [®] 0,05 mmol/kg KG
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Aorta abd. infrarenal	*0,002	0,164	0,139
A. iliaca com. re.	*0,029	0,991	*0,023
A. iliaca com. li.	*0,001	*0,013	*0,049
A. iliaca externa. re.	*0,004	0,997	*0,001
A. iliaca externa. li.	*0,010	0,789	*0,001
Alle Gefäßabschnitte	*0,001	0,101	*0,001

* für $p < 0,05$

4.2 Qualitative Analyse

Die durch zwei erfahrene Fachärzte für diagnostische Radiologie im Konsensus erhobenen Befunde der Stenosegraduierungen der Gefäßabschnitte des Goldstandards i.a.-DSA sind in Tabelle 4.4 dargestellt. Die Abbildungen 4.3 bis 4.5 zeigen exemplarisch die i.a.-DSA, die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] und die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] der infrarenalen Bauchaorta und Beckenarterien von drei Patienten.

Tabelle 4.4: Häufigkeitsverteilung der Stenosen in der i.a.-DSA

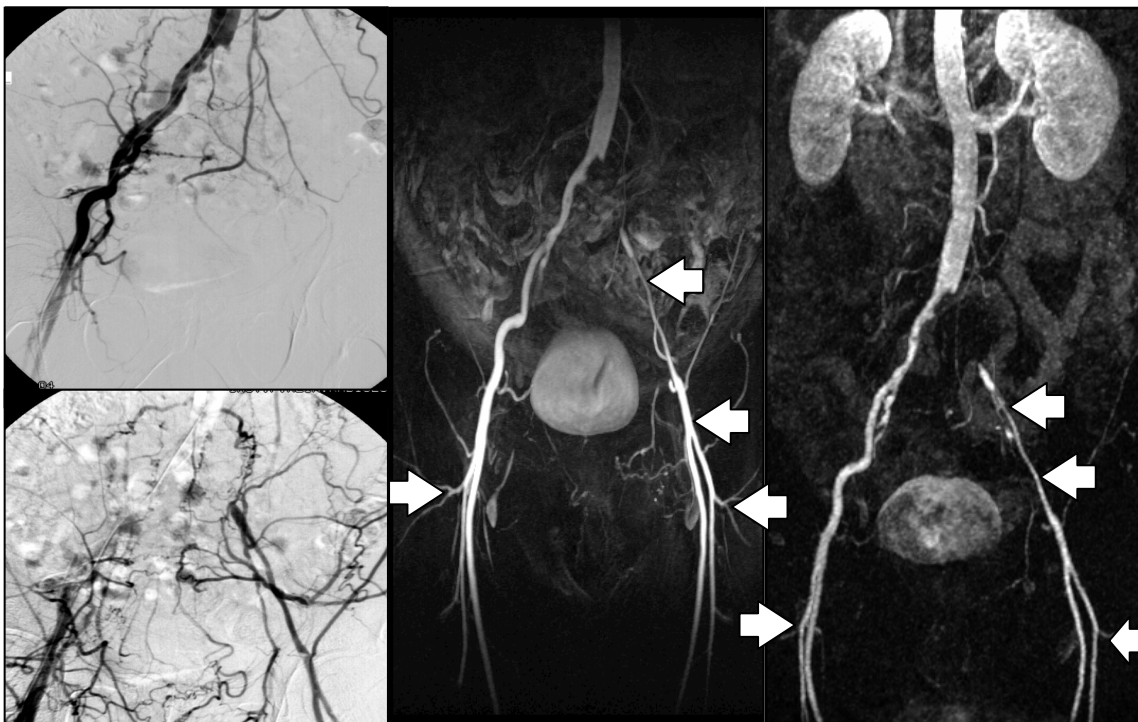
Stenosegrad	0%	1-50%	51-99%	100%
Aorta abd. infrarenal	5	7	1	1
Aortenbifurkation	2	8	3	1
A. iliaca com. re.	1	8	3	2
A. iliaca com. li.	1	9	1	3
A. iliaca ext. re.	1	8	2	3
A. iliaca ext. li.	2	7	4	1
Summe	12	47	14	11

Beispielpatient 1:

Vollständige Übereinstimmung der Stenosegraduierungen beider CE-MRA Techniken mit der i.a.-DSA. Allerdings zeigt die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG eine deutlich verbesserte Darstellung der mit Pfeilen markierten, kleinen Gefäße.

Abbildung 4.3: Beispielpatient 1

a) i.a.-DSA

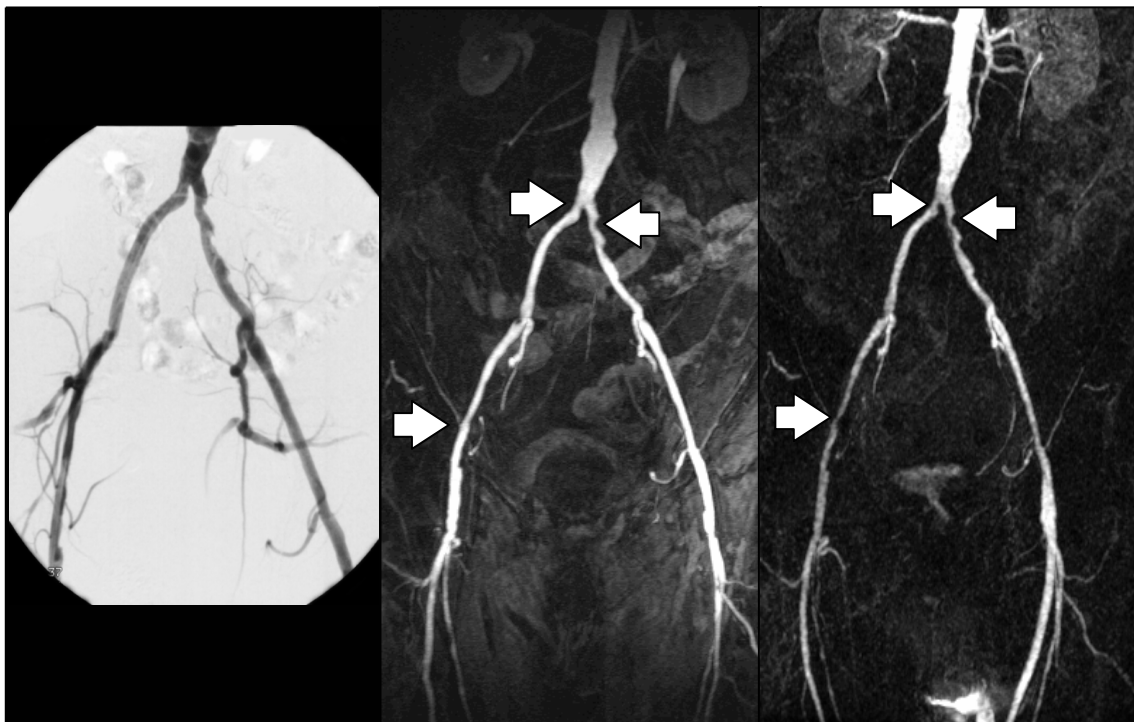
b) CE-MRA
1 M Gadovist[®]
0,15 mmol/kg KGc) CE-MRA
0,5 M Magnevist[®]
0,1 mmol/kg KG

Beispielpatient 2:

Vollständige Übereinstimmung der Stenosegraduierungen der mit Pfeilen markierten Gefäßabschnitte der i.a.-DSA und CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG, hingegen Abweichungen in der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®]. Stenose der A. iliaca com. links (1-50%) in der i.a.-DSA und CE-MRA mit 1 M Gadovist[®], in der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] Überschätzung der Stenose (51-99%). Stenose der A. iliaca com. rechts (51-99%) und der A. iliaca ext. re. (51-99%) in der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®]. Unauffällige Bewertungen der A. iliaca com. rechts in der i.a.-DSA und CE-MRA mit 1 M Gadovist[®], Stenose der A. iliaca ext. re. (1-50%) in der i.a.-DSA und CE-MRA mit 1 M Gadovist[®].

Abbildung 4.4: Beispielpatient 1

a) i.a.-DSA

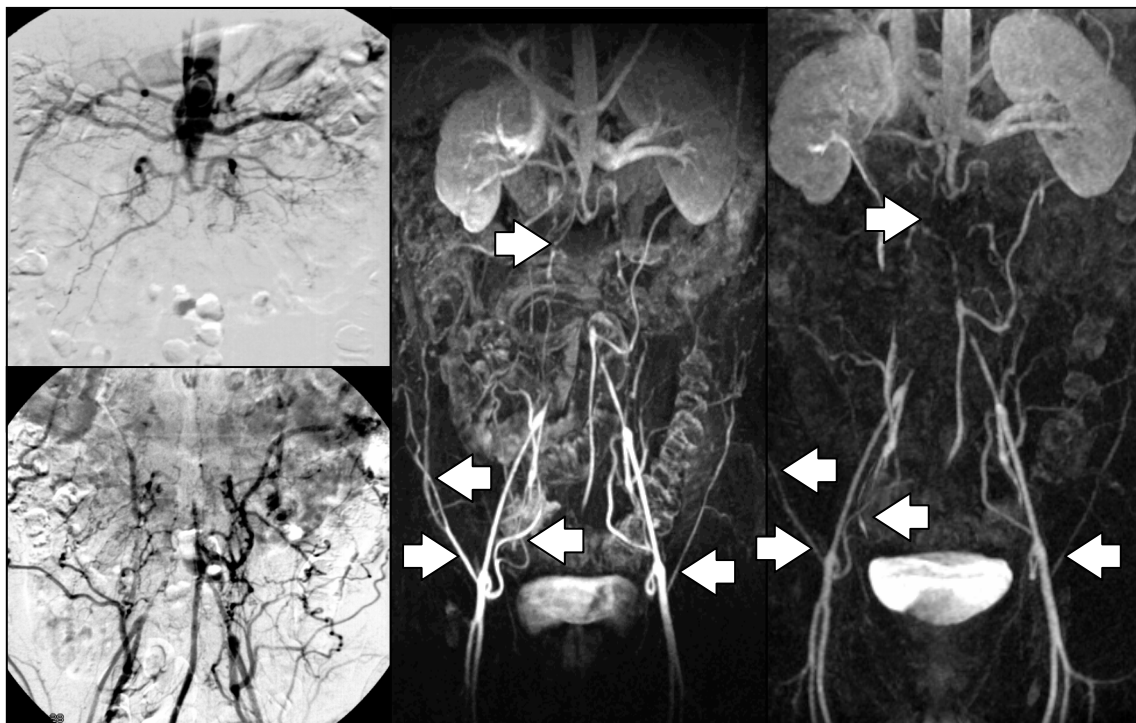
b) CE-MRA
1 M Gadovist[®]
0,25 mmol/kg KGc) CE-MRA
0,5 M Magnevist[®]
0,1 mmol/kg KG

Beispielpatient 3:

In allen drei bildgebenden Verfahren ist der Verschluss der infrarenalen Aorta (Leriche Syndrom) zu erkennen. Bei identischen Stenosegraduierungen in der i.a.-DSA, CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] (0,25 mmol/kg KG) und CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®], lässt sich in der CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] eine verbesserte Darstellung der mit Pfeilen markierten, kleinen Gefäße erkennen.

Abbildung 4.5: Beispielpatient 3

a) i.a.-DSA

b) CE-MRA
1 M Gadovist[®]
0,25 mmol/kg KGc) CE-MRA
0,5 M Magnevist[®]
0,1 mmol/kg KG

4.2.1 Korrelation von i.a.-DSA und CE-MRA

Die statistische Analyse der Korrelation von i.a.-DSA und CE-MRA bei den Stenosegraduierungen erfolgt anhand der Kontingenztafeln (Anhang 10.3, Tabelle 10.1-16).

Die höchste durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung der Stenosegraduierungen mit der i.a.-DSA für einen virtuellen Reader erzielt 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG mit 85,2% (evaluierte Gefäßsegmente n= 54), gefolgt von 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG mit 82,5% (evaluierte Gefäßsegmente n= 126) und 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG mit 77,8% (evaluierte Gefäßsegmente n= 72). 0,5 M Magnevist[®] in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG erzielt für einen virtuellen Reader eine prozentuale Übereinstimmung von 75,0% (evaluierte Gefäßsegmente n= 252). Die prozentuale Übereinstimmung mit der i.a.-DSA liegt für einen virtuellen Reader bei der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] unter der mit 1 M Gadovist[®] in allen drei untersuchten Dosierungen (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Prozentuale Übereinstimmungen der Stenosegraduierungen in der CE-MRA mit der i.a.-DSA

Reader	Reader A	Reader B	Reader C	virtueller Reader
Magnevist [®] 0,1 mmol/kg	75,0%	76,2%	73,8%	75,0%
Gadovist [®] 0,05 mmol/kg	88,9%	77,8%	88,9%	85,2%
Gadovist [®] 0,15 mmol/kg	75,0%	70,8%	87,5%	77,8%
Gadovist [®] 0,25 mmol/kg	85,7%	78,6%	83,3%	82,5%

Die Ergebnisse des Kappa-Koeffizienten nach Cohen (κ), der als Übereinstimmungsmaß für subjektive Urteile die Interobservervariabilität analysiert, sind in Tabelle 4.6 dargestellt (Bewertung des Kappa-Koeffizienten gemäß Tab. 3.3). Die Berechnung erfolgt für 0,5 M Magnevist[®] und 1 M Gadovist[®] in den jeweiligen Dosierungen individuell für jeden Reader separat und für einen virtuellen Reader. Die höchsten Kappa-Koeffizienten für einen virtuellen Reader und damit eine gute Übereinstimmung mit der i.a.-DSA erzielen 1 M Gadovist[®] in den Dosierungen von 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG ($\kappa = 0,69$). 0,5 M Magnevist[®] in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG ($\kappa = 0,58$) erzielt ebenso wie 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG ($\kappa = 0,53$) eine akzeptable Übereinstimmung mit der i.a.-DSA.

Tabelle 4.6: Kappa-Koeffizient für die Übereinstimmungen der Stenosegraduierungen in der CE-MRA mit der i.a.-DSA

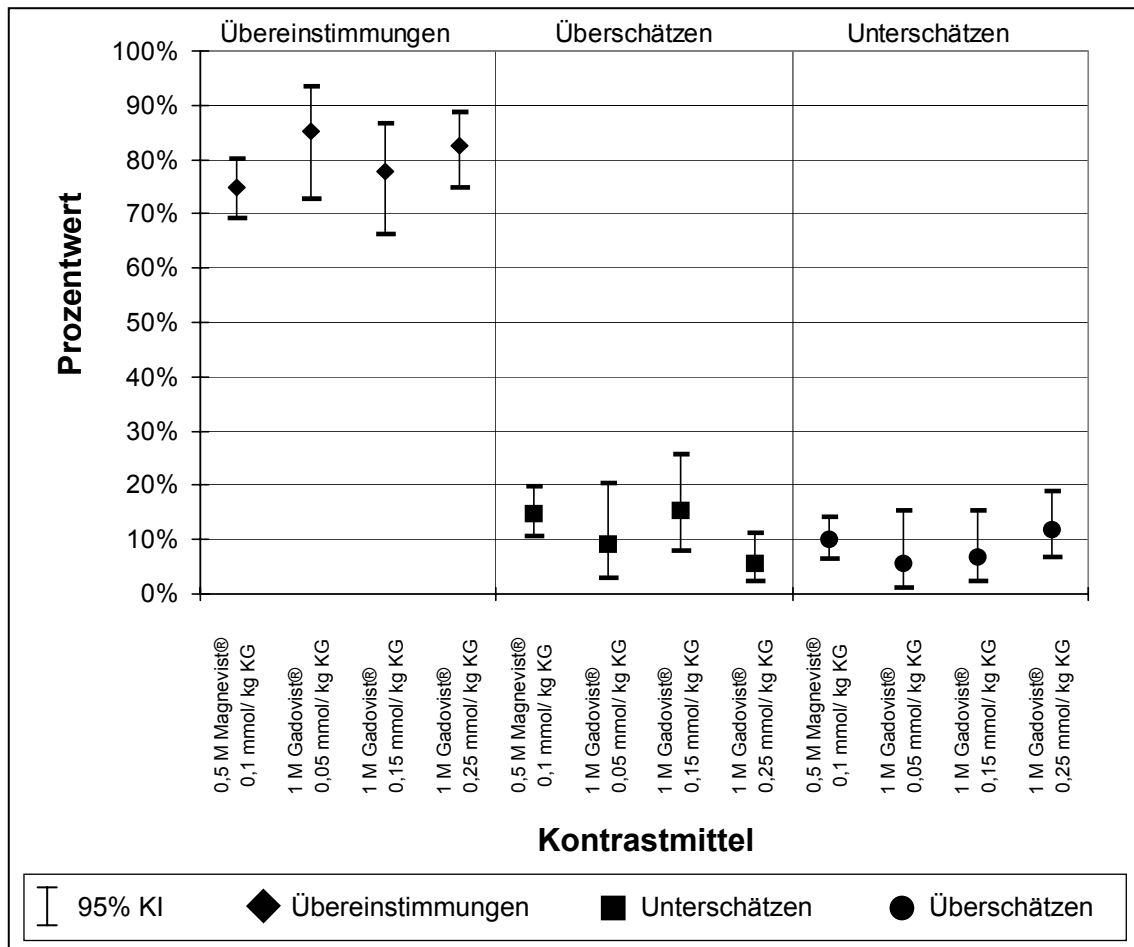
Reader	Reader A	Reader B	Reader C	virtueller Reader
0,5 M Magnevist® 0,1 mmol/kg	0,57 akzeptabel	0,60 akzeptabel	0,55 akzeptabel	0,58 akzeptabel
1 M Gadovist® 0,05 mmol/kg	0,62 gut	0,40 mäßig	0,62 gut	0,53 akzeptabel
1 M Gadovist® 0,15 mmol/kg	0,65 gut	0,61 gut	0,83 sehr gut	0,69 gut
1 M Gadovist® 0,25 mmol/kg	0,75 gut	0,63 gut	0,70 gut	0,69 gut

Die Ergebnisse der Stenosegraduierungen eines virtuellen Reader der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist® und 1 M Gadovist® wurden gegenüber der i.a.-DSA im Hinblick auf korrektes Einschätzen, Überschätzen und Unterschätzen einer Stenose analysiert. Tabelle 4.7 und Abbildung 4.6 zeigen die Ergebnisse unter Berücksichtigung des 95% KI. Es finden sich in der CE-MRA mit Gadovist® in allen drei untersuchten Dosierungen prozentual mehr Übereinstimmungen als in der CE-MRA mit Magnevist®. Das Überschätzen von Stenosen findet sich bei Gadovist® in den Dosierungen von 0,05 mmol/kg KG mit 9,3% und 0,25 mmol/kg KG mit 5,6% seltener als bei Magnevist® (14,7%). Bei Gadovist® 0,15 mmol/kg KG ist das Überschätzen von Stenosen mit 15,3% am häufigsten. Das Unterschätzen von Stenosen findet sich bei Gadovist® in den Dosierungen von 0,05 mmol/kg KG mit 5,6% und von 0,15 mmol/kg KG mit 6,9% seltener als bei Magnevist® (9,9%). Das Unterschätzen von Stenosen ist mit 11,9% bei Gadovist® in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG am häufigsten. Grobe Abweichungen von den Stenosegraduierungen in der i.a.-DSA (Fehleinschätzungen von mehr als einer Kategorie) lassen sich bei beiden CE-MRA Protokollen nicht feststellen.

Tabelle 4.7: Übereinstimmungen und Abweichungen der Stenosegraduierungen in der CE-MRA mit der i.a.-DSA

Kontrastmittel Dosis [mmol/kg KG]	0,5 M Magnevist® 0,1			1 M Gadovist®								
	0,05			0,15			0,25					
	n	%	95% KI	n	%	95% KI	n	%	95% KI	n	%	95% KI
Gefäßabschnitte	252	100,0		54	100,0		72	100,0		126	100,0	
Übereinstimmungen	189	75,0	80,2 69,2	46	85,2	93,4 72,9	56	77,8	86,7 66,4	104	82,5	88,7 74,8
Überschätzen	37	14,7	19,7 10,6	5	9,3	20,3 3,1	11	15,3	25,7 7,9	7	5,6	11,1 2,3
Unterschätzen	25	9,9	14,3 6,5	3	5,6	15,4 1,2	5	6,9	15,5 2,3	15	11,9	18,9 6,8
Grobe Abweichungen	0	0,0		0	0,0		0	0,0		0	0,0	

Abbildung 4.6: Boxplot der Übereinstimmungen und der Abweichungen von Stenosegraduierungen in der CE-MRA mit der i.a.-DSA



Die Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, positiven Vorhersagewert (PPW) und negativen Vorhersagewert (NPW) für das Erkennen von klinisch relevanten Stenosen über 50% in der CE-MRA sind in Tabelle 4.8 unterteilt nach Reader A, B und C aufgeführt und Abbildung in 4.7 für einen virtuellen Reader dargestellt.

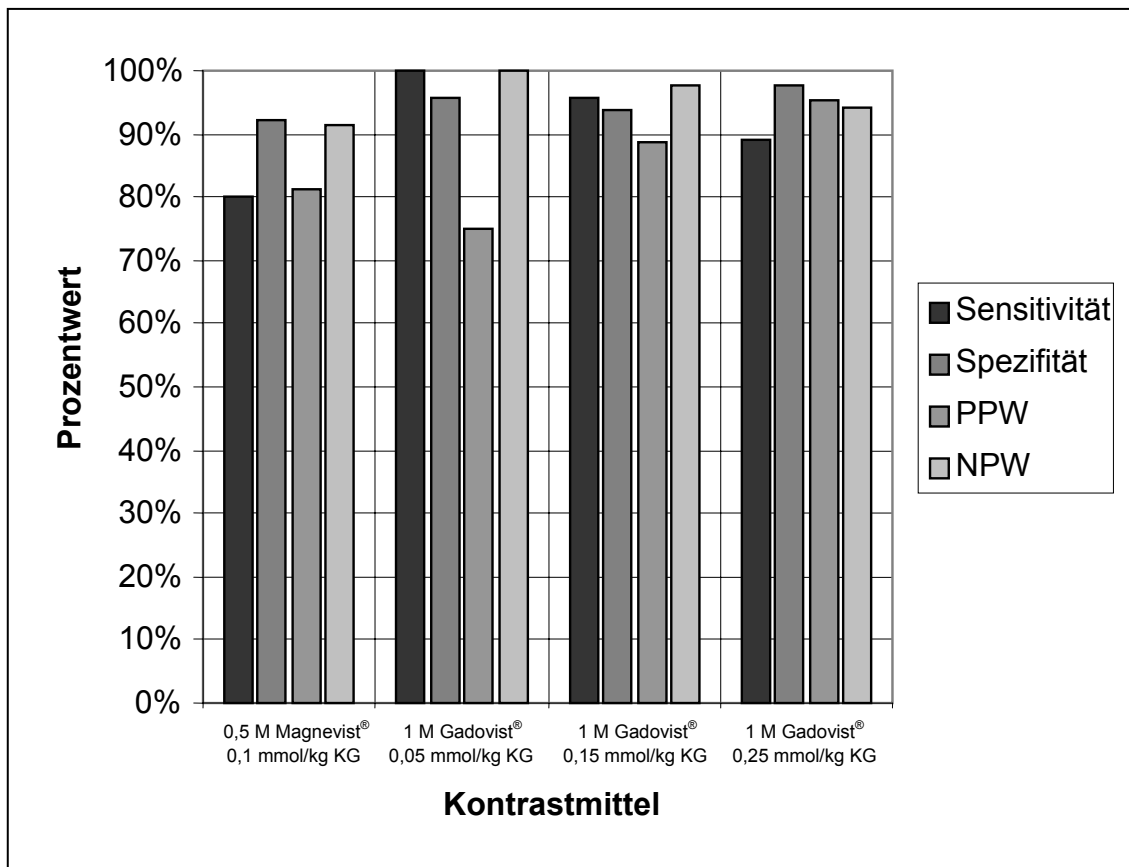
Ein virtueller Reader erzielt die höchste Sensitivität für klinisch relevante Stenosen bei 1 M Gadovist® in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG mit 100%, gefolgt von 1 M Gadovist® in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG mit 95,8% und 1 M Gadovist® in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG mit 88,9%. Für 0,5 M Magnevist® ergibt sich ein Sensitivität von 80,0%. Ein virtueller Reader erzielt die höchste Spezifität für klinisch relevante Stenosen bei 1 M Gadovist® in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG mit 97,5%, gefolgt von 1 M Gadovist® in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG mit 95,8% und 1 M Gadovist® in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG mit 93,8%. Für 0,5 M Magnevist® ergibt sich ein Spezifität von 92,1%.

Ein virtueller Reader erzielt den höchsten positiven Vorhersagewert für klinisch relevante Stenosen bei 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG mit 95,2%, gefolgt von 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG mit 85,5% und 0,5 M Magnevist[®] mit 81,1%. Für 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG ergibt sich ein positiver Vorhersagewert von 75,0%. Ein virtueller Reader erzielt den höchsten negativen Vorhersagewert für klinisch relevante Stenosen bei 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG mit 100%, gefolgt von 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG mit 97,8% und 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG mit 97,5%. Für 0,5 M Magnevist[®] ergibt sich ein negativer Vorhersagewert von 91,5%.

Tabelle 4.8: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Reader für das Erkennen klinisch relevanter Stenosen in der CE-MRA

Reader	Reader A	Reader B	Reader C	virtueller Reader
0,5 M Magnevist[®] 0,1mmol/kg				
Sensitivität	84,0%	76,0%	80,0%	80,0%
Spezifität	93,2%	93,2%	89,8%	92,1%
PPW	84,0%	82,6%	76,9%	81,1%
NPW	93,2%	90,2%	91,4%	91,6%
1 M Gadovist[®] 0,05 mmol/kg				
Sensitivität	100%	100%	100%	100%
Spezifität	100%	87,5%	100%	95,8%
PPW	100%	50,0%	100%	75,0%
NPW	100%	100%	100%	100%
1 M Gadovist[®] 0,15 mmol/kg				
Sensitivität	87,5%	100%	100%	95,8%
Spezifität	93,8%	93,8%	93,8%	93,8%
PPW	87,5%	88,9%	88,9%	85,2%
NPW	93,8%	93,8%	100%	97,8%
1 M Gadovist[®] 0,25 mmol/kg				
Sensitivität	93,3%	86,7%	86,6%	88,9%
Spezifität	100%	92,6%	100%	97,5%
PPW	100%	86,7%	100%	95,2%
NPW	96,4%	92,6%	93,1%	94,0%

Abbildung 4.7: Balkendiagramm für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW eines virtuellen Readers für das Erkennen klinisch relevanter Stenosen in der CE-MRA



5

Diskussion

5.1 Quantitative Analyse

Die quantitative Analyse zeigt zusammenfassend für 1 M Gadovist[®] in den beiden höchsten untersuchten Dosierungen (0,25 mmol/kg KG, 0,15 mmol/kg KG) ein signifikant höheres Enhancements (146% und 134%) und in der niedrigsten untersuchten Dosierung von 0,05 mmol/kg KG ein signifikant niedrigeres Enhancement (78%) im Vergleich zum 0,5 M Magnevist[®] ($p < 0,05$). Des Weiteren nimmt mit steigender Dosierung des 1 M Gadovist[®] von 0,05 mmol/kg KG auf 0,15 mmol/kg KG das intravaskuläre Enhancement zunächst signifikant zu (170%, $p < 0,05$), wobei allerdings eine weitere Dosissteigerung auf 0,25 mmol/kg KG nicht zu einer signifikanten Steigerung des Enhancements führt (110%, $p > 0,05$).

Ursächlich sind hier folgende Aspekte zu diskutieren:

- Unterschiede in der T1-Relaxivität der untersuchten Kontrastmittel
- Unterschiede in der Molarität der untersuchten Kontrastmittel
- Injektionsgeschwindigkeiten für die CE-MRA
- untersuchte Dosierungen
- Unterschiede von Körper- und body-phased-array Spule

Die höhere **T1-Relaxivität** des 1 M Gadovist[®] kann durch eine stärkere Verkürzung der T1-Relaxationszeit des Blutes theoretisch zu einer höheren intravaskulären Signalintensität führen. Experimentelle in-vitro Untersuchungen dokumentieren für 1 M Gadovist[®] bei einer Feldstärke von 1,5 T eine um 26,8% höhere T1-Relaxivität im Vergleich zu 0,5 M Magnevist[®] [Gadovist[®]: $5,2 \text{ l mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Plasma, 37°C, 20 MHz); Magnevist[®]: $4,1 \text{ l mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Plasma, 37°C, 20 MHz)] [56].

Die doppelt so hohe **Konzentration** des 1 M Gadovist[®] sollte ferner bei identischer Injektionsrate eine kompaktere Bolusgeometrie in der ersten arteriellen Passage („first-pass“) und somit ein potentiell höheres maximales Peak-Enhancement ermöglichen. In der vorliegenden Studie wurde für die Applikation beider Kontrastmittel in allen applizierten Dosierungen eine Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml/s gewählt. Die Dauer

der Applikation von z.B. 0,15 mmol/kg KG des 1 M Gadovist[®] betrug bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg 6 s, hingegen benötigte die Applikation von 0,1 mmol/kg KG des 0,5 M Magnevist[®] 8 s. Theoretisch kann somit bei 1 M Kontrastmitteln die identische Stoffmenge des paramagnetisch wirksamen Gadoliniums in der Hälfte der Zeit appliziert werden, bzw. in derselben Zeit die applizierte Stoffmenge verdoppelt werden [38,46]. Während der Aufnahme der den Bildkontrast bestimmenden zentralen k-Raum Zeilen sollte die Ausnutzung eines kompakteren Bolus eines höher konzentrierten Kontrastmittels prinzipiell vorteilhaft sein, allerdings wird zur Erzielung eines optimalen Gefäßkontrastes auch eine konstant hohe Gd-Konzentration im Zielgefäß über die gesamte Akquisitionszeit der Messsequenz gefordert. Ergebnisse intraindividuelle Konzentrationsvergleichsstudien liegen bislang nur vereinzelt vor. Goyen et al. konnten bei aequimolarer Dosierung für das 1 M Gadovist[®] im Vergleich zu 0,5 M Magnevist[®] ein signifikant höheres SNR von 24,2% und CNR von 20,3% in den Iliakalarterien im Rahmen einer Ganzkörper-MRA mit einer phased-array Spule nachweisen [18]. Die Vergleichbarkeit beider Studien ist allerdings eingeschränkt, da in der vorliegenden Studie der Kontrastmittelbolus des 1 M Gadovist[®] nicht aequimolar zum 0,5 M Magnevist[®] verdünnt wurde und bei der CE-MRA mit Magnevist[®] eine Körperspule zum Einsatz kam.

Untersuchungen zum Einfluss der **Injektionsgeschwindigkeit** der Kontrastmittel auf die Qualität der CE-MRA dokumentieren Signalintensitätssteigerungen durch Erhöhung der Injektionsraten. Nach Maki et al. ist es sinnvoll, die intraarterielle Menge des paramagnetisch wirksamen Gadoliniums über eine Verdopplung der Injektionsrate zu vergrößern, hingegen nicht über eine Verdopplung der Injektionszeit, da ein verlängerter Bolus nach der Erfassung der k-Raum Daten nicht zum arteriellen Signal beiträgt [38]. Für die CE-MRA konnte gezeigt werden, dass die Signalintensität mit der Injektionsrate prinzipiell steigt, dieser Anstieg aber durch T2*-Effekte limitiert wird. Wird eine Injektionsrate von 3 bis 4 ml/s überschritten, stagniert die Zunahme der relativen Signalintensität [38]. Unter Berücksichtigung der geringen zu applizierenden Volumina in der vorliegenden Studie wurde eine Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml/s gewählt.

Der Einfluss der **Dosierung** auf die Qualität der CE-MRA wurde mit 0,5 M Kontrastmitteln bereits experimentell und klinisch untersucht. Mit steigender

Dosierung verbessert sich die Qualität der Gefäßdarstellung nach Prince et al. bis zu einer Dosierung von 0,2 mmol/kg KG für 0,5 M Kontrastmittel [46]. Nach Boos et al. ergibt sich eine optimale Kontrastmittel-Dosis für die CE-MRA von mindestens 0,2 mmol/kg KG in Abhängigkeit von Körpergewicht und Gefäßregion [6]. Eine Erklärung hierfür ist, dass die T1- und T2-Relaxationszeiten umgekehrt proportional der intravaskulären Konzentration des Kontrastmittels sind, doch dieses für die Signalintensität nicht zutrifft. Falls durch eine zu hohe Dosis die optimale Konzentration des Gadoliniums überschritten wird, so kommt es durch den dann überwiegenden T2*-Einfluss zu einer Abnahme der Signalintensität oder zu einer Signalauslöschung. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die publizierten Daten zum Einfluss der Dosierung auf die intravaskuläre Signalintensität. Eine Steigerung der Dosierung von 0,05 mmol/kg KG auf 0,15 mmol/kg KG Gadovist[®] führt zu einer signifikanten Zunahme des intravaskulären Enhancements, dass sich allerdings durch eine weitere Dosiserhöhung auf 0,25 mmol/kg KG nicht signifikant steigern lässt.

Die **Spulwahl** ist ebenfalls als relevanter Parameter für die Qualität einer CE-MRA zu nennen. Die body-phased-array Spule ermöglicht im Vergleich zur Körper-Spule die Abbildung eines kleineren FOV mit einem theoretisch 2 bis 3fach erhöhten SNR und CNR [1,24,54]. Die in der vorliegenden Studie berechneten Ergebnisse dokumentieren für 1 M Gadovist[®] in den untersuchten Dosierungen von 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG zwar ein über alle Gefäßabschnitte gemitteltes, signifikant höheres Enhancement im Vergleich zum 0,5 M Magnevist[®] in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG. Allerdings lässt sich in der niedrigsten untersuchten Dosierung von 0,05 mmol/kg KG trotz Verwendung einer body-phased-array Spule nur ein signifikant niedrigeres Enhancement von 78% erzielen. Das bei der CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] in den Aa. iliacaе externaе im Vergleich zu den anderen Gefäßabschnitten durchschnittlich ermittelte höhere Enhancement ist aus der Literatur bekannt und auf die Verwendung der body-phased-array Spule zurückzuführen, da sich die Arterien am Rand des Messvolumens der Spulenoberfläche räumlich annähern und zu einer ausgeprägteren Signalverstärkung führen [21]. Bei der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] lässt sich dieses Phänomen nicht nachweisen, da hier die im MR-Tomographen integrierte Körper-Spule einen weiteren räumlichen Abstand zu den Gefäßen aufweist.

5.2 Qualitative Analyse

Die statistische Auswertung von insgesamt 504 Gefäßabschnitten durch einen virtuellen Reader ergibt für alle vier CE-MRA Protokolle eine gute prozentuale Übereinstimmung der Stenosegraduierungen mit der i.a.-DSA von 75% bis 85,2%. Die Interobservervariabilität fällt bei der CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] und der Körper-Spule gering aus, alle drei Reader liegen bei ca. 75%. Die Übereinstimmung mit dem Goldstandard i.a.-DSA ist für die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] in den drei untersuchten Dosierungen höher als für die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] und beträgt maximal bis zu 88,9% für 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG. Bei 1 M Gadovist[®] lassen sich die Unterschiede zwischen den Readern von bis zu 12% unter anderem auf die geringen Fallzahlen pro Dosierung zurückführen. Unter Berücksichtigung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen (κ), wurde für die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] eine akzeptable Übereinstimmung mit dem Goldstandard nachgewiesen. Die Ergebnisse für 1 M Gadovist[®] in den Dosierungen von 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG zeigen eine gute Übereinstimmung mit der i.a.-DSA. 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG erzielt insgesamt nur eine akzeptable Übereinstimmung, ursächlich ist allerdings die mäßige Übereinstimmung des Readers B mit der i.a.-DSA zu erwähnen. Die Reader A und C erzielen eine gute Übereinstimmung. Bei der geringen Fallzahl (n= 3) für die Dosierung von 0,05 mmol/kg KG fällt hier bereits eine Fehleinschätzung stark ins Gewicht.

Die Analyse von Sensitivität und Spezifität der CE-MRA für haemodynamisch signifikante Stenosen zeigt für einen virtuellen Reader durchgehend gute Ergebnisse. Die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] erzielt je nach Dosierung mit 88,9% - 100% eine bis zu 20% höhere Sensitivität als mit 0,5 M Magnevist[®] und einen durchweg höheren NPW von über 94 %. Am schlechtesten schneidet in dieser Untersuchung die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] mit einer Sensitivität von 80% und einem NPW von 91,5% ab. Trotz der Optimierung der CE-MRA durch das 1 M Gadovist[®] und den Einsatz der body-phased-array Spule konnten bei Sensitivität und NPW für klinisch relevante Stenosen im Vergleich zum Goldstandard i.a.-DSA nicht durchgehend 100% erreicht werden. Die Sensitivität und der NPW von je 100% für Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG ergeben sich als Effekt der geringen Fallzahl (n= 3) und der zusammenfassenden Gruppierung in klinisch relevante und nicht-relevante Stenosen.

Die erzielten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität für klinisch relevante Stenosen der aortoiliakalen Gefäße und den Kappa-Koeffizienten sind mit denen vieler anderer Untersuchungen vergleichbar. Verschiedene Arbeiten, die die aortoiliakalen und femoropoplitealen Gefäße mittels der ultraschnellen CE-MRA in Bolustechnik auf klinisch relevante Stenosen (>50%) untersuchten, fanden im Vergleich zum Goldstandard i.a.-DSA eine Sensitivität von 97,1% (Sueyoshi et al. 1999), 92,3% (Ruehm et al. 2001), 81% (Wikstrom et al. 2000), 92,3% (Herborn et al. 2004), 94% (Schäfer et al. 2003) und 93% (Hentsch et al. 2003) [12,26,27,57,59,67,78]. Die Kappa-Koeffizienten für klinisch signifikante Stenosen werden mit 0,81 (Vavrik et al. 2004), 0,82 (Herborn et al. 2004), 0,93 (Steffens et al. 2003) angegeben [27,65,74]. Die Kappa-Koeffizienten für eine exakte Übereinstimmung der Stenosegraduierungen, entsprechend den Berechnungen in der vorliegenden Arbeit, werden mit 0,65 (Meaney et al. 1999), 0,64 (Hoch et al. 1999) und 0,61 (Reimer et al. 1998) angegeben [29,40,52]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die CE-MRA als präzise Alternative zur i.a.-DSA für die Diagnostik der aortoiliakalen und femoropoplitealen Gefäße eingesetzt werden kann.

Die Analyse der Stenosegraduierungen im Hinblick auf korrektes Einschätzen, Über- und Unterschätzen von Stenosen lässt erkennen, dass in der CE-MRA mit den untersuchten Kontrastmitteln und Dosierungen keine Tendenz zum Überbewerten von Stenosen vorliegt. Zwar zeigen die Ergebnisse eines virtuellen Readers für 0,5 M Magnevist[®] und 1 M Gadovist[®] in Dosierungen von 0,05 mmol/kg KG und 0,15 mmol/kg KG, dass es sich bei Fehlbewertungen absolut häufiger um Überbewertungen von Stenosen handelt. Die Darstellung der 95% Konfidenzintervalle lässt allerdings eine vergleichbare Verteilung der Ergebnisse erkennen. Der CE-MRA wird allgemein die Tendenz zum Überbewerten von Stenosen zugeschrieben, da Wandunregelmäßigkeiten häufig als geringgradige Stenose (1-50%) beschrieben werden, obwohl klinisch-anatomisch eine Einengung des Gefäßlumens nicht vorliegt [9,79]. Hierbei handelt es sich um ein methodenspezifisches Abbildungsproblem der CE-MRA durch Flussphänomene, das bei klinisch relevanten Gefäßveränderungen durch ausreichende MR-Erfahrung der Reader kompensiert werden muss [5]. In der vorliegenden Arbeit wurde von den MR-erfahrenen Readern keine klinisch signifikante Stenose mit einer Abweichung um mehr als einer Kategorie eingestuft.

5.3 Limitationen

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit weist durch das extern festgelegte Studiendesign Limitationen auf. Da die Untersuchungen im Rahmen einer Multicenterstudie mit externer Randomisierung durchgeführt wurden, bestand keine Möglichkeit, eine gleichmäßige Verteilung der 14 Patienten auf die drei untersuchten Dosierungen zu gewährleisten. Eine größere Anzahl an Patienten und eine gleichmäßigere Verteilung der Patienten auf die drei untersuchten Dosierungen hätte die Aussagefähigkeit der Arbeit erhöhen können.

Ferner wurden die drei Dosierungen des 1 M Gadovist[®] nicht intraindividuell untersucht, so dass ein Vergleich der drei Dosierungen anhand einer individuellen Gefäßpathologie nicht möglich war. Im Hinblick auf die quantitative und qualitative Analyse wäre der direkte Vergleich des 1 M Gadovist[®] mit dem 0,5 M Magnevist[®] bei der Untersuchung einer äquivalenten Dosierung des 1 M Gadovist[®] von 0,1 mmol/kg KG aussagekräftiger.

Die Nutzung zweier Spulentypen (Körper-Spule und body-phased-array Spule) erschwert weiterhin den direkten Vergleich der beiden Kontrastmittel, so dass letztlich nicht differenziert werden kann, inwieweit das höhere Enhancement des 1 M Gadovist[®] auf die Eigenschaften des Kontrastmittels oder auf die body-phased-array Spule zurückzuführen ist. Weiterführende Untersuchungen sollten die Kombination von 0,5 M Magnevist[®] mit der body-phased-array Spule im Vergleich zur Kombination von 1 M Gadovist[®] mit der Körper-Spule in aequimolarer Dosierung beurteilen.

5.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass 1 M Gadovist[®] in allen drei untersuchten Dosierungen in Verbindung mit der body-phased-array Spule bei der CE-MRA eine hohe diagnostische Wertigkeit bei der Detektion von Stenosen der aortoiliakalen Arterien aufweist. Im Vergleich zum etabliertem CE-MRA Protokoll mit 0,5 M Magnevist[®] unter Verwendung der Körper-Spule zeigt sich für 1 M Gadovist[®] in den Dosierungen 0,15 mmol/kg KG und 0,25 mmol/kg KG eine höhere diagnostische Präzision mit höheren Kappa-Koeffizienten, höherer Sensitivität und höherem NPW bezogen auf den Goldstandard i.a.-DSA. Berücksichtigt man die Ergebnisse der quantitativen Analyse, so ist für 1 M Gadovist[®] eine Dosierung von 0,15 mmol/kg KG als niedrigste effektive Dosierung zu beziffern, um im Vergleich zu 0,5 M Magnevist[®] einerseits das Enhancement zu verbessern und andererseits eine höhere Übereinstimmung mit der i.a.-DSA zu erzielen. Eine weitere Steigerung der Dosierung auf 0,25 mmol/kg KG erzielt keine signifikante Steigerung des Enhancements und verbessert die Übereinstimmung mit dem Goldstandard nicht wesentlich. Dieses Ergebnis ist insbesondere unter dem Gesichtspunkt eines zunehmenden Kostendruckes im Gesundheitswesen relevant. In der qualitativen Analyse ist 1 M Gadovist[®] in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG mit der body-phased-array Spule trotz des geringeren Enhancements dem 0,5 M Magnevist[®] in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG vergleichbar. Inwieweit der Einsatz der body-phased-array Spule Einfluss auf das Ergebnis hat, lässt sich mit dem genutzten Studiendesign nicht quantifizieren.

Zwar liefert die CE-MRA mit 0,5 M Magnevist[®] bereits verlässliche Informationen, allerdings erzielt die CE-MRA mit 1 M Gadovist[®] bei der qualitativen Analyse durch die gesteigerte Bildqualität ein besseres Ergebnis. Insbesondere das Erkennen von klinisch relevanten Stenosen mit höherer Sensitivität, bzw. deren Ausschluss mit einem höheren NPW sind von ausschlaggebender Relevanz für den alltäglichen klinischen Einsatz. Es entsteht ein qualitativ deutlich verbesserter Gesamteindruck des arteriellen Gefäßbaumes, besonders der kleinen Gefäße, so dass die optimierte CE-MRA zukünftig im klinischen Alltag bevorzugt implementiert werden sollte. Die optimierte CE-MRA MRA mit 1 M Gadovist[®] und body-phased-array Spule ermöglicht die sichere Diagnose und quantitative Einschätzung von arteriellen Stenosen der infrarenalen Aorta und der iliakalen Arterien auch bei geringen Kontrastmitteldosierungen.

6

Literaturverzeichnis

1. Alley MT, Grist TM, Swan JS.
Development of a phased-array coil for the lower extremities.
Magn Reson Med 34 (2): 260-7, 1995.
2. Altman DG.
Practical statistics for medical research.
Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Fla, 1999.
3. Balzer JO, Loewe C, Davis K, Goyen M, Leiner T, Meaney JF, Pockler-Schoniger C, Schulte-Altdorneburg G, Tombach B, Vosshenrich R, Wegener R.
Safety of contrast-enhanced MR angiography employing gadobutrol 1.0 M as contrast material.
Eur Radiol 13 (9): 2067-74, 2003.
4. Benner T, Reimer P, Erb G, Schuierer G, Heiland S, Fischer C, Geens V, Sartor K, Forsting M.
Cerebral MR perfusion imaging: first clinical application of a 1 M gadolinium chelate (Gadovist 1.0) in a double-blinded randomized dose-finding study.
J Magn Reson Imaging 12 (3): 371-80., 2000.
5. Bongartz GM, Boos M, Winter K, Ott H, Scheffler K, Steinbrich W.
Clinical utility of contrast-enhanced MR angiography.
Eur Radiol 7 Suppl 5: 178-86, 1997.
6. Boos M, Lentschig M, Scheffler K, Bongartz GM, Steinbrich W.
Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of peripheral vessels. Different contrast agent applications and sequence strategies: a review.
Invest Radiol 33 (9): 538-46, 1998.
7. Cohen J.
A coefficient of agreement for nominal scales.
Educational and Psychological Measurement 20: 37-46, 1960.
8. Comerota AJ.
Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication.
Am J Cardiol 87 (12A): 34D-43D, 2001.
9. Dorenbeck U, Seitz J, Volk M, Strotzer M, Lenhart M, Feuerbach S, Link J.
Evaluation of arterial bypass grafts of the pelvic and lower extremities with gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography: comparison with digital subtraction angiography.
Invest Radiol 37 (2): 60-4, 2002.

10. Dumoulin CL, Hart HR, Jr.
Magnetic resonance angiography.
Radiology 161 (3): 717-20, 1986.
11. Dumoulin CL, Steinberg FL, Yucel EK, Darrow RD.
Reduction of artifacts from breathing and peristalsis in phase-contrast MRA of the chest and abdomen.
J Comput Assist Tomogr 17 (2): 328-32, 1993.
12. Eiberg JP, Lundorf E, Thomsen C, Schroeder TV.
Peripheral vascular surgery and magnetic resonance arteriography--a review.
Eur J Vasc Endovasc Surg 22 (5): 396-402, 2001.
13. Felix R, Heshiki A, Hosten N, Hricak H.
Magnevist: Eine Monographie.
Blackwell-Wiss.-Verl., Berlin, 1994.
14. Fowkes FG.
Epidemiological research on peripheral vascular disease.
J Clin Epidemiol 54 (9): 863-8., 2001.
15. Fowkes FG.
Epidemiology of peripheral vascular disease.
Atherosclerosis 131 Suppl: S29-31., 1997.
16. Furst G, Hofer M, Sitzler M, Kahn T, Muller E, Modder U.
Factors influencing flow-induced signal loss in MR angiography: an in vitro study.
J Comput Assist Tomogr 19 (5): 692-9, 1995.
17. Gmelin E, Arlart I.
Digitale Subtraktionsangiographie.
G. Thieme, Stuttgart, New York, 1987.
18. Goyen M, Herborn CU, Vogt FM, Kroger K, Verhagen R, Yang F, Bosk S, Debatin JF, Ruehm SG.
Using a 1 M Gd-chelate (gadobutrol) for total-body three-dimensional MR angiography: Preliminary experience.
J Magn Reson Imaging 17 (5): 565-71, 2003.
19. Goyen M, Lauenstein TC, Herborn CU, Debatin JF, Bosk S, Ruehm SG.
0.5 M Gd chelate (Magnevist) versus 1.0 M Gd chelate (Gadovist): dose-independent effect on image quality of pelvic three-dimensional MR-angiography.
J Magn Reson Imaging 14 (5): 602-7., 2001.
20. Grzyska U, Freitag J, Zeumer H.
Selective cerebral intraarterial DSA. Complication rate and control of risk factors.
Neuroradiology 32 (4): 296-9, 1990.

21. Hadley JR, Chapman BE, Roberts JA, Chapman DC, Goodrich KC, Buswell HR, Alexander AL, Tsuruda JS, Parker DL.
A three-coil comparison for MR angiography.
J Magn Reson Imaging 11 (4): 458-68, 2000.
22. Hany TF, McKinnon GC, Leung DA, Pfammatter T, Debatin JF.
Optimization of contrast timing for breath-hold three-dimensional MR angiography.
J Magn Reson Imaging 7 (3): 551-6, 1997.
23. Harder T, Lackner K, Herter M, Leipner N.
Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) und Blattfilmangiographie der Becken- und Beinarterien.
ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 146 (4): 438-46, 1987.
24. Hayes CE, Dietz MJ, King BF, Ehman RL.
Pelvic imaging with phased-array coils: quantitative assessment of signal-to-noise ratio improvement.
J Magn Reson Imaging 2 (3): 321-6, 1992.
25. Hendrick RE, Haacke EM.
Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast.
J Magn Reson Imaging 3 (1): 137-48, 1993.
26. Hentsch A, Aschauer MA, Balzer JO, Brossmann J, Busch HP, Davis K, Douek P, Ebner F, Van Engelshoven JM, Gregor M, Kersting C, Knusel PR, Leen E, Leiner T, Loewe C, McPherson S, Reimer P, Schafer FK, Taupitz M, Thurnher SA, Tombach B, Wegener R, Weishaupt D, Meaney JF.
Gadobutrol-enhanced moving-table magnetic resonance angiography in patients with peripheral vascular disease: a prospective, multi-centre blinded comparison with digital subtraction angiography.
Eur Radiol 13 (9): 2103-14, 2003.
27. Herborn CU, Goyen M, Quick HH, Bosk S, Massing S, Kroeger K, Stoesser D, Ruehm SG, Debatin JF.
Whole-body 3D MR angiography of patients with peripheral arterial occlusive disease.
AJR Am J Roentgenol 182 (6): 1427-34, 2004.
28. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL.
Complications of angiography.
Radiology 138 (2): 273-81, 1981.
29. Hoch JR, Kennell TW, Hollister MS, Sproat IA, Swan JS, Acher CW, Burks J, Heisey DM.
Comparison of treatment plans for lower extremity arterial occlusive disease made with electrocardiography-triggered two-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography.
Am J Surg 178 (2): 166-72, 1999.

30. Hooi JD, Stoffers HE, Knottnerus JA, van Ree JW.
The prognosis of non-critical limb ischaemia: a systematic review of population-based evidence.
Br J Gen Pract 49 (438): 49-55., 1999.
31. Kappert A.
Lehrbuch und Atlas der Angiologie.
Huber, Bern, Toronto, 1998.
32. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K.
Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media.
Radiology 175 (3): 621-8, 1990.
33. Koelemay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ.
Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography.
Br J Surg 83 (3): 404-9, 1996.
34. Kopka L, Vosshenrich R, Muller D, Fischer U, Rodenwaldt J, Grabbe E.
Ergebnisse einer kontrastmittelgetützten 3D MR-Angiographie in Atemstillstand nach Optimierung des Kontrastmittelbolus.
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 166 (4): 290-5, 1997.
35. Leffers AM, Wagner A. Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors.
Acta Radiol 41 (3): 204-10, 2000.
36. Leung DA, McKinnon GC, Davis CP, Pfammatter T, Krestin GP, Debatin JF.
Breath-hold, contrast-enhanced, three-dimensional MR angiography.
Radiology 200 (2): 569-71, 1996.
37. Liermann D, Kirchner J.
Angiographische Diagnostik und Therapie.
G. Thieme, Stuttgart, New York, 1997.
38. Maki JH, Prince MR, Chenevert TC.
Optimizing three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography. Original investigation.
Invest Radiol 33 (9): 528-37, 1998.
39. May AG, van de Berg L, De Weese JA, Rob CG.
Critical arterial stenosis.
Surgery 54: 250-9, 1963.
40. Meaney JF, Ridgway JP, Chakraverty S, Robertson I, Kessel D, Radjenovic A, Kouwenhoven M, Kassner A, Smith MA.
Stepping-table gadolinium-enhanced digital subtraction MR angiography of the aorta and lower extremity arteries: preliminary experience.
Radiology 211 (1): 59-67, 1999.

41. Newman AB.
Peripheral arterial disease: insights from population studies of older adults.
J Am Geriatr Soc 48 (9): 1157-62., 2000.
42. Niendorf HP, Alhassan A, Geens VR, Clauss W.
Safety review of gadopentetate dimeglumine. Extended clinical experience after more than five million applications.
Invest Radiol 29 Suppl 2: S179-82, 1994.
43. Oshinski JN, Ku DN, Pettigrew RI.
Turbulent fluctuation velocity: the most significant determinant of signal loss in stenotic vessels.
Magn Reson Med 33 (2): 193-9, 1995.
44. Prince MR.
Gadolinium-enhanced MR aortography.
Radiology 191 (1): 155-64, 1994.
45. Prince MR.
Peripheral vascular MR angiography: the time has come.
Radiology 206 (3): 592-3, 1998.
46. Prince MR, Grist TM, Debatin JF.
3D contrast MR angiography. 2nd. rev. and enlarged ed.
Springer, Berlin, New York, 1999.
47. Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, Chenevert TL, Williams DM, Marx MV, Cho KJ.
Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches.
Radiology 197 (3): 785-92, 1995.
48. Prince MR, Yucel EK, Kaufman JA, Harrison DC, Geller SC.
Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography.
J Magn Reson Imaging 3 (6): 877-81, 1993.
49. Regensteiner JG, Hiatt WR.
Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review.
Am J Med 112 (1): 49-57, 2002.
50. Reimer P, Landwehr P.
Non-invasive vascular imaging of peripheral vessels.
Eur Radiol 8 (6): 858-72, 1998.
51. Reimer P, Wilhelm M, Lentschig M, Wortler K, Boettger U, Heinecke A, Boos M, Allkemper T, Rummeny EJ, Peters PE.
Phasenkontrast MR-Angiographie der unteren Extremität. Methodenvergleich und klinische Anwendung.
Radiologe 37 (7): 572-8, 1997.

52. Reimer P, Wilhelm M, Lentschig M, Wortler K, Marx C, Allkemper T, Boettger U, Heinecke A, Rummeny EJ, Peters PE.
Kombinierter Einsatz der EKG-getriggerten 2D-Phasenkontrast-MR-Angiographie und der 2D-Time-of-Flight-MR-Angiographie zur Planung und Verlaufskontrolle vor und nach Gefäßinterventionen der Becken- und Beinarterien.
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 168 (3): 243-9, 1998.
53. Richter CS, Biamino G, Ragg C, Felix R.
CT angiography of the pelvic arteries.
Eur J Radiol 19 (1): 25-31, 1994.
54. Rodenwaldt J, Kopka L, Vosschenrich R, Fischer U, Grabbe E.
3D MR angiography of the entire aorta: modified application of the body-phased array coil for a single-shot technique.
Eur J Radiol 33 (1): 41-9, 2000.
55. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM.
The NMR phased array.
Magn Reson Med 16 (2): 192-225, 1990.
56. Rohrer M.
Persönliche Mitteilung.
Contrat Media Research 2004.
57. Ruehm SG, Hany TF, Pfammatter T, Schneider E, Ladd M, Debatin JF.
Pelvic and lower extremity arterial imaging: diagnostic performance of three-dimensional contrast-enhanced MR angiography.
AJR Am J Roentgenol 174 (4): 1127-35, 2000.
58. Runge VM.
Safety of magnetic resonance contrast media.
Top Magn Reson Imaging 12 (4): 309-14, 2001.
59. Schafer FK, Schafer PJ, Jahnke T, Walluscheck K, Priebe M, Hentsch A, Heller M, Brossmann J.
Erste klinische Erfahrungen zur Wertigkeit der kontrastverstärkten Magnetresonanztangiographie der Becken-Bein-Strombahn mit dem 1,0 molaren Gadobutrol - Vergleich zur i. a. DSA.
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 175 (4): 556-64, 2003.
60. Schmieder FA, Comerota AJ.
Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies.
Am J Cardiol 87 (12A): 3D-13D, 2001.
61. Schreiner S, Paschal CB, Galloway RL.
Comparison of projection algorithms used for the construction of maximum intensity projection images.
J Comput Assist Tomogr 20 (1): 56-67, 1996.
62. Schuierer G, Peters PE.
Qualitätskriterien der DSA bei neurologischen Fragestellungen.
Aktuelle Radiol 3 (4): 217-9, 1993.

63. Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE.
Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the U.S. Food and Drug Administration, 1978-1994: effect of the availability of low-osmolality contrast media.
Radiology 204 (2): 333-7, 1997.
64. Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzek J.
Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers.
Invest Radiol 29 (7): 709-15., 1994.
65. Steffens JC, Schafer FK, Oberscheid B, Link J, Jahnke T, Heller M, Brossmann J.
Bolus-chasing contrast-enhanced 3D MRA of the lower extremity. Comparison with intraarterial DSA.
Acta Radiol 44 (2): 185-92, 2003.
66. Stehling MK, Niedermeyer M, Laub G.
Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie. Theorie, Technik und praktische Durchführung.
Radiologe 37 (7): 501-7, 1997.
67. Sueyoshi E, Sakamoto I, Matsuoka Y, Ogawa Y, Hayashi H, Hashmi R, Hayashi K.
Aortoiliac and lower extremity arteries: comparison of three-dimensional dynamic contrast-enhanced subtraction MR angiography and conventional angiography.
Radiology 210 (3): 683-8, 1999.
68. Tombach B, Benner T, Reimer P, Schuierer G, Fallenberg EM, Geens V, Wels T, Sorensen AG.
Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 versus 1.0 mol/L gadobutrol.
Radiology 226 (3): 880-8, 2003.
69. Tombach B, Bremer C, Reimer P, Kisters K, Schaefer RM, Geens V, Heindel W.
Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study.
Radiology 218 (3): 651-7., 2001.
70. Tombach B, Bremer C, Reimer P, Matzkies F, Schaefer RM, Ebert W, Geens V, Eisele J, Heindel W.
Using highly concentrated gadobutrol as an MR contrast agent in patients also requiring hemodialysis: safety and dialysability.
AJR Am J Roentgenol 178 (1): 105-9., 2002.
71. Tombach B, Bremer C, Reimer P, Schaefer RM, Ebert W, Geens V, Heindel W.
Pharmacokinetics of 1M gadobutrol in patients with chronic renal failure.
Invest Radiol 35 (1): 35-40., 2000.

72. Tombach B, Reimer P, Prumer B, Allkemper T, Bremer C, Muhler A, Heindel W.
Does a higher concentration of gadolinium chelates improve first-pass cardiac signal changes?
J Magn Reson Imaging 10 (5): 806-12., 1999.
73. Urchuk SN, Plewes DB.
Mechanisms of flow-induced signal loss in MR angiography.
J Magn Reson Imaging 2 (4): 453-62, 1992.
74. Vavrik J, Rohrmoser GM, Madani B, Ersek M, Tscholakoff D, Bucek RA.
Comparison of MR angiography versus digital subtraction angiography as a basis for planning treatment of lower limb occlusive disease.
J Endovasc Ther 11 (3): 294-301, 2004.
75. Vogler H, Platzek J, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Raduchel B, Press WR.
Pre-clinical evaluation of gadobutrol: a new, neutral, extracellular contrast agent for magnetic resonance imaging.
Eur J Radiol 21 (1): 1-10., 1995.
76. Vosshenrich R, Fischer U, Kopka L, Grabbe E.
MR-Angiographie der Becken-Bein-Gefäße: Aktueller Stand und Perspektiven.
Aktuelle Radiol 7 (1): 14-8, 1997.
77. Wedeen VJ, Rosen BR, Brady TJ.
Magnetic resonance angiography.
Magn Reson Annu: 113-78, 1987.
78. Wikstrom J, Holmberg A, Johansson L, Lofberg AM, Smedby O, Karacagil S, Ahlstrom H.
Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography and duplex of the iliac arteries compared with intra-arterial pressure gradient measurements.
Eur J Vasc Endovasc Surg 19 (5): 516-23, 2000.
79. Winterer JT, Schaefer O, Uhrmeister P, Zimmermann-Paul G, Lehnhardt S, Althoefer C, Laubenberger J.
Contrast enhanced MR angiography in the assessment of relevant stenoses in occlusive disease of the pelvic and lower limb arteries: diagnostic value of a two-step examination protocol in comparison to conventional DSA.
Eur J Radiol 41 (2): 153-60, 2002.

7

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Heindel danken, dass ich in seiner Klinik meine Dissertation anfertigen konnte. Herrn Prof. Dr. Reimer danke ich für die Überlassung des Themas sowie die stets kollegiale und anregende Betreuung bis zu seinem Wechsel an das Städtische Klinikum Karlsruhe. Prof. Dr. Reimer und insbesondere Priv.-Doz. Dr. Tombach waren bei allen Fragen und Problemen meine stets erreichbaren und konstruktiven Ansprechpartner, denen ich hiermit sehr danken möchte.

Bei der langwierigen Auswertung des Bildmaterials am Alternator haben Priv.-Doz. Dr. Tombach, Priv.-Doz. Dr. Vestring und Priv.-Doz. Dr. Wörtler durch Ihren Einsatz eine schnelle und überaus zuverlässige Datenerhebung ermöglicht. Sie zeigten stets Verständnis und Entgegenkommen für mein Drängen nach neuen Auswertesitzungen zu oft unpassender Stunde. Ohne die erfrischend freundliche und flexible Zusammenarbeit mit dem MTR-Personal im Haus Rosenbach hätte ich manche technische Hürde bei der Bildauswertung und Datenerfassung nur deutlich schwieriger überwunden. Ebenso geht ein großes Dankeschön an meine Mitdoktoranden für das gute Arbeitsklima und die gegenseitige Unterstützung. Es hat immer Spaß gemacht, mit euch zu arbeiten!

Herrn Dipl.-phys. Goder vom Institut für Biomathematik danke ich für sein großes Verständnis für meinen kleinen biomathematischen Verstand. Sein Rat bei der Entwicklung der statistischen Analyse hat sehr zu ihrem Gelingen beigetragen und mir manche schlaflose Nacht in Sorge vor unlösbaren Problemen erspart.

Danken möchte ich auch allen, die sich in mühsamer Arbeit an der Korrektur meines Textes beteiligt haben, ganz besonders Priv.-Doz. Dr. Tombach, der mit vielen Anmerkungen, Vorschlägen und Hilfestellungen mir ein wissenschaftliches Schreiben erst ermöglichte. Ebenso danke meiner Liebsten, die es nicht unterließ, mich ständig zum Fertigstellen der Dissertation zu motivieren und die es tatsächlich fertig brachte, mich zum Besseren zu ändern. Abschließend geht mein Dank an meine Familie, die mich jederzeit im Studium auf jede erdenkliche Weise unterstützt und auch noch viel Geduld bei der Abfassung meiner Dissertation bewiesen hat.

8

Lebenslauf

9

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Diagnostische Wertigkeit des 1 molaren Kontrastmittels Gadovist[®] für die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA) bei Stenosen der Beckenarterien im Vergleich zum Goldstandard i.a.-DSA“ im Institut für Klinische Radiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Reimer und Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Tombach selbstständig angefertigt habe. Ich habe sie nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet, keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen und sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Olaf Kniesel

Hardenbergstr. 13

32427 Minden

Minden, den 1 März 2005

Olaf Kniesel

10

Anhang

10.1 Datenblatt Enhancement

Daten-Tabelle Enhancement									
Patienten-Nr.:					Datum der:				
Name :					i.a.-DSA:				
Geb.-Datum :					CE-MRA Magnevist®:				
Dosis Gadovist®:					CE-MRA Gadovist® :				
Bemerkungen:									
Kontrastmittel		Gadovist®				Magnevist®			
Gefäßabschnitt	ROI	SI	SI	ΔSI	E	SI	SI	ΔSI	E
		prae	post			prae	post		
Aorta abdominalis infrarenal	1								
	2								
	3								
A. iliaca com. re.	1								
	2								
	3								
A. iliaca com. li.	1								
	2								
	3								
A. iliaca externa re.	1								
	2								
	3								
A. iliaca externa li.	1								
	2								
	3								
SI prae:	Signalintensität vor Kontrastmittelgabe								
SI post:	Signalintensität nach Kontrastmittelgabe								
ΔSI :	Differenz der Signalintensität								
E:	Enhancement nach Formel 3.2								
ROI:	Region of interest (Messareal)								

10.2 Befundbogen Stenosegraduierungen

Befundbogen Stenosegraduierungen				
Patienten-Nr.:				
Name:				
Geb.-Datum:				
i.a.-DSA Goldstandard <input type="checkbox"/>				
oder				
Kontrastmittel:				
<input type="checkbox"/>		CE-MRA Magnevist®		Datum:
<input type="checkbox"/>		CE-MRA Gadovist®		Datum:
		Dosis Gadovist® :		
Reader:				
<input type="checkbox"/>		A	<input type="checkbox"/>	B
<input type="checkbox"/>		C	Datum:	
Bemerkungen:				
Stenosegrad	0%	1-50%	51-99%	100%
Gefäßsegment				
Aorta abd. infrarenal				
Aortenbifurkation				
A. iliaca com. re.				
A. iliaca com. li.				
A. iliaca externa re.				
A. iliaca externa li.				

10.3 Kontingenztafeln - klinischen Befunde

Im folgenden sind die Auswertungen der MR-Angiographien im Vergleich zum Goldstandard i.a.-DSA durch die drei Reader A, B und C und einen virtuellen Reader im Detail aufgeführt. Die Darstellung erfolgt in Form von Kontingenztafeln (Kreuztabellen). Die Übereinstimmungen in den Stenosegraduierungen sind auf der Diagonalen der Kontingenztafeln in fett gedruckten Zahlen zu erkennen.

10.3.1 i.a.-DSA und 1 M Gadovist®

10.3.1.1 Gadovist® 0,05 mmol/kg KG

Auswertung der MR-Angiographien von 3 Patienten mit Gadovist® in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG unter Verwendung der body-phased-array Spule.

Tabelle 10.1: Reader A, Übereinstimmung 88,9%, Kappa 0,62

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	1	0	0	1
	1-50%	1	14	0	0	15
	51-99%	0	0	2	0	2
	100%	0	0	0	0	0
Gesamt		1	15	2	0	18

Tabelle 10.2: Reader B, Übereinstimmung 77,8%, Kappa 0,40

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	1	0	0	1
	1-50%	1	12	2	0	15
	51-99%	0	0	2	0	2
	100%	0	0	0	0	0
Gesamt		1	13	4	0	18

Tabelle 10.3: Reader C, Übereinstimmung 88,9%, Kappa 0,62

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	1	0	0	1
	1-50%	1	14	0	0	15
	51-99%	0	0	2	0	2
	100%	0	0	0	0	0
Gesamt		1	15	2	0	18

Tabelle 10.4: Virtueller Reader, Übereinstimmung 85,2%, Kappa 0,53

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	3	0	0	3
	1-50%	3	40	2	0	45
	51-99%	0	0	6	0	6
	100%	0	0	0	0	0
Gesamt		3	43	8	0	54

10.3.1.2 Gadovist® 0,15 mmol/kg KG

Auswertung der MR-Angiographien von 4 Patienten mit Gadovist® in einer Dosierung von 0,15 mmol/kg KG unter Verwendung der body-phased-array Spule.

Tabelle 10.5: Reader A, Übereinstimmung 75,0%, Kappa 0,65

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	7	3	0	0	10
	1-50%	1	4	1	0	6
	51-99%	0	1	1	0	2
	100%	0	0	0	6	6
Gesamt		8	8	2	6	24

Tabelle 10.6: Reader B, Übereinstimmung 70,8%, Kappa 0,61

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	7	3	0	0	10
	1-50%	0	5	1	0	6
	51-99%	0	0	2	0	2
	100%	0	0	3	3	6
Gesamt		7	8	6	3	24

Tabelle 10.7: Reader C, Übereinstimmung 87,5%, Kappa 0,83

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	8	2	0	0	10
	1-50%	0	5	1	0	6
	51-99%	0	0	2	0	2
	100%	0	0	0	6	6
Gesamt		8	7	3	6	24

Tabelle 10.8: Virtueller Reader, Übereinstimmung 77,8%, Kappa 0,69

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	22	8	0	0	30
	1-50%	1	14	3	0	18
	51-99%	0	1	5	0	6
	100%	0	0	3	15	18
Gesamt		23	23	11	15	72

10.3.1.3 Gadovist® 0,25 mmol/kg KG

Auswertung der MR-Angiographien von 7 Patienten mit Gadovist® in einer Dosierung von 0,25 mmol/kg KG unter Verwendung der body-phased-array Spule.

Tabelle 10.9: Reader A, Übereinstimmung 85,7%, Kappa 0,75

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	1	0	0	1
	1-50%	3	23	0	0	26
	51-99%	0	1	8	1	10
	100%	0	0	0	5	5
Gesamt		3	25	8	6	42

Tabelle 10.10: Reader B, Übereinstimmung 78,6%, Kappa 0,63

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	1	0	0	1
	1-50%	3	21	2	0	26
	51-99%	0	2	8	0	10
	100%	0	0	1	4	5
Gesamt		3	24	11	4	42

Tabelle 10.11: Reader C, Übereinstimmung 83,3%, Kappa 0,70

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	1	0	0	1
	1-50%	3	23	0	0	26
	51-99%	0	2	7	1	10
	100%	0	0	0	5	5
Gesamt		3	26	7	6	42

Tabelle 10.12: Virtueller Reader, Übereinstimmung 82,5%, Kappa 0,69

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	0	3	0	0	3
	1-50%	9	67	2	0	78
	51-99%	0	5	23	2	30
	100%	0	0	1	14	15
Gesamt		9	75	26	16	126

10.3.2 i.a.-DSA und 0,5 M Magnevist®

Auswertung der MR-Angiographien von 14 Patienten mit Magnevist® in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG unter Verwendung der Körper-Spule.

Tabelle 10.13: Reader A, Übereinstimmung 75,0%, Kappa 0,57

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	3	9	0	0	12
	1-50%	2	41	4	0	47
	51-99%	0	4	9	1	14
	100%	0	0	1	10	11
Gesamt		5	54	14	11	84

Tabelle 10.14: Reader B, Übereinstimmung 76,2%, Kappa 0,60

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	7	5	0	0	12
	1-50%	3	40	4	0	47
	51-99%	0	6	8	0	14
	100%	0	0	2	9	11
Gesamt		10	51	14	9	84

Tabelle 10.15: Reader C, Übereinstimmung 73,8%, Kappa 0,55

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	6	6	0	0	12
	1-50%	2	39	6	0	47
	51-99%	0	5	7	2	14
	100%	0	0	1	10	11
Gesamt		8	50	14	12	84

Tabelle 10.16: Virtueller Reader, Übereinstimmung 75,0%, Kappa 0,58

		CE-MRA				Gesamt
		0%	1-50%	51-99%	100%	
i.a.-DSA	0%	16	20	0	0	36
	1-50%	7	120	14	0	141
	51-99%	0	15	24	3	42
	100%	0	0	4	29	33
Gesamt		23	155	42	32	252

10.4 Kontrastmitteldaten

Tabelle 10.17: Pharmakokinetische Daten der Kontrastmittel

	1 M Gadovist[®]	0,5 M Magnevist[®]
Verteilungskoeffizient (Butanol/Wasser)	0,006	0,001
Osmolalität (0,5mol/l) (osmol/kg)	0,57	1,96
Osmolalität (1mol/l) (osmol/kg)	1,39	5,85
Viskosität (0,5mol/l) (cP)	1,43	2,9
Viskosität (1mol/l) (cP)	3,7	[>30]
T1-Relaxivität (0,47T, Wasser) ($1 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	3,6	3,8
T1-Relaxivität (0,47T, Plasma) ($1 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	5,6	4,8
T1-Relaxivität (1,5T, Plasma) ($1 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	5,2	4,1
T1-Relaxivität (2T, Wasser) ($1 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	4,4	4,4
T1-Relaxivität (2T, Plasma) ($1 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	6,1	5,1
Proteinbindung (%)	2,7	1
	nicht-ionisch	ionisch