

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

DISSERTATION

Magnetresonanzangiographie mit dem neuen Kontrastmittel
Gadobenate Dimeglumin:
Dosisfindung für die aortoiliakalen und supraaortalen Arterien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Petra Jordan, geb. Huchler
aus Biberach an der Riss

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Hamm
2. PD Dr. med. U. Teichgräber
3. Prof. Dr. med. N. Hosten

Datum der Promotion: 12. Mai 2006

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
1.1	ERKRANKUNGEN DER ARTERIEN	1
1.1.1	BEISPIELE FÜR ERKRANKUNGEN DER HIRNVERSORGENDEN ARTERIEN	1
1.1.2	BEISPIELE FÜR ERKRANKUNGEN DER ABDOMINELLEN ARTERIEN	1
1.1.3	BEISPIELE FÜR ERKRANKUNGEN DER AORTOILIAKALEN ARTERIEN	2
1.2	DIAGNOSE UND THERAPIE ARTERIELLER GEFÄßERKRANKUNGEN	3
1.3	DIE KONVENTIONELLE ANGIOGRAPHIE	4
1.4	DIE MR-ANGIOGRAPHIE.....	4
1.4.1	DIE ENTWICKLUNG DER KONTRASTVERSTÄRKTEN MR-ANGIOGRAPHIE.....	4
1.4.2	DIE CE MRA.....	5
1.5	FRAGESTELLUNG UND ZIEL	6
<u>2</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>8</u>
2.1	STUDIENABLAUF	8
2.1.1	PATIENTEN	8
2.1.2	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	8
2.1.3	RANDOMISIERUNG DER PATIENTEN	9
2.2	MAGNET RESONANZ ANGIOGRAPHIE.....	9
2.2.1	VERWENDETES GERÄT.....	9
2.2.2	UNTERSUCHUNGSSEQUENZEN UND -PARAMETER.....	9
2.2.3	DURCHFÜHRUNG DER MRA.....	10
2.2.4	VERWENDETES KONTRASTMITTEL.....	11
2.2.5	UNTERSUCHUNGSABLAUF	11
2.2.6	BILDREKONSTRUKTION	12
2.3	INVASIVE DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE	12

2.4	BEWERTUNG DER MRA	13
2.4.1	CHARAKTERISIERUNG DER DIAGNOSTIZIERTEN LÄSIONEN UND STENOSEGRADUIERUNG	14
2.4.2	GESAMTBILDQUALITÄT	14
2.4.3	LEVEL-OF-CONFIDENCE	14
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	14
2.5.1	TABELLARISCHER AUFBAU DES DATENSATZES	15
2.5.2	STATISTISCHE TESTS	16
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>18</u>
3.1	HÄUFIGKEITEN – DESKRIPTIVE STATISTIK.....	18
3.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND ALTERSVERTEILUNG	18
3.1.2	PATIENTENAUSSCHLUSS	18
3.1.3	ZAHL DER PATIENTEN JE KONTRASTMITTELDOSIS	19
3.1.4	GEFÄßPATHOLOGIEN	19
3.2	VALIDITÄTSPRÜFUNG DER CE MRA ANHAND DES GOLD-STANDARDS (DSA)	23
3.2.1	FALSCH POSITIVE UND FALSCH NEGATIVE DIAGNOSEN	24
3.2.2	ÜBEREINSTIMMUNG IN DIAGNOSE UND GRADUIERUNG VON STENOSEN/OKKLUSIONEN ..	25
3.2.3	SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT IN DER GRADUIERUNG SCHWERER STENOSEN	28
3.2.4	ÜBEREINSTIMMUNG IN DER DIAGNOSE VON ANEURYSMATA	28
3.3	QUALITATIVE BILDANALYSE	29
3.3.1	GESAMTBILDQUALITÄT	29
3.3.2	LEVEL-OF-CONFIDENCE	33
<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>38</u>
4.1	DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE	38
4.1.1	INVASIVITÄT	38
4.1.2	KONTRASTMITTELBEDARF	39
4.2	DIE MR-ANGIOGRAPHIE.....	40
4.2.1	TIME-OF-FLIGHT MR-ANGIOGRAPHIE (TOF MRA)	40
4.2.2	KONTRASTVERSTÄRKTE MRA (CE MRA)	40

4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	45
4.3.1	SENSITIVITÄT/SPEZIFITÄT IN DER DIAGNOSE VON ANEURYSMATA.....	45
4.3.2	SENSITIVITÄT/SPEZIFITÄT IN DER DIAGNOSE SCHWERER STENOSEN.....	45
4.3.3	QUALITÄTSKRITERIEN.....	48
4.4	FEHLERMÖGLICHKEITEN.....	51
<u>5</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>53</u>
<u>6</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>55</u>
<u>7</u>	<u>ANHANG</u>	<u>62</u>
7.1	LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	62
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
7.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	64

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

1 Einleitung

In den Industrienationen stellen die Folgen und Komplikationen der arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) ab dem 40. Lebensjahr die mit Abstand häufigste Erkrankungs- und Todesursache dar. Die häufigste Ursache der AVK ist die Arteriosklerose (90-95%), die vor allem durch Nikotinabusus, Hypertonie und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie) bedingt ist (Schmid A (2003)).

1.1 Erkrankungen der Arterien

1.1.1 Beispiele für Erkrankungen der hirnversorgenden Arterien

Gefäßpathologien der supraaortalen Gefäße manifestieren sich bevorzugt in Form von Stenosen (70%) oder atheromatöser Plaques (30%), wobei hierfür die Karotisgabel eine Prädilektionsstelle darstellt (Schmid A (2003)). Zerebrale Ischämien mit reversiblen neurologischen Ausfällen (TIA) werden in der Regel von Mikroembolien verursacht, die am häufigsten von ulzerierenden atheromatösen Plaques, selten auch von Knickbildungen (Kinking, Coiling) oder Aneurysmata der extrakraniellen Hirngefäße oder kardiogenen Thromben ausgehen. Auch Territorialinfarkte des Großhirns werden am häufigsten durch Thromboembolien aus denselben Gefäßregionen verursacht. Und nicht zuletzt sind – neben Verschlüssen der Hirnarterien – Stenosen der extrakraniellen Gefäße die häufigsten Verursacher von hämodynamisch bedingten Hirninfarkten. Dabei kommt es durch Abfall des Perfusionsdrucks zur Ischämie im Bereich der „letzten Wiesen“ (Endstrominfarkt) oder der „Wasserscheiden“ (Grenzzoneninfarkt) (Masuhr KF und Neumann M (1996)). Für das Stadium IV der zerebralen Ischämien (kompletter Hirninfarkt) muss mit einer Letalitätsrate von 20% gerechnet werden. Die zerebralen Durchblutungsstörungen liegen nach den kardiovaskulären und tumorösen Erkrankungen an dritter Stelle der Mortalitätsstatistiken westlicher Länder. Der Altersgipfel hirnischämischer Insulte liegt in der achten Lebensdekade (Creutzig A (1998)).

1.1.2 Beispiele für Erkrankungen der abdominalen Arterien

In der Aorta abdominalis und lumbalis treten pathologische Veränderungen am häufigsten in Form von Stenosen und Aneurysmata auf. Als Aneurysma gilt eine abgegrenzte Erweiterung der Arterie um mindestens 50% des ursprünglichen Kalibers. Männer sind zehnmal häufiger

betroffen als Frauen. Die Inzidenz des Aortenaneurysma steigt mit zunehmendem Lebensalter. Es wird bei 2% der Verstorbenen zwischen 50 und 60 Jahren, aber bei über 13% der über 90-jährigen gefunden. Die Symptomatik eines Bauchaortenaneurysma reicht von uncharakteristischen Missempfindungen bis zu schweren kolikartigen Bauchschmerzen. Die schwerste Komplikation liegt in der Ruptur, wobei 40% aller Rupturfälle die Erstmanifestation eines Aneurysma darstellen. 1-2% aller Todesfälle bei Männern über 65 Jahren sind durch Rupturierung eines Bauchaortenaneurysma bedingt (Creutzig A (1998)).

Die Ursachen der chronischen Nierenarterienstenose (NAS) sind vor allem die Arteriosklerose (70%) und die fibromuskuläre Dysplasie (20-25%). In 50% der Fälle bestehen beidseitige Veränderungen der Nierenarterien. Die chronische NAS ist für 5-10% der arteriellen Hypertonien (sog. renovaskulärer Hochdruck) mit allen daraus resultierenden schweren Folgen für den Organismus verantwortlich. Hierbei kommt es durch Senkung des Perfusionsdrucks der Niere zur kompensatorischen Renin-Angiotensin-System Stimulation (Goldblatt-Effekt) (Schmid A (2003)).

1.1.3 Beispiele für Erkrankungen der aortoiliakalen Arterien

Erkrankungen der aortoiliakalen Arterien (Pars abdominalis aortae, A. iliaca communis, externa und interna) werden, als die Extremitäten versorgenden Arterien zum Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK) der Beine gezählt. Allgemein sind Männer fünfmal häufiger von einer paVK betroffen als Frauen, die Prävalenz liegt unter den über 65-jährigen Männern bei 35%. Hierbei liegt in ca. 30% der Fälle eine paVK vom Beckentyp, also eine Verschlusskrankheit der aortoiliakalen Arterien vor (Oberschenkeltyp [A. femoralis und A. poplitea] ca. 50%, peripherer Typ [A. tibialis, A. fibularis und Fußarterien] ca. 20%). Bei der Verschlusskrankheit der aortoiliakalen Gefäße können drei Typen unterschieden werden: Typ I mit segmentären aortoiliakalen Verschlüssen, der Aortobifurkationstyp (Typ II) mit typischem Leriche-Syndrom und die hohe Aortenthrombose mit proximalem Verschluss bis zum Abgang der Nierenarterien (Typ III). Innerhalb von fünf Jahren treten bei einem Viertel der Patienten mit asymptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK I°) Beschwerden auf. Die ersten klinischen Symptome sind belastungsabhängige Schmerzen (paVK II°), da die bei Muskelarbeit erforderliche Mehrdurchblutung schneller eingeschränkt ist als die arterielle Ruhedurchblutung. Als typische Beschwerden werden Schmerzen vorgetragen, die zum zeitweiligen Stehenbleiben zwingen und dabei vollständig abklingen („Schaufensterkrankheit“). Die Beschwerden projizieren sich in die Etage unterhalb des Verschlusses. Da bei der paVK vom

Beckentyp die Schmerzen in der Gesäß- und Oberschenkelmuskulatur auftreten, wird hier häufig die Fehldiagnose Coxarthrose oder LWS-Syndrom gestellt. Das Leriche-Syndrom, hervorgerufen durch einen Aortenbifurkationsverschluss (Typ II der aortoiliakalen paVK) kann zu ischialgiformen Beschwerden und Impotentia coerundi (Erektionsschwäche) führen (Creutzig A (1998)). Im fortgeschrittenen Stadium der paVK der Beine treten ischämische Ruheschmerzen auf (paVK III°), die bis zu Nekrose, Gangrän und Ulcus am betroffenen Bein (paVK IV°) führen können. Durch bakterielle Superinfektion mit entzündlichem, später hypoxischem Ödem und dadurch weiterer Abdrosselung der Blutzufuhr kann es zur Ausschüttung ischämiebedingter Toxine kommen, die nicht selten eine rasche, lebenserhaltende Amputation des betroffenen Beines notwendig machen (Schmid A (2003)).

1.2 Diagnose und Therapie arterieller Gefäßerkrankungen

Das therapeutische Vorgehen bei arteriellen Gefäßerkrankungen ist nach Ausschöpfung aller konservativen (Nikotinkarenz, vasoaktive Substanzen, rheologische Maßnahmen, Gewichtsreduktion, Antikoagulation) und interventionellen (perkutane transluminäre Angioplastie [PTA], Stent) Behandlungskonzepten die chirurgische Intervention (z.B. Thrombendarteriektomie [TEA], Bypass). Sie wird außerdem für symptomatische wie asymptomatische Stenosen über 70% der A. carotis (NASCET (1998), ACAS (1995)), für hämodynamisch wirksame Stenosen über 50% im Falle einer paVK oder chronischen NAS, sowie für Aortenaneurysmata über 5 cm Durchmesser bei Patienten bis 75 Jahren empfohlen (Schmid A (2003)). Die Operabilität eines Patienten hängt dabei nicht nur von seiner allgemeinen Operationsfähigkeit ab (Alter, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren), sie ist außerdem stark beeinflusst durch den angiographischen Befund des Patienten (Zu- und Abflussverhältnisse, Gefäßverläufe, Ausdehnung der Pathologie). Auf das Vorliegen einer Gefäßerkrankung kann weitestgehend mit Hilfe allgemeiner (Anamnese, Inspektion, Auskultation, Palpation, Dopplerdruckmessung, Funktions- und Belastungstests) und nicht-invasiver Untersuchungsmethoden (Doppler-Sonographie [z.B. A. carotis], Sonographie [z.B. Bauchortenaneurysma]) geschlossen werden. Für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen bei vorliegender Gefäßerkrankung ist die Angiographie jedoch nahezu unersetzlich. Sie ermöglicht erstens die Diagnosestellung, das heißt eine möglichst exakte Aussage über die Art und die Längenausdehnung einer Gefäßpathologie, zweitens eine genaue Stadieneinteilung (Staging, Graduierung) und drittens liefert sie eine operationsrelevante Übersicht über die Gefäßverläufe

im Operationsgebiet. Ihre klinische Relevanz zur Festlegung des weiteren therapeutischen Vorgehens ist daher offenkundig.

1.3 Die konventionelle Angiographie

Als konventionell angewandte Angiographiemethode steht die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Verfügung. Als Katheterverfahren ist sie eine invasive Methode der Gefäßdarstellung. Ihre totale Komplikationsrate liegt bei 3,6-4,8% (Waugh JR und Sacharias N (1992), Perendreu J et al. (1996)). Vor Durchführung einer DSA muss daher, trotz ihres diagnostischen Nutzen, eine enge Indikationsstellung vorgenommen werden. Aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung und mangels Verfügbarkeit eines zur Angiographie geeigneten MR-Tomographen gilt sie – trotz ihrer Invasivität – vielerorts noch bis heute als diagnostischer Gold-Standard unter den verschiedenen Angiographietechniken (Computertomographie [CT], Magnetresonanz-Angiographie [MRA]). Angestrebt werden sollte folglich die Entwicklung einer nebenwirkungsfreien, da nicht-invasiven Angiographiemethode. Mit der vorliegenden Arbeit soll diesem Ziel näher gekommen werden.

1.4 Die MR-Angiographie

1.4.1 Die Entwicklung der kontrastverstärkten MR-Angiographie

Daher nahm die Bedeutung der MR-Angiographie als nicht-invasive Technik der Gefäßdarstellung in den vergangenen Jahren im klinischen Alltag stetig zu. Die Entwicklung neuerer ultraschneller, T1-gewichteter, 3D Gradienten-Echo-Sequenzen (TR<10ms, TE: 1-3ms, Kippwinkel <45°) erbrachte die Möglichkeit der MR-Bildakquisition innerhalb von ca. 25 Sekunden und weniger. Erst diese schnellen Sequenzen ermöglichten die Bilderstellung während der initialen arteriellen Passage (First-pass) des Kontrastmittels nach periphervenöser Injektion. Dies war eine Voraussetzung zur Durchführung einer kontrastmittelgestützten Gefäßdarstellung im Magnet Resonanz Tomographen mit niedermolekularen Kontrastmitteln. Sie sind rein extrazelluläre Substanzen, die nach intravenöser Injektion in eine periphere Vene rasch in den Extravasalraum diffundieren und dadurch ein die Bildqualität stark vermindertes Hintergrundsignal in der Umgebung der Gefäße erzeugen. Durch die technische Möglichkeit einer ultraschnellen T1-gewichteten MRA-Sequenz zur Bildakquisition in First-pass des Kontrastmittels wurde dies erstmals umgangen (Prince MR (1994), Prince MR et al. (1995),

Shetty AN et al. (1995)). Seither unterliegt die kontrastverstärkte Magnet Resonanz Angiographie (contrast-enhanced magnetic resonance angiography [CE MRA]) einer ständigen Weiterentwicklung. Ihre Vorteile gegenüber der DSA liegen in einer weitaus geringeren Komplikationsrate, bedingt durch Non-Invasivität und niedrigem Kontrastmittelbedarf, bei fehlender Strahlenexposition (Rosati G et al. (1994), Prince MR et al. (1996), Swan SK et al. (1999)).

1.4.2 Die CE MRA

1.4.2.1 Niedermolekulare Kontrastmittel in der CE MRA

In der CE MRA eingesetzte niedermolekulare Kontrastmittel erzielen die Anhebung des intravasalen Kontrastes durch die Verringerung der T1-Relaxationszeit von Wasserstoffprotonen in menschlichem Blutplasma. Herkömmlich angewandte niedermolekulare, gadoliniumhaltige Kontrastmittel (wie z.B. Gadopentate Dimeglumin [Magnevist®], Gadoteridol [ProHance®], Gadoterat [Dotarem®], Gadodiamid [Omniscan®]) unterscheiden sich zwar in ihren physikochemischen Eigenschaften, nicht jedoch hinsichtlich ihrer vaskulären Kontrastierungseigenschaften (vergleichbar hohe T1-Relaxationszeitverkürzung von Wasserstoffprotonen in menschlichem Blutplasma). Sie sind rein extrazelluläre Substanzen, diffundieren nach intravenöser Injektion (ähnlich wie jodhaltige Kontrastmittel) schnell in den Extravasalraum und unterliegen einer raschen renalen Elimination durch passive glomeruläre Filtration (Cavagna FM et al. (1997), Kirchin MA et al. (1998)).

1.4.2.2 Gadobenate Dimeglumin, ein neues niedermolekulares Gadolinium Kontrastmittel

In dem in der vorliegenden Studie getesteten Kontrastmittel Gadobenate Dimeglumin (MultiHance®) des Herstellers Bracco S.p.A., Milano, Italien, ist Gadolinium als Salz mit Meglumin in 0,5-molarer Konzentration gelöst. Das Kontrastmittelmolekül besitzt eine lipophile Seitenkette, die zu einer schwachen, reversiblen Proteinbindung mit humanem Serumalbumin führt, welche nach periphervenöser Injektion die Extravasion des Kontrastmittels verzögert.

Aufgrund der Moleküleigenschaften von Gadobenate Dimeglumin verkürzt es die T1-Relaxationszeit von Wasserstoffprotonen im Blut nahezu doppelt so stark wie herkömmliche gadoliniumhaltige Kontrastmittel. Die Relaxivität des Kontrastmittels liegt dadurch bei $9,7 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Daraus folgt eine merklich höhere intravasale Kontrastierungseigenschaft von Gd-BOPTA gegenüber herkömmlich angewandten, niedermolekularen, gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln

bei gleicher Dosis. Daraus resultiert eine statistisch signifikant höhere intravasale Signalintensität in mit Gadobenate Dimeglumin durchgeführten kontrastverstärkten Magnetresonanztomographien, verglichen mit anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei gleicher Dosierung.

Nach intravenöser Injektion verteilt sich Gadobenate Dimeglumin rasch im intravasalen Raum. Das Kontrastmittel ist eine extrazelluläre Substanz, die jedoch zu einem geringen Teil selektiv von Hepatozyten aufgenommen wird. Seine vaskuläre Halbwertszeit beträgt ca. 90 Minuten. Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 8 Stunden. Nach 24 Stunden ist es in unveränderter Form zu 78-94% durch die Nieren und zu einem geringen Teil (ca. 3-5%) mit der Galle ausgeschieden (Cavagna FM et al. (1997), Kirchin MA et al. (1998), Tengg-Kopliq H v. et al. (2003)).

1.5 Fragestellung und Ziel

Die vorliegende Arbeit soll der Etablierung einer nebenwirkungsfreien, da nicht-invasiven Angiographiemethode dienen. Die DSA gilt heute vielerorts, trotz ihrer Invasivität, als gängige Angiographiemethode. Gründe hierfür sind zum einen die mangelnde Verfügbarkeit eines potenten MR-Tomographen, zum anderen wird die Aussagekraft der CE MRA aufgrund der höheren räumlichen Auflösung der DSA häufig in Frage gestellt. Gegen letzteres Argument möchte die vorliegende Arbeit Widerspruch leisten.

Mit den bisher in der CE MRA angewandten niedermolekularen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ergaben sich Einschränkungen, die vor allem Fehlinterpretationen von Verschlusskrankheiten betrafen. Dabei wurde eine vorwiegende Neigung zur Übergraduierung von Stenosen durch die CE MRA beobachtet (Mitsuzaki K et al. (2000a), Oberholzer K et al. (2001)). Die exakte Angabe von Art, Ausmaß und Graduierung einer Gefäßpathologie entscheidet über das weitere therapeutische Vorgehen, und ein verlässlicher angiographischer Befund beeinflusst das Outcome therapeutisch-operativer Maßnahmen. Daher ist es offensichtlich, dass an eine angiographische Untersuchungsmethode hohe Anforderungen bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität gestellt werden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob und in welcher Dosierung Gadobenate Dimeglumin als ein neues niedermolekulares gadoliniumhaltiges Kontrastmittel mit nahezu zweifach höherer T1-Relaxationszeitverkürzung in Blut, diskret verlängerter intravasaler Verweildauer und statistisch signifikant höherer intravasaler Signalintensität gegenüber

herkömmlich angewandten gadoliniumhaltigen MRA-Kontrastmitteln eine höhere diagnostische Aussage erbringt. Hierzu wurde eine ultraschnelle 3D-CE MRA mit Gadobenate Dimeglumin durchgeführt. Sensitivität und Spezifität von Gadobenate Dimeglumin in der CE MRA, wurden in vier verschiedenen Dosierungen bezüglich der Diagnose und Graduierung von Verschlusskrankheiten der Gefäße mit dem Gold-Standard (DSA) verglichen. Weiterhin wurde für jede der drei Untersuchungsregionen (Carotiden, Abdominal- und Iliakalgefäße) ein Dosisvergleich für die Bildqualität (ermittelt durch die Parameter Gesamtbildqualität und Level-of-Confidence) der Gadobenate Dimeglumin CE MRA durchgeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Das Studienprotokoll war im Rahmen einer multizentrischen klinischen Phase II Studie festgelegt durch die Forschungsleitung Bracco s.p.a., Mailand, Italien. Es wurde ein randomisierter, doppelt verblindeter Parallelgruppenvergleich zur Kontrastmitteldosisfindung für die Gadobenate Dimeglumin CE MRA durchgeführt. Nach Eingang des zustimmenden Ethik-Votum vom 19. Januar 1998, wurde in unserem Zentrum (Radiologisches Institut der Charité, Universitätsmedizin Berlin – Campus Mitte) am 01. Juni 1998 die Studie eröffnet.

Die vorliegende Auswertung ist insofern abweichend vom vorgegebenen Studienprotokoll, da im Rahmen der Phase II Studie ein Vergleich der CE MRA mit der Nativtechnik (TOF) erstellt wurde. In die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde jedoch die Nativtechnik nicht miteinbezogen. Hingegen wurde ein intraindividueller Vergleich der CE MRA mit der DSA, als diagnostischer Gold-Standard angestellt. Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle jedoch das gesamte Studienprotokoll, sofern vorhanden, genannt werden.

2.1.1 Patienten

Das Untersuchungskollektiv setzte sich aus 77 Patienten zusammen, die sich im Zeitraum vom 01.06.1998 bis 31.05.1999 in der Gefäßchirurgischen und Internistischen (v.a. Kardiologischen und Angiologischen) Klinik sowie im Doppler-Ultraschall der Neurologischen Abteilung der Charité, Universitätsmedizin Berlin – Campus Mitte zur Abklärung oder Behandlung eines auffälligen Gefäßbefundes einfanden. Gemäß der Lokalisation der Gefäßpathologien wurden die Patienten in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt, in die Carotiden-, die Abdominalgefäß- und die Iliakalgefäß-Patientengruppe. Als Referenzstandard zur Validitätsprüfung der Gadobenate Dimeglumin CE MRA diente die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Diese war im gleichen Institut oder an einer anderen Einrichtung bei einem Teil der Patienten aus klinischer Indikation im Vorfeld durchgeführt worden, durfte jedoch nicht älter als 6 Wochen sein.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 81 Jahren, die vorher eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme abgegeben hatten. Bei allen Patienten lag eine

klinisch-anamnestisch (z.B. Beschwerden im Sinne einer paVK), klinisch-examinatorisch (z.B. Auskultation von Strömungsgeräuschen oder Palpation aneurysmatischer Pulsationen) oder ein durch ein bildgebendes Verfahren (z.B. DSA oder Doppler-Ultraschall) gestützter Verdacht auf eine Gefäßpathologie vor.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden schwangere oder stillende Frauen und Patienten, die innerhalb der letzten 48 Stunden vor Einschluss in die Studie ein anderes Kontrastmittel oder 30 Tage vor Einschluss in die Studie im Rahmen einer anderen Studie ein Medikament erhalten hatten. Ausgeschlossen waren außerdem Patienten mit schwerer Klaustrophobie oder schwerer Herzerkrankung (NYHA-Stadium III-IV), Patienten mit Herzschrittmachern oder ferro-magnetischem Material und Patienten mit bekannter Hypersensibilität gegenüber jeglicher Art von Gadoliniumsubstraten oder Röntgenkontrastmitteln. Bei jeder Frau wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt, wenn ihre Menopause nicht länger als 5 Jahre zurücklag oder keine chirurgische Sterilisation durchgeführt worden war.

2.1.3 Randomisierung der Patienten

Sobald die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme des Patienten vorlag, wurde dieser einer der vier Kontrastmitteldosisgruppen (Gruppe 1: 0,025 mmol/kg KG, Gruppe 2: 0,05 mmol/kg KG, Gruppe 3: 0,1 mmol/kg KG oder Gruppe 4: 0,2 mmol/kg KG) nach einem vorgegebenem Randomisierungsschema zugeteilt.

2.2 Magnet Resonanz Angiographie

2.2.1 Verwendetes Gerät

Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich um einen 1,5 Tesla Ganzkörper Magnet Resonanz Tomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen).

Alle Untersuchungen wurden mit Hilfe einer, der entsprechenden Körperregion angepassten, phased-array Körperoberflächenspule durchgeführt.

2.2.2 Untersuchungssequenzen und -parameter

An jedem Patienten wurde in T2-Wichtung eine 3D-Time-of-Flight MRA (3D-TOF MRA) und mit einer ultraschnellen T1-gewichteten 3D Gradienten-Echo-Sequenz eine kontrastverstärkte

MRA (contrast-enhanced MRA (CE MRA)) durchgeführt. Die der jeweiligen Untersuchung zugrundeliegenden Untersuchungsparameter können nachfolgender Tabelle (Tab. 1) entnommen werden.

Tab. 1: Zusammenfassung der Untersuchungsparameter für die CE MRA.

	Carotiden		Abdominalgefäße		Iliakalgefäße	
	CE MRA	3D-TOF MRA	CE MRA	3D-TOF MRA	CE MRA	3D-TOF MRA
TR	4,6ms		4,6ms		4,6ms	
TE	1,8ms		1,8ms		1,8ms	
TA	15s	<20min	23s	<10min	23s	<10min
Kippwinkel	40°		40°		40°	
Matrix	135x512		190x256		200x512	
Partitionen	32		64		32	
Blockdicke	90mm	3x60mm	90mm	70mm	90mm	60mm
Effektive Dicke	2mm	1,5mm	3mm	1,5mm	3,5mm	3mm

2.2.3 Durchführung der MRA

Die Patienten der Carotiden-Gruppe wurden mit einer phased-array Halsspule untersucht. Für die Untersuchung der Patienten der Abdominalgefäß-Gruppe wurden die Patienten so gelagert, dass die Markierungslinie einer phased-array Körperspule etwa eine handbreit unterhalb des Anulus infrasternalis zu liegen kam. Für die Patienten der Iliakalgefäß-Gruppe sollte die Markierungslinie der phased-array Körperspule auf den kranialen Rand der Spina iliaca anterior superior zeigen. Des weiteren wurden den Patienten der Abdominalgefäß- und der Iliakalgefäß-Gruppen 1 bis 2ml des Spasmolyticums Butylscopolaminiumbromid in den M. deltoideus injiziert, um durch die Relaxation der Darmmuskulatur eine Minimierung der für die Bildgebung qualitätsmindernden Darmbewegungen zu erzielen. Außerdem wurden diese Patienten angewiesen, während der aktiven Messzeit des Gerätes einem Atemkommando zu folgen. Dadurch wurde eine Bildaufnahme in Endinspiration bewirkt, um die qualitätsmindernde

Auswirkung der Atembewegung der Bauchorgane („blurring“) zu minimieren. Um Bewegungsartefakte auch innerhalb der Carotiden-Patientengruppe zu reduzieren, wurden diese Patienten dazu aufgefordert, während der Aufnahmezeit nicht zu schlucken oder tief einzuatmen.

Das Kontrastmittel Gadobenate Dimeglumin wurde über einen zuvor gelegten peripheren venösen Zugang einer Antebrachialvene verabreicht.

2.2.4 Verwendetes Kontrastmittel

Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um das Gadolinium-Kontrastmittel Gadobenate Dimeglumin (0,5M) mit dem Handelsnamen Multihance® des Herstellers Bracco s.p.a., Mailand, Italien. Es ist auf dem europäischen Markt seit 1998 für die Leberdiagnostik und seit 2000 für die ZNS-Bildgebung zugelassen.

Gadobenate Dimeglumin wurde in der vorliegenden Studie in vier verschiedenen Dosierungen getestet. Dabei wurde ausgehend von der höchsten Dosierung jeweils eine Halbierung vorgenommen, um die nächst kleinere Kontrastmitteldosis zu erhalten (0,2 mmol/kg KG -> 0,1 mmol/kg KG -> 0,05 mmol/kg KG -> 0,025 mmol/kg KG).

In 0,15 molarer NaCl-Lösung liegt die longitudinale T1-Relaxationszeitverkürzung von Gadobenate Dimeglumin (Multihance®) nur wenig über jener herkömmlicher gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (zwischen 4,3 und 5,0 mM⁻¹s⁻¹). Dagegen ist sie im Serum etwa doppelt so hoch (9,7 mM⁻¹s⁻¹). Dies wird auf eine lipophile Seitenkette des Kontrastmittelmoleküls zurückgeführt, die zu einer schwachen reversiblen Proteinbindung mit humanem Serumalbumin führt.

Ein Teil der injizierten Kontrastmitteldosis von Gadobenate Dimeglumin wird (aufgrund der Substitution einer hydrophoben Seitenkette) selektiv von Hepatozyten aufgenommen. 24 Stunden nach Applikation ist es in unveränderter Form zu 78-94% durch die Nieren und zu 3-5% über die Leber ausgeschieden (Cavagna FM et al. (1997), Kirchin MA et al. (1998), Tengg-Kopliq H v. et al. (2003)).

2.2.5 Untersuchungsablauf

Bei jedem Patient wurde eine konventionelle, T2 gewichtete MRA in Nativtechnik (3D-TOF MRA) erstellt.

Zur Durchführung der CE MRA wurde zunächst via Power-Injektor ein Testbolus von 2ml Gadobenate Dimeglumin zur Ermittlung der Kreislaufzeit appliziert (Bolus-Timing). Danach

erfolgte die intravenöse Injektion der durch Randomisierung festgelegten Kontrastmitteldosis von Gadobenate Dimeglumin mit einer Flussgeschwindigkeit von 2 ml/s, die mit der Injektion von 20ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung abgeschlossen wurde. Zur Optimierung des Kontrastes wurden die zentralen k-Raumlinien zu Beginn der Akquisition gewählt.

2.2.6 Bildrekonstruktion

Aus dem akquirierten 3D-Volumendatensatz wurden im Zuge der Bildnachbearbeitung Maximum-Intensity-Projektionen (MIP) angefertigt. Diese umfassten zwölf dreidimensionale Ansichten auf den Gefäßbaum, aus um jeweils 15° gedrehter Perspektive, in einem Gesamtumfang von 180°.

2.3 Invasive digitale Subtraktionsangiographie

Die Verfahrenstechnik für die im Institut erstellten digitalen Subtraktionsangiographien war wie folgt. Nach lokaler Anästhesie erfolgte die Punktion der A. femoralis communis dextra und die Einlage einer 5French-Schleuse. Für die Darstellung der supraaortalen Gefäße wurde zunächst eine Übersichtsangiographie in PA- und LAO-Projektionsebene mittels eines Ringkatheters durchgeführt und dann nachfolgend die Aa. carotes sondiert und in mindestens zwei Projektionsebenen (streng seitlich, p.a.) dargestellt. Für die abdominellen Gefäße erfolgte die Übersichtsangiographie in PA-Projektion. Zur besseren Visualisierung der Beckengefäße wurde regelhaft eine Beckenübersichtsangiographie mit Lage des Pigtail-Katheters in Höhe der Aortenbifurkation in LAO- und RAO-Projektion durchgeführt. Sämtliche Untersuchungen wurden in digitaler Subtraktions-Technik durchgeführt (Siemens Multiscope, Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland). Als Kontrastmittel wurde Imeron 300 verwendet (Imeron, Schering, Berlin, Deutschland).



Abb. 1: Beispiele für DSA (links) und CE MRA (rechts) einer sich früh verzweigenden A. renalis mit einer akzessorischen Arterie am unteren Nierenpol.

2.4 Bewertung der MRA

Die Gefäßbäume der verschiedenen Untersuchungsterritorien waren in 9 Gefäßsegmente eingeteilt (Abb. 2).

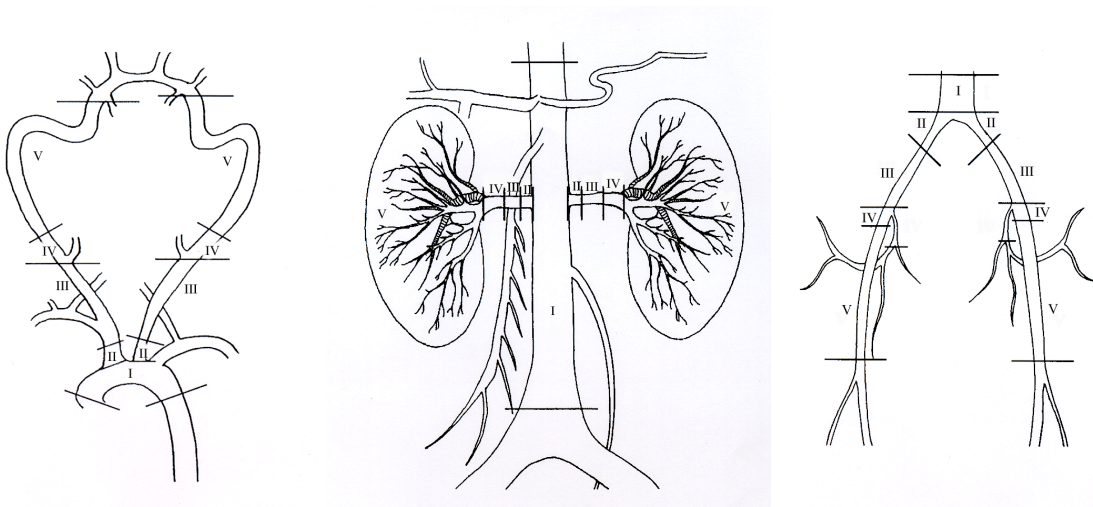


Abb. 2: Die Gefäßbäume der (a) Carotiden-, (b) Abdominalgefäß- und (c) Iliakalgefäß-Patientengruppen mit der Lokalisation der einzelnen Gefäßsegmente in skizzierter Darstellung.

Durch zwei unabhängige und verblindete in der MRA Diagnostik erfahrene Untersucher wurde die MRA anhand der MIP wie folgt bewertet. Dabei einigten sich beide Untersucher auf ein gemeinsames Ergebnis.

2.4.1 Charakterisierung der diagnostizierten Läsionen und Stenosegraduierung

Jede diagnostizierte Läsion wurde näher charakterisiert und ihre Lokalisation im Gefäßbaum notiert. Im Falle einer Stenose wurde der Grad der Stenosierung angegeben (Grad 1: Stenosierung $\leq 50\%$, Grad 2: Stenosierung $>50\% \leq 75\%$, Grad 3: Stenosierung $>75\% - 99\%$, Grad 4: Okklusion).

2.4.2 Gesamtbildqualität

Zur Erfassung der Gesamtbildqualität der CE MRA dienten drei Kriterien:

- 1.) Subjektiver Bildeindruck
- 2.) Vollständigkeit und Beurteilbarkeit der Aorta abdominalis bzw. des Aortenbogens und der proximalen Arterien, Homogenität und Ausdehnung der vaskulären Kontrastierung
- 3.) Artefakte: Venöse Überlagerung, Bewegungsartefakte/‘blurring’

Die beiden verblindeten Untersucher ermittelten eine gemeinsame Score-Wertung (0: unzureichend - keine diagnostische Aussage möglich, 1: schlecht interpretierbar, 2: suboptimal interpretierbar, 3: gut interpretierbar, 4: sehr gut interpretierbar) für jedes der 9 Gefäßsegmente eines Gefäßbaumes (siehe Abb. 2). Der Wert der Gesamtbildqualität errechnete sich schließlich aus der Summe aller Score-Werte des jeweiligen Patienten, weshalb sich bei neun Gefäßsegmenten ein Wertebereich von Null (am schlechtesten) bis 36 (am besten) ergab.

2.4.3 Level-of-Confidence

Der Level-of-Confidence gibt an, wie sicher sich die Untersucher bei der Charakterisierung der einzelnen Läsionen waren, die in der CE MRA diagnostiziert wurden. Er wurde als zusätzliches klinisch-diagnostisches Kriterium zur Beurteilung der Bildqualität bzw. –aussagekraft in die Datenerhebung aufgenommen. In Abhängigkeit von der Sicherheit der Diagnosestellung wurde für jede Läsion eine Wertung von 1: „unsicher“, 2: „wahrscheinlich“, 3: „möglich“ bis 4: „sicher“ vergeben.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung beinhaltete bei einem Teil der Patienten die Prüfung von Sensitivität und Spezifität der Gadobenate Dimeglumin CE MRA für die Diagnose von

Verschlusskrankheiten und Aneurysmata, und die Graduierung von Stenosen. Als Referenzstandard diente im intraindividuellen Vergleich die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Des Weiteren wurde die Bildqualität der CE MRA durch interindividuellen Vergleich der Parameter Gesamtbildqualität und Level-of-Confidence bestimmt. Alle Ergebnisse wurden dahingehend geprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kontrastmitteldosen beobachtet werden kann.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der PC-Software „SPSS für Windows“. Die 3D-TOF MRA wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

2.5.1 Tabellarischer Aufbau des Datensatzes

Das Datenmaterial wurde zum einen in einer Patienten-bezogenen Tabelle, zum anderen in einer Gefäßsegment-bezogenen Tabelle verarbeitet. Die Patienten-bezogene Tabelle bestand aus 77 Zeilen, die Daten eines jeden Patienten waren in einer Zeile enthalten. Anhand dieser Tabelle wurden die Patienten-bezogenen Häufigkeiten und die Gesamtbildqualität ausgewertet.

Die Gefäßsegment-bezogene Tabelle bestand aus 1001 Zeilen. Die Gefäßbäume der einzelnen Patientengruppen waren in 9 Gefäßsegmente unterteilt (siehe Abschnitt 3.1.4.1). Dabei wurden bei allen Patienten die Gefäßsegmente Seg.I (Aorta), rechte Seite-Seg.IV, rechte Seite-Seg.V und linke Seite-Seg.IV doppelt aufgeführt, da für diese Gefäßsegmente zum Teil zwei verschiedene Diagnosen erstellt wurden. Somit setzt sich die Tabelle aus 13 Gefäßsegmenten pro Patient zusammen. Anhand dieser Tabelle wurden die Gefäßsegment-bezogenen Häufigkeiten, die Stenosegraduierung, die Sensitivität und Spezifität der CE MRA und der Level-of-Confidence analysiert.

Zur Ermittlung der Sensitivität und Spezifität der CE MRA diente die DSA als Gold-Standard. Sie war bei 31 Patienten (entsprechend 403 Gefäßsegmente) verfügbar. Hierbei mussten drei Gefäßsegmente ausgeschlossen werden, da sich im Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen aus einer Stenose mit aneurysmatischer Aufweitung nachweislich (durch eine erneute DSA) eine Dissektion entwickelt hatte, eine Übereinstimmung zwischen CE MRA und Gold-Standard folglich nicht mehr vorliegen konnte. Die Zuverlässigkeitsprüfung erfolgte folglich an 400 Gefäßsegmenten (vgl. hierzu Tab. 2).

Tab. 2: Übersicht zum tabellarischen Aufbau des Datensatzes, und über die Verteilung des Patientengutes innerhalb der einzelnen Untersuchungsbereiche (*Ausschluss dreier Gefäßsegmente vgl. Abschnitt 3.1.2).

	Patienten-bezogene Tabelle	Gefäßsegment-bezogene Tabelle	
Statistische Auswertung von	<i>Häufigkeiten, Gesamtbildqualität</i>	<i>Häufigkeiten, Level-of-Confidence, Sensitivität/Spezifität der CE MRA</i>	
	Zahl der Patienten	Zahl der Gefäßsegmente	
		Gesamt	Davon mit DSA
Carotiden	39	507	179 (182-3)*
Abdominalgefäße	20	260	117
Iliakalgefäße	18	234	104
Gesamt	77	1001	400 (403-3)*

2.5.2 Statistische Tests

2.5.2.1 Ermittlung von Sensitivität und Spezifität der CE MRA anhand des Gold-Standards

Die Übereinstimmung der CE MRA mit der DSA in der Diagnose von Verschlusskrankheiten und Aneurysmata wurde mit Hilfe der Kappa-Analyse untersucht. Die Kappa-Werte wurden interpretiert als $<0,10$ = keine Übereinstimmung, $0,10-0,40$ = schwache Übereinstimmung, $0,41-0,60$ = deutliche Übereinstimmung, $0,61-0,80$ = substantielle Übereinstimmung und $0,81-1,0$ = quasi vollständige Übereinstimmung. Die Berechnung der Monte-Carlo-Signifikanz gab Aufschluss über die Signifikanz der Abhängigkeit der Übereinstimmung von der Kontrastmitteldosis. Die Stenosegraduierung wurde durch Angabe der Übereinstimmung in Prozent und der Zahl der über- und untergraduierten Fälle dargestellt. Des Weiteren wurde die Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Graduierung schwerer Stenosen ($>50\%$ für Abdominal- und Iliakalgefäße, $>75\%$ für Carotiden) ermittelt (Wernecke KD (1998)).

2.5.2.2 *Gesamtbildqualität*

Mit Hilfe des Boxplots und Kruskal-Wallis-Tests sollte die Abhängigkeit der Gesamtbildqualität von der Kontrastmitteldosis ermittelt werden. In jenen Fällen, in denen der Kruskal-Wallis-Test eine signifikante Abhängigkeit ergab, wurde der Mann-Whitney-Test angewandt, um die Signifikanz der Abweichung zwischen den verschiedenen Kontrastmitteldosen im Paarvergleich zu ermitteln. Dabei wurde entweder ein sechspaariger Vergleich (alle Dosierungen werden miteinander verglichen), wobei eine α -Adjustierung nach Bonferroni ($\alpha^* = \alpha/6$) vorgenommen werden musste, oder ein vierpaariger Vergleich (die beiden tiefen Dosierungen werden mit den höheren verglichen; mit $\alpha = 0,05$) durchgeführt (Wernecke KD (1998)).

2.5.2.3 *Level-of-Confidence*

Für den Level-of-Confidence wurde die asymptotische Signifikanz p durch den Chi-Quadrat-Test ermittelt. Ergab sich eine statistisch signifikante Abweichung $p < \alpha$ ($\alpha = 0,05$), so war eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Level-of-Confidence von der Kontrastmitteldosis nachgewiesen und es wurde mit dem Mann-Whitney-Test weiterverfahren. Dabei wurden im sechspaarigen Vergleich die einzelnen Kontrastmitteldosierungen untereinander auf eine statistisch signifikante Abweichung $p < \alpha^*$ (bei $\alpha^* = \alpha/6$, nach Adjustierung durch Bonferroni) hin untersucht (Wernecke KD (1998)).

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeiten – Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv und Altersverteilung

Das Untersuchungskollektiv umfasste 77 Patienten (darunter 21 Frauen und 56 Männer) im Alter von 28 bis 81 Jahren (Alter im Mittel 61,5 Jahre). Gemäß der Lokalisation der Gefäßpathologien wurden die Patienten in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt, in die Carotiden-, die Abdominalgefäß- und die Iliakalgefäß-Gruppe. Dabei wurden 39 Patienten in die Carotiden-, 20 Patienten in die Abdominalgefäß- und 18 Patienten in die Iliakalgefäß-Gruppe eingeschlossen. Als Referenzstandard zur Validitätsprüfung der Gadobenate Dimeglumin CE MRA diente die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Diese war bei 31 Patienten (7 Frauen und 24 Männer im Alter von 33 bis 79 Jahren, Alter im Mittel 51,5 Jahre) im Vorfeld durchgeführt worden, davon bei 14/39 Patienten der Carotiden-, 9/20 Patienten der Abdominalgefäß- und 8/18 Patienten der Iliakalgefäß-Gruppe.

Unter den 39 Patienten der Carotiden-Gruppe befanden sich 15 Frauen und 24 Männer im Alter von 33 bis 81 Jahren (Alter im Mittel 64,3 Jahre). Unter den 20 der Abdominalgefäß-Gruppe angehörenden Patienten waren 4 Frauen und 16 Männer im Alter von 28 bis 73 Jahren (Alter im Mittel 58,7 Jahre). Von den 18 Patienten der Iliakalgefäß-Gruppe waren 2 Frauen und 16 Männer im Alter von 40 bis 75 Jahren (Alter im Mittel 58,7 Jahre).

3.1.2 Patientenausschluss

Bei einem Patienten der Carotiden-Gruppe wurden in der DSA in den Gefäßsegmenten 7 und 8 (rechte Seite, Seg.V, vgl. Abb. 2) zum einen eine Stenose zum anderen ein Aneurysma diagnostiziert. Die zwei Tage später durchgeführte CE MRA diagnostizierte eine Carotisdissektion über den gesamten Verlauf dieses Gefäßsegmentes und eine Ausweitung der Dissektion auf Gefäßsegment 6 (rechte Seite, Seg.IV). Die Diagnose bestätigte sich am darauf folgenden Tag, als eine erneute DSA durchgeführt wurde. Der Patient wurde zügig durch gefäßchirurgische Intervention behandelt. Die Carotisstenose mit aneurysmatischer Ausweitung hatte sich innerhalb von zwei Tagen zu einer Dissektion weiterentwickelt.

3.1.3 Zahl der Patienten je Kontrastmitteldosis

Die nachstehende Tabelle (Tab. 3) gibt Aufschluss darüber wieviele Patienten je Kontrastmitteldosis untersucht wurden.

Tab. 3: Patienten, bzw. CE MR-Angiographien je Kontrastmitteldosis: im Gesamtkollektiv, in den einzelnen Untersuchungsgebieten (Carotiden, Abdominal- und Iliakalgefäße), im DSA- Untersuchungskollektiv; Anzahl der Gefäßsegmente im DSA- Untersuchungskollektiv je Kontrastmitteldosis (*Ausschluss dreier Gefäßsegmente vgl. Abschnitt 3.1.2).

Dosis (mmol/kg KG)	Zahl der Patienten, bzw. Zahl der CE MR-Angiographien				Zahl der Patienten mit DSA	
	Gesamt	Carotiden	Abdominal- gefäße	Iliakal- gefäße	Gesamt	Gefäßsegmente (13 pro Patient)
	0,025	20	10	5	5	9
0,05	19	10	5	4	10	130
0,1	19	10	5	4	7	91
0,2	19	9	5	5	5	65
Gesamt	77	39	20	18	31	400 (403-3)*

3.1.4 Gefäßpathologien

3.1.4.1 Lokalisation der diagnostizierten Läsionen

Die folgenden Abbildungen (Abb. 3, Abb. 4 und Abb. 5) veranschaulichen, dass innerhalb der einzelnen Untersuchungsgebiete unabhängig von der Untersuchung ein ähnliches Verteilungsmuster der Läsionen über die Gefäßsegmente zu finden ist. Innerhalb der Carotiden-Patientengruppe waren die Gefäßsegmente IV auf beiden Seiten am häufigsten von Gefäßpathologien betroffen. Bei den Patienten der Abdominalgefäß-Gruppe fand sich ein gehäufter Befall der Aorta. Verglichen mit diesen beiden Patientengruppen fanden sich innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe keine vergleichbar ausgeprägten Häufungen. Allerdings fällt eine leichte

Tendenz zum gehäuften Befall der Gefäßsegmente IV und eine Bevorzugung der rechten Seite des Gefäßbaumes gegenüber der linken Seite auf.

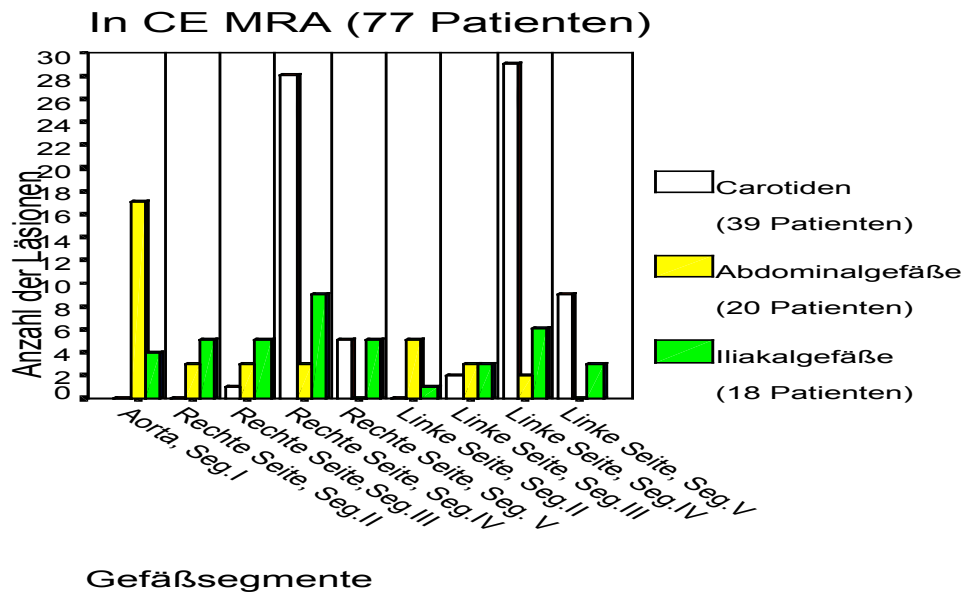


Abb. 3: Zahl der Läsionen pro Gefäßsegment je Patientengruppe im Gesamtkollektiv von 77 Patienten in CE MRA (Fehlende Balkenbeschriftungen: Carotiden-Patientengruppe: Rechte Seite, Seg.III: 1 Läsion; Iliakalgefäß-Patientengruppe: Linke Seite, Seg.II: 1 Läsion).

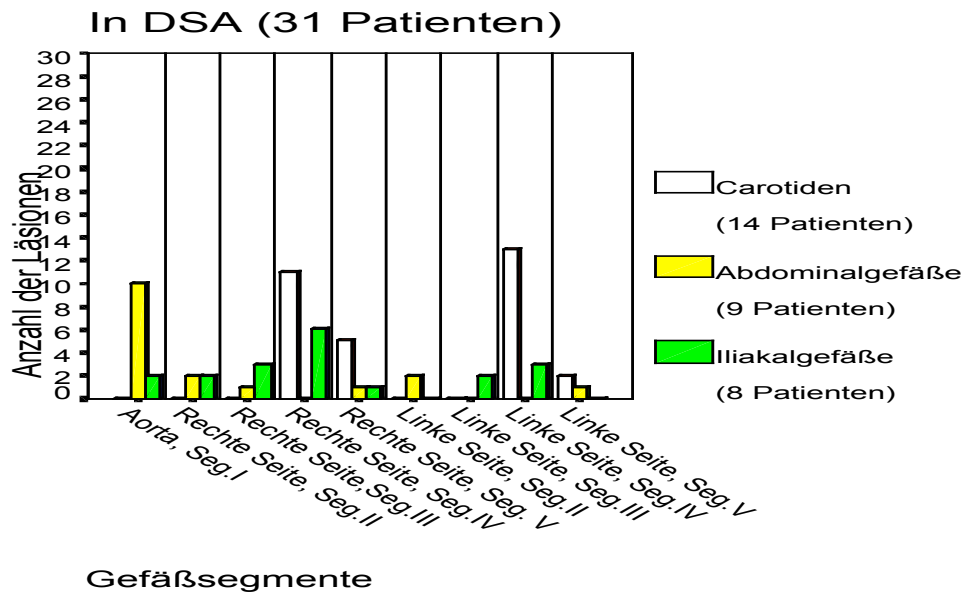


Abb. 4: Zahl der Läsionen pro Gefäßsegment je Patientengruppe bei 31 Patienten in DSA (Fehlende Balkenbeschriftungen: Abdominalgefäß-Patientengruppe: Rechte Seite, Seg.III: 1 Läsion; Rechte Seite Seg.V: 1 Läsion; Linke Seite Seg.V: 1 Läsion; Iliakalgefäß-Patientengruppe: Rechte Seite, Seg.V: 1 Läsion).

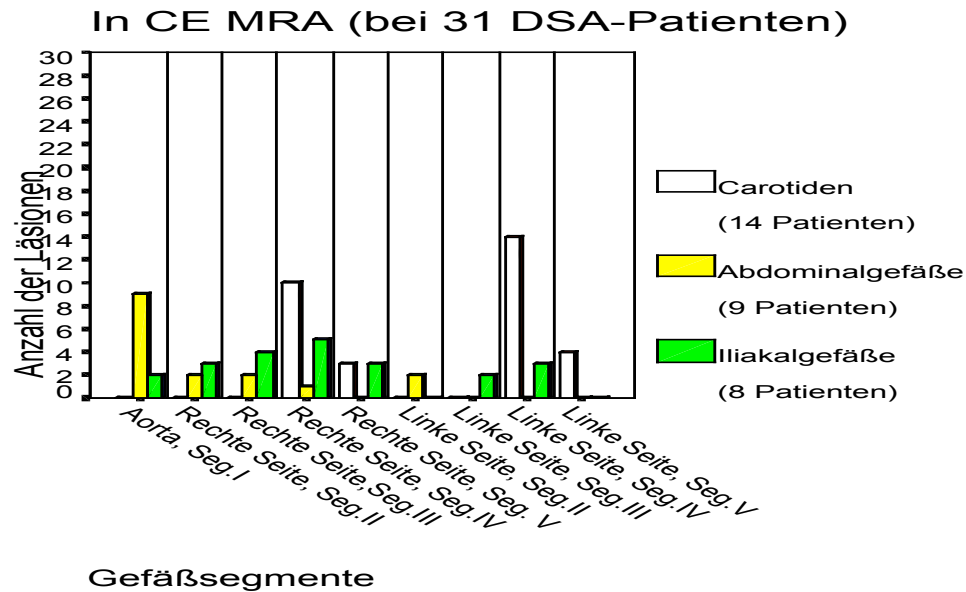


Abb. 5: Zahl der Läsionen pro Gefäßsegment je Patientengruppe bei 31 Patienten in CE MRA mit vorhandener DSA (Fehlende Balkenbeschriftungen: Abdominalgefäß-Patientengruppe: Rechte Seite, Seg. IV: 1 Läsion).

3.1.4.2 Art und Häufigkeitsverteilung der diagnostizierten Läsionen

Im Gesamtkollektiv von 77 Patienten, die mit der CE MRA untersucht wurden fanden sich insgesamt 151 Läsionen (Abb. 6). In dem aus 31 Patienten bestehenden DSA-Untersuchungskollektiv wurden in der DSA insgesamt 67 Läsionen (Abb. 7) und in der CE MRA insgesamt 69 Läsionen (Abb. 8) diagnostiziert. Dabei korrelieren die Zahl der Läsionen nicht mit der Zahl der Patienten, da z.T. mehrere Diagnosen pro Patient erstellt wurden.

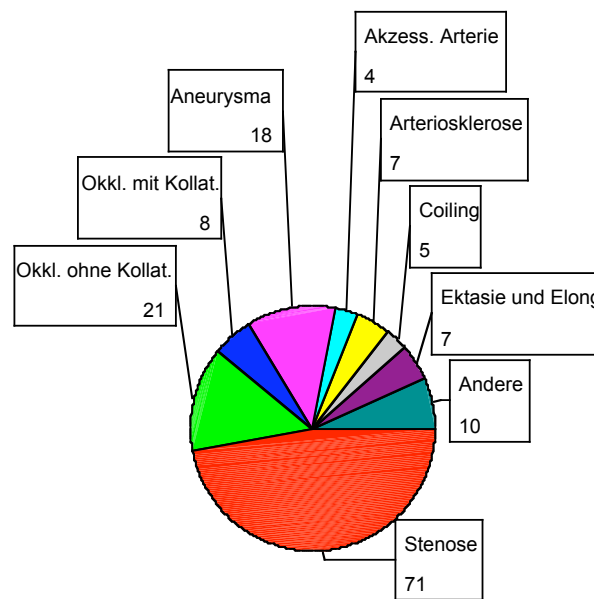


Abb. 6: Art und Anzahl der im Gesamtkollektiv von 77 Patienten mit der CE MRA diagnostizierten 151 Läsionen (Andere = Dissektion: 3Fälle, Elongation: 2Fälle, Kinking: 1Fall, Stent-Artefakt: 2Fälle, Ulcus: 2Fälle).

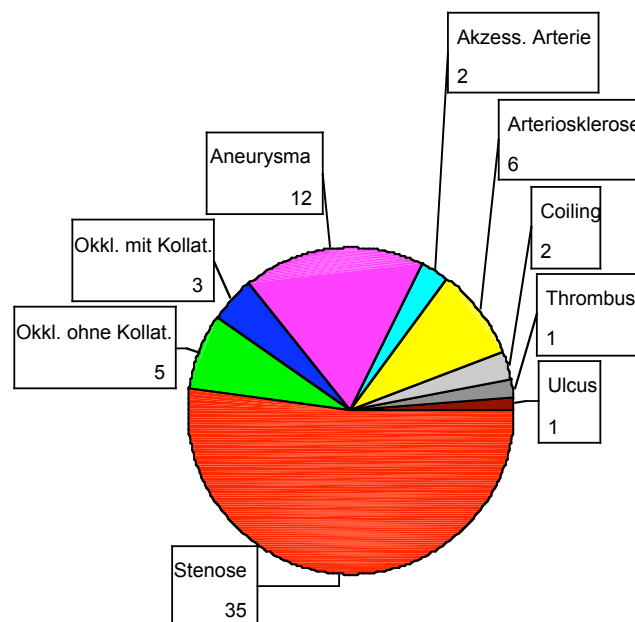


Abb. 7: Art und Anzahl der in DSA an 31 Patienten diagnostizierten 67 Läsionen.

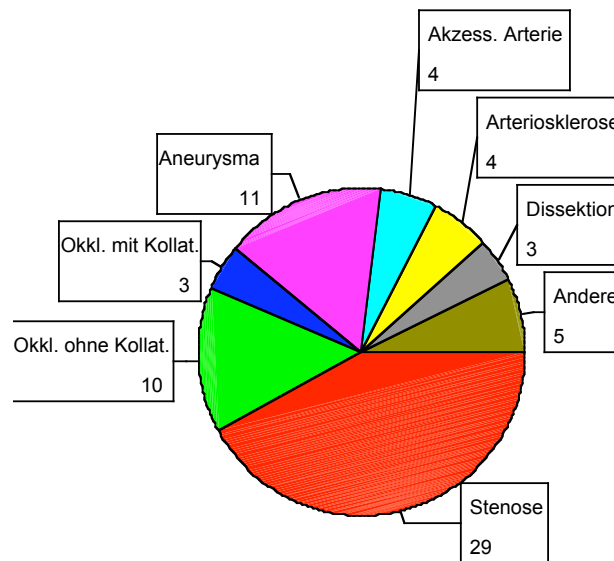


Abb. 8: Art und Anzahl der in CE MRA an den 31 Patienten mit vorhandener DSA diagnostizierten 69 Läsionen (Andere = Coiling: 2 Fälle, Stent-Artefakt: 2 Fälle, Ulcus: 1 Fall).

In den Gefäßsegmenten Seg.IV (beidseits), welche in der Carotiden-Patientengruppe am häufigsten betroffen waren, fanden sich in allen drei Untersuchungen vermehrt Stenosen und Okklusionen. Innerhalb der Abdominalgefäß-Patientengruppe war die Aorta überdurchschnittlich häufig von Läsionen befallen. Hier wurden in allen drei Untersuchungen verhältnismäßig oft Aneurysmata diagnostiziert. Und in den tendenziell vermehrt befallenen Gefäßsegmenten Seg.IV (beidseits) der Iliakalgefäß-Patientengruppe dominierten wieder die Stenosen und Okklusionen vor anderen möglichen Diagnosen.

3.2 Validitätsprüfung der CE MRA anhand des Gold-Standards (DSA)

Die Validitätsprüfung der CE MRA erfolgte an einem Untersuchungskollektiv von 31 Patienten, die vor Durchführung der CE MRA eine DSA erhalten hatten. Drei Gefäßsegmente eines Patienten der Carotiden-Gruppe, welcher mit der kleinsten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) untersucht wurde, mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden (vergleiche hierzu Abschnitt 3.1.1). Somit umfasste das zur Validitätsprüfung verfügbare Datenmaterial anstatt 403 (bei 13 Segmenten pro Patient) nur mehr 400 Gefäßsegmente. Neun Patienten (117 Gefäßsegmente minus drei) wurden dabei mit der ersten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg

KG), zehn Patienten (130 Gefäßsegmente) mit der zweiten (0,05 mmol/kg KG), sieben Patienten (91 Gefäßsegmente) mit der dritten (0,1 mmol/kg KG) und fünf Patienten (65 Gefäßsegmente) mit der höchsten Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg KG) untersucht.

In den 400 zur Zuverlässigkeitsprüfung verwertbaren Gefäßsegmenten fanden sich in der DSA und der CE MRA jeweils 42 Stenosen oder Okklusionen, deren Stenosierungsgrad anhand einer Vierpunkt-Graduierung angegeben wurde.

Richtig positiv wurden von der CE MRA 35/35 Stenosen oder Okklusionen erkannt. Dabei erkannte die CE MRA 24/27 Stenosen und 11/8 Okklusionen. Die Berechnung der Monte-Carlo-Signifikanz ergab ein $p < \alpha$ ($p = 0,002$), also einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kontrastmitteldosis und der Übereinstimmung in der Diagnose von Stenosen und Okklusionen.

3.2.1 Falsch positive und falsch negative Diagnosen

Sechs Stenosen $\leq 50\%$ und eine Okklusion wurden von der CE MRA nicht erkannt (falsch negative Befunde). Zwei der sieben falsch negativen Diagnosen befanden sich in den Carotiden, fünf in den Abdominalgefäßen. Von den sechs falsch negativen Stenosen $\leq 50\%$ wurden vier mit der niedrigsten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG), eine mit der zweiten (0,05 mmol/kg KG) und eine mit der dritten (0,1 mmol/kg KG) Kontrastmitteldosis untersucht. In der höchsten Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg KG) wurde eine Okklusion der Abdominalgefäße nicht erkannt. Zwei Stenosen $\leq 50\%$, zwei Stenosen $> 50\%$ und $\leq 75\%$, eine Stenose $> 75\%$ und zwei Okklusionen wurden von der CE MRA angegeben aber von der DSA nicht diagnostiziert (falsch positive Befunde). Von den sieben falsch positiven Diagnosen lagen jeweils drei in den Carotiden und den Abdominalgefäßen und eine in den Iliakalgefäßen. Dabei wurde eine falsch positive Okklusion mit der kleinsten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) untersucht. Alle weiteren falsch positiv diagnostizierten Stenosen oder Okklusionen wurden mit der zweiten Kontrastmitteldosis diagnostiziert.

Die Kappa-Analyse ergab für die beiden höheren Kontrastmitteldosierungen (0,1 und 0,2 mmol/kg KG) eine „quasi vollständige Übereinstimmung“ zwischen CE MRA und DSA in der Diagnose von Stenosen und Okklusionen ($\kappa = 0,907$ und $0,828$) und für die beiden kleinsten Kontrastmitteldosierungen (0,025 und 0,05 mmol/kg KG) eine „substantielle Übereinstimmung“ ($\kappa = 0,760$ und $0,696$; Tab. 4).

Tab. 4: In den einzelnen Untersuchungsgebieten (Carotiden, Abdominalgefäße, Iliakalgefäße) von der CE MRA falsch negativ und falsch positiv diagnostizierte Stenosen und Okklusionen mit Angabe der verwendeten Kontrastmitteldosis und Ergebnisse der Kappa-Analyse.

	Falsch Negative			Falsch Positive		
Dosis	Stenosegrad	Anzahl	Untersuchungs- gebiet	Stenosegrad	Anzahl	Untersuchungs- gebiet
0,025 mmol/kg KG: Kappa-Analyse $\kappa = 0,760$						
	$\leq 50\%$	4	Abdominalgefäße	-	-	-
	-	-	-	100%	1	Carotiden
0,05 mmol/kg KG: Kappa-Analyse $\kappa = 0,696$						
	$\leq 50\%$	1	Carotiden	$\leq 50\%$	2	Abdominalgefäße
	-	-	-	$>50\leq 75\%$	2	Carotiden
	-	-	-	$>75\%$	1	Abdominalgefäße
	-	-	-	100%	1	Carotiden
0,1 mmol/kg KG: Kappa-Analyse $\kappa = 0,907$						
	$\leq 50\%$	1	Carotiden	-	-	-
0,2 mmol/kg KG: Kappa-Analyse $\kappa = 0,828$						
	100%	1	Abdominalgefäße	-	-	-

3.2.2 Übereinstimmung in Diagnose und Graduierung von Stenosen/Okklusionen

An den 35 von der CE MRA richtig positiv erkannten Stenosen oder Okklusionen wurde die Übereinstimmung der Graduierungsangabe überprüft. Die Berechnung der exakten Signifikanz ergab ein $p < \alpha$ ($p = 0,004$), also einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Übereinstimmung der Stenosegraduierung und der Kontrastmitteldosis.

Die CE MRA erfasste in allen Dosierungen die Okklusionen gemäß dem Gold-Standard richtig. Niedergradige Stenosen ($\leq 50\%$) werden dagegen nur in einem von fünf Fällen mit der dritten Kontrastmitteldosis (0,1 mmol/kg KG) richtig graduiert. Die in Prozent angegebene Übereinstimmung zwischen CE MRA und DSA in der Graduierung von Stenosen nimmt mit steigender Graduierungshöhe zu. Das Verhältnis der Zahl der Übergraduierungen zur Zahl der Unter-

graduierungen durch die CE MRA liegt bei 11:2. Sie neigte also vermehrt zu Übergraduierungen. Fehlgraduierungen traten in der ersten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) am häufigsten auf (7/13). Untergraduierungen von Stenosen traten ausschließlich in der zweiten Dosierung auf (2/2). Außerdem zeigte diese Kontrastmitteldosis drei von elf Übergraduierungen. Die dritte Kontrastmitteldosis (0,1 mmol/kg KG) graduierte als einzige in allen Fällen richtig (Prozente der Übereinstimmung: 100%). Die höchste Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg KG) graduierte in einem Fall falsch. Hier handelte es sich um eine leichte Stenose ($\leq 50\%$), die mit der Graduierungsangabe $\geq 75\%$ übergraduiert wurde (Tab. 5).

Tab. 5: Zahl der in DSA und CE MRA übereinstimmend diagnostizierten Stenosen oder Okklusionen; Prozent der Übereinstimmung der CE MRA mit der DSA, sowie Zahl der durch die CE MRA über- bzw. untergraduierten Fälle (für die Gesamtzahl (35 Stenosen/Okklusionen) und je Kontrastmitteldosis).

Graduierung	Stenosen/ Okklusionen in DSA	Richtig Positive in CE MRA	Prozent der Überein- stimmung	Zahl der Über- graduierungen	Zahl der Unter- graduierungen
GESAMT (400 Gefäßsegmente)					
1: ≤ 50%	5	1	20%	4	0
2: >50%	8	3	37,5%	4	1
3: >75%	14	10	71,4%	3	1
4: 100%	8	8	100%	0	0
0,025 mmol/kg KG (114 Gefäßsegmente)					
1: ≤ 50%	2	0	0	2	0
2: >50%	4	1	25%	3	0
3: >75%	2	0	0	2	0
4: 100%	2	2	100%	0	0
0,05 mmol/kg KG (130 Gefäßsegmente)					
1: ≤ 50%	1	0	0	1	0
2: >50%	2	0	0	1	1
3: >75%	4	2	50%	1	1
4: 100%	3	3	100%	0	0
0,1 mmol/kg KG (91 Gefäßsegmente)					
1: ≤ 50%	1	1	100%	0	0
2: >50%	1	1	100%	0	0
3: >75%	5	5	100%	0	0
4: 100%	1	1	100%	0	0
0,2 mmol/kg KG (65 Gefäßsegmente)					
1: ≤ 50%	1	0	0	1	0
2: >50%	1	1	100%	0	0
3: >75%	3	3	100%	0	0
4: 100%	2	2	100%	0	0

3.2.3 Sensitivität und Spezifität in der Graduierung schwerer Stenosen

Stenosen >70% werden im Untersuchungsgebiet der Carotiden als schwere therapierelevante Stenosen betrachtet (ACAS (1995), NASCET (1998)). Die Skalierung der Stenosegraduierung der vorgelegten Untersuchung entsprach nicht den NASCET-Kriterien. Als schwere Stenosen im Bereich der Carotiden wurden Stenosen >75% angenommen. Im Untersuchungsgebiet der Abdominal- und Iliakalgefäße gelten Gefäßlumeneinengungen >50% als hämodynamisch wirksame Stenosen. Die dritte Kontrastmitteldosis erkannte und graduierte alle Stenosen >50% bzw. >75% richtig und erreichte daher jeweils eine Sensitivität und Spezifität von 100%. Die vierte Kontrastmitteldosis versagte in der Detektion einer Okklusion und erreichte daher eine Sensitivität von 85,7% (für Stenosen >50%) und 83,3% (für Stenosen >75%) und eine Spezifität von je 100%.

Vor allem aufgrund ihrer Neigung zu Übergraduierungen erreichte die erste Kontrastmitteldosis sehr kleine Werte für die Sensitivität. Dasselbe trifft in abgeschwächtem Ausmaß auch für die zweite Kontrastmitteldosis zu, wobei sie noch zusätzlich – aufgrund ihrer Tendenz zu falsch positiven Diagnosen – eine mäßige Wertung für die Spezifität erhielt (Tab. 6).

Tab. 6: Sensitivität und Spezifität der CE MRA in der Graduierung von Stenosen >50% bzw. >75% und Okklusionen je Kontrastmitteldosis.

DOSIS	Stenosen/Okklusionen			
	>50% ≤100%		>75% ≤100%	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
0,025 mmol/kg KG	37,5%	99%	50%	99%
0,05 mmol/kg KG	55,6%	96,7%	71,4%	98,4%
0,1 mmol/kg KG	100%	100%	100%	100%
0,2 mmol/kg KG	85,7%	100%	83,3%	100%

3.2.4 Übereinstimmung in der Diagnose von Aneurysmata

Der Gold-Standard (DSA) diagnostizierte ein Aneurysma der A. carotis, das von der CE MRA mit der kleinsten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) richtig erkannt wurde. Im Bereich der

Abdominal- und Iliakalgefäße erkannten DSA und CE MRA übereinstimmend 10 Aneurysmata. Davon wurden eines mit der ersten, je zwei mit der zweiten und dritten und fünf mit der vierten Kontrastmitteldosis untersucht. Bezüglich der Aneurysmata traten keine falsch negativen oder falsch positiven Diagnosen auf (Sensitivität/Spezifität 100%/100%, Kappa 1,0).

3.3 Qualitative Bildanalyse

Die qualitative Bildanalyse wurde an allen CE MR-Angiographien des gesamten Patientenkollektivs durchgeführt. Sie bestand aus der Auswertung der Gesamtbildqualität zu jeder der 77 CE MR-Angiographien, sowie des Level-of-Confidence zu jeder der 151 in der CE MRA diagnostizierten Gefäßläsionen. Die Bildqualität wurde auf ihre Abhängigkeit von der Kontrastmitteldosis untersucht.

3.3.1 Gesamtbildqualität

Der subjektive Bildeindruck, die Vollständigkeit und Beurteilbarkeit der Aorta abdominalis, bzw. des Aortenbogens und der proximalen Arterien, die Homogenität und Ausdehnung der vaskulären Kontrastierung und die Abwesenheit von Artefakten (z.B. venöse Überlagerung, Bewegungsartefakte/`blurring`) waren ein Maß (Wertebereich von 0-4) für die qualitative Darstellung eines jeden Gefäßsegments. Die Werte der einzelnen Gefäßsegmente wurden bei der Auswertung addiert. So zusammengefasst wurde für jede CE MRA ein Wert von 0-36 für die Gesamtbildqualität ermittelt. Wie sich die 77 erstellten CE MR-Angiographien auf die einzelnen Untersuchungsgebiete und Kontrastmitteldosen verteilen, kann Tab. 3 im Abschnitt 3.1.3 entnommen werden. Die Gesamtbildqualität wurde auf ihre Abhängigkeit von der Kontrastmitteldosis untersucht.

3.3.1.1 Deskriptive Statistik

Die Bildqualität war in keinem Fall durch eine venöse Überlagerung eingeschränkt. Eine Abwertung der Gesamtbildqualität erfolgte maßgeblich aus Gründen unvollständiger Darstellung einzelner Gefäßabschnitte und der daraus folgenden schlechten Beurteilbarkeit der betreffenden Gefäßsegmente. Innerhalb der Carotiden-Patientengruppe wurde der Aortenbogen in je zwei Fällen von der ersten (0,025 mmol/kg KG) und dritten (0,1 mmol/kg KG) Kontrastmitteldosis, in drei Fällen von der zweiten (0,05 mmol/kg KG) und in einem Fall von der vierten (0,2 mmol/kg KG) Kontrastmitteldosis unzureichend dargestellt und mit Null bewertet. Bei drei Patienten der

dritten und je einem Patient der zweiten und vierten Kontrastmitteldosis waren sowohl der Aortenbogen als auch die proximalen Segmente der A. carotis communis unzureichend dargestellt und erhielten somit die niedrigste Wertung (Null). Eine Abnahme der Signalintensität (Gesamtbildqualität Wertung: Null) war auch für die intraparenchymatösen Nierengefäße in zwei Fällen für die erste und in je drei Fällen für die zweite bis vierte Kontrastmitteldosis zu verzeichnen. Die intraparenchymatösen Nierengefäße einschließlich des distalen Nierengefäß-segments (Seg. IV, vgl. Abb. 2) waren in weiteren drei Fällen mit der ersten, in zwei Fällen mit der zweiten und in je einem Fall mit der dritten und vierten Kontrastmitteldosis unzureichend dargestellt. Die Aorta abdominalis erhielt je einmal in der ersten und zweiten Kontrastmitteldosis die Wertung Null. Innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe wurde für kein Gefäßsegment die schlechteste Wertung für die Gesamtbildqualität vergeben.

Die Ergebnisse der Gesamtbildqualität sind im Boxplot dargestellt (Abb. 9). Die Carotiden-Patientengruppe weist über alle Kontrastmitteldosen hinweg eine Messwerteverteilung in gleicher Höhe auf. Innerhalb der Abdominalgefäß-Patientengruppe hingegen liegen alle Messwerte der kleinsten Kontrastmitteldosis unterhalb jener der beiden höchsten Kontrastmitteldosen. Innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe liegen die Messwerte der kleinsten Kontrastmitteldosis unter jenen der höchsten.

Für jede Patientengruppen gilt, dass die Daten keine Normalverteilung, sondern eine schiefe Verteilung aufweisen. Zur Ermittlung der Asymptotischen Signifikanz p zur Klärung der Frage, ob die Gesamtbildqualität von der Kontrastmitteldosis abhing, wurde daher als statistischer Test der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

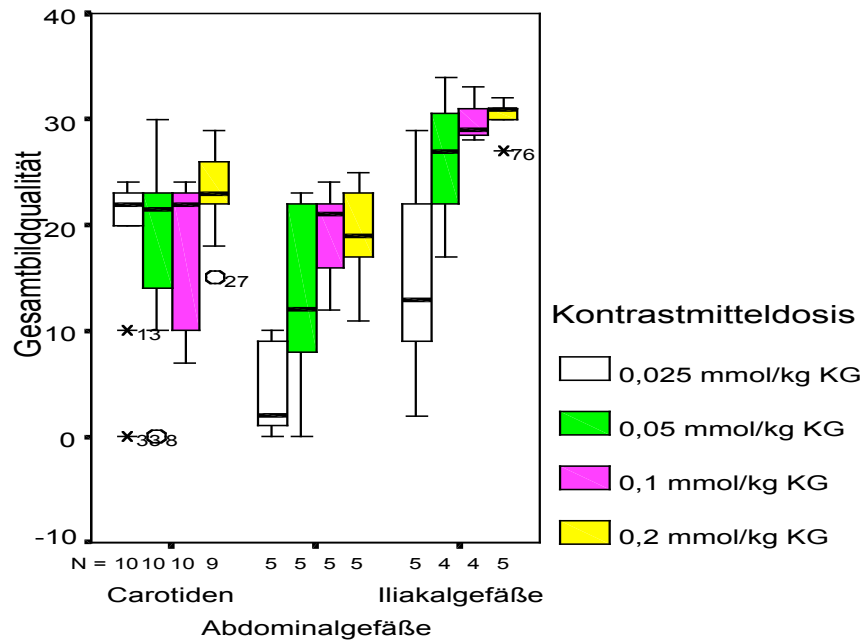


Abb. 9: Die Verteilung der Gesamtbildqualität dargestellt im Boxplot (* = Wert außerhalb der inneren Eingrenzung, 0 = Wert weit außerhalb der inneren Eingrenzung).

3.3.1.2 Statistische Tests

3.3.1.2.1 Carotiden-Patientengruppe: Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test lieferte für die Carotiden-Patientengruppe eine Asymptotische Signifikanz p von 0,223. Damit gilt $p > \alpha$. Die Hypothese H_0 wird folglich beibehalten. Also gilt: Die Gesamtbildqualität ist unabhängig von der Kontrastmitteldosis. Für diese Patientengruppe kann folglich die erste Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) als ausreichend für ein gutes Ergebnis angesehen werden.

3.3.1.2.2 Abdominalgefäß-Patientengruppe

3.3.1.2.2.1 Kruskal-Wallis-Test

Für die Abdominalgefäß-Patientengruppe lieferte der Kruskal-Wallis-Test eine signifikante Abweichung ($p = 0,029$, also $p < \alpha$).

3.3.1.2.2.2 Mann-Whitney-Test

Der sechspaarige Vergleich aller Kontrastmitteldosierungen miteinander ergab für die Gesamtbildqualität der Abdominalgefäß-Patientengruppe keine signifikanten Abweichungen

($p < \alpha^* = 0,0083$, nach α -Adjustierung durch Bonferroni bei sechs Paarvergleichen) in den Paarvergleichen, in denen die jeweils nächsthöheren Kontrastmitteldosen miteinander verglichen wurden, ebenso wie im Paarvergleich der zweiten Kontrastmitteldosis mit der vierten. Eine signifikante Abweichung konnte im jeweiligen Paarvergleich der ersten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) mit den beiden höheren Kontrastmitteldosen (0,1 mmol/kg KG und 0,2 mmol/kg KG) festgestellt werden (Tab. 7).

Tab. 7: Berechnung der Signifikanz p der Abweichung im Paarvergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen innerhalb der Abdominalgefäß-Patientengruppe (Mann-Whitney-Test), wobei für α durch Adjustierung nach Bonferroni bei sechs Paarvergleichen der Wert $\alpha^* = 0,0083$ ermittelt wurde.

<u>Abdominalgefäße</u>	
0,025 mmol/kg KG \leftrightarrow 0,05 mmol/kg KG	0.222 $\Rightarrow p > \alpha^*$
0,05 mmol/kg KG \leftrightarrow 0,1 mmol/kg KG	0.421 $\Rightarrow p > \alpha^*$
0,1 mmol/kg KG \leftrightarrow 0,2 mmol/kg KG	1.000 $\Rightarrow p > \alpha^*$
0,05 mmol/kg KG \leftrightarrow 0,2 mmol/kg KG	0.310 $\Rightarrow p > \alpha^*$
0,025 mmol/kg KG \leftrightarrow 0,1 mmol/kg KG	0.008 $\Rightarrow \underline{p < \alpha^*}$
0,025 mmol/kg KG \leftrightarrow 0,2 mmol/kg KG	0.008 $\Rightarrow \underline{p < \alpha^*}$

3.3.1.2.3 Iliakalgefäß-Patientengruppe

3.3.1.2.3.1 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test lieferte für die Iliakalgefäß-Patientengruppe eine Asymptotische Signifikanz p von 0,053. Damit gilt $p > \alpha$. Die Hypothese H -Null wird folglich beibehalten. Also gilt: Die Gesamtbildqualität ist unabhängig von der Kontrastmitteldosis.

Da die Asymptotische Signifikanz $p < \alpha$ nur um einen minimalen Wert von 0,003 überstieg, wurde nach einer statistisch signifikanten Abweichung der Gesamtbildqualität im Paarvergleich der Kontrastmitteldosierungen gesucht (Mann-Whitney-Test).

3.3.1.2.3.2 Mann-Whitney-Test

Der sechspaarige Vergleich aller Dosierungen miteinander lieferte nach α -Adjustierung durch Bonferroni ($\alpha^* = 0,0083$ bei sechs Paarvergleichen) keine statistische Signifikanz.

Der vierpaarige Vergleich der kleinen (0,025 und 0,05 mmol/kg KG) mit den hohen (0,1 und 0,2 mmol/kg KG) Kontrastmitteldosierungen lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,016 < \alpha = 0,05$) zwischen der Gesamtbildqualität der Iliakalgefäße der ersten und vierten Kontrastmitteldosis (Tab. 8).

Tab. 8: Berechnung der Signifikanz p der Abweichung im vierpaarigen Vergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe (Mann-Whitney-Test, bei $\alpha = 0,05$).

<u>Iliakalgefäße</u>	
0,025 mmol/kg KG ↔ 0,1 mmol/kg KG	0.063 => $p > \alpha$
0,025 mmol/kg KG ↔ 0,2 mmol/kg KG	0.016 => $p < \alpha$
0,05 mmol/kg KG ↔ 0,1 mmol/kg KG	0.343 => $p > \alpha$
0,05 mmol/kg KG ↔ 0,2 mmol/kg KG	0.413 => $p > \alpha$

3.3.2 Level-of-Confidence

Als ein weiteres Kriterium für die Bildqualität wurde für jede der 151 Gefäßläsionen ein Level-of-Confidence erhoben. Er gibt an, wie sicher sich die Untersucher bei der Charakterisierung der einzelnen Läsionen, die in der CE MRA diagnostiziert wurden, waren.

3.3.2.1 Deskriptive Statistik

Das Verhältnis zwischen positiven Bewertungsmöglichkeiten des Level-of-Confidence („wahrscheinlich“ und „sicher“) zu negativen Bewertungsmöglichkeiten („zweifelhaft“ und „möglich“) liegt für die Läsionen des Aortenbogens und der Carotiden in der ersten Kontrastmitteldosis bei 16:1, in der zweiten bei 19:0, in der dritten bei 16:2 und in der vierten bei 20:0 (vgl. Abb. 10).

Für die Läsionen der Aorta abdominalis und der Nierengefäße wurde von der ersten Kontrastmitteldosis ein Level-of-Confidence mit einem Verhältnis zwischen positiven zu negativen Beurteilungsmöglichkeiten von 4:1 erreicht. In der zweiten Kontrastmitteldosis zeigte sich ein Verhältnis von 6:2, in der dritten ein Verhältnis von 4:6 und in der vierten ein Verhältnis von 10:3 (Abb. 11).

Der Level-of-Confidence für die Läsionen der aortoiliakalen Gefäße erreichte in der ersten Kontrastmitteldosis ein Verhältnis zwischen positiven zu negativen Bewertungsmöglichkeiten von 5:3, in der zweiten Kontrastmitteldosis von 6:0, in der dritten Kontrastmitteldosis von 9:1 und in der vierten Kontrastmitteldosis wurde ausschließlich die beste Wertung „sicher“ vergeben (Abb. 12).

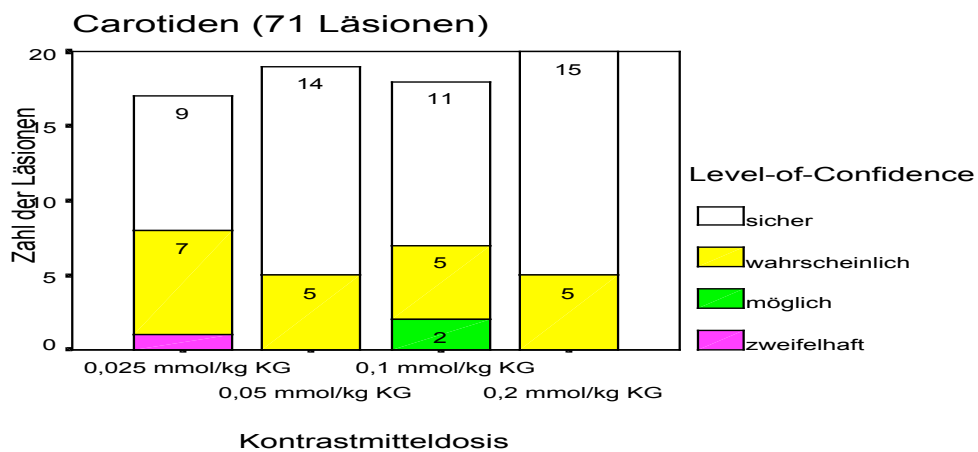


Abb. 10: Werteverteilung des Level-of-Confidence für das Untersuchungsgebiet der Carotiden je Kontrastmitteldosis.

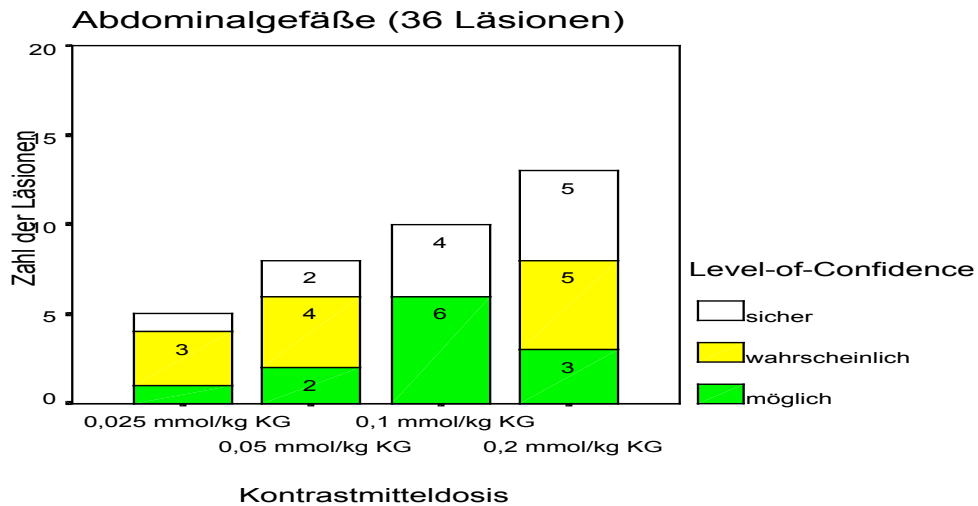


Abb. 11: Werteverteilung des Level-of-Confidence für das Untersuchungsgebiet der Abdominalgefäße je Kontrastmitteldosis.

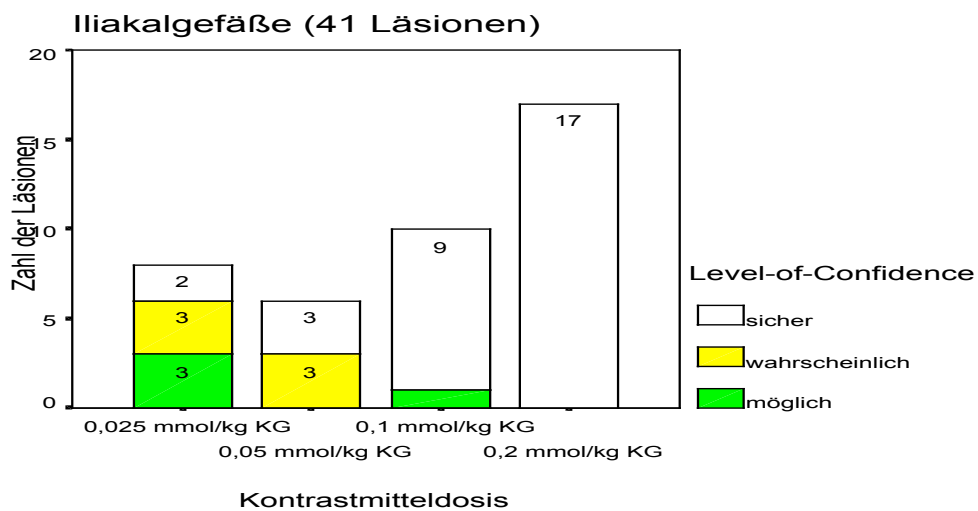


Abb. 12: Werteverteilung des Level-of-Confidence für das Untersuchungsgebiet der Iliakalgefäße je Kontrastmitteldosis.

3.3.2.2 Statistische Tests

3.3.2.2.1 Carotiden: Chi-Quadrat-Test

Die Berechnung der exakten Signifikanz p (Monte-Carlo-Signifikanz, bei einer erwarteten Häufigkeit von kleiner als 5 für mehr als 25% der Zellen) für den Level-of-Confidence ergab für die Carotiden einen p -Wert von 0,199, womit gilt $p > \alpha$. Die Hypothese H -Null wird folglich beibehalten und es gilt: „Der Level-of-Confidence ist unabhängig von der Kontrastmitteldosis“.

3.3.2.2.2 Abdominalgefäße: Chi-Quadrat-Test

Die Berechnung der exakten Signifikanz p (Monte-Carlo-Signifikanz, bei einer erwarteten Häufigkeit von kleiner als 5 für mehr als 25% der Zellen) für den Level-of-Confidence ergab für Läsionen der Abdominalgefäße einen p -Wert von 0,199, womit gilt $p > \alpha$. Die Hypothese H-Null wird folglich beibehalten und es gilt: „Der Level-of-Confidence ist unabhängig von der Kontrastmitteldosis“.

3.3.2.2.3 Iliakalgefäße

3.3.2.2.3.1 Chi-Quadrat-Test

Die Berechnung der exakten Signifikanz p (Monte-Carlo-Signifikanz, bei einer erwarteten Häufigkeit von kleiner als 5 für mehr als 25% der Zellen) des Level-of-Confidence ergab für die Läsionen der Iliakalgefäße einen p -Wert von 0,000, womit gilt $p < \alpha$. Die Hypothese H-Null wird folglich abgelehnt und es gilt die Alternativhypothese H_A : „Der Level-of-Confidence ist abhängig von der Kontrastmitteldosis“.

3.3.2.2.3.2 Mann-Whitney-Test

Um eine Aussage zur Kontrastmitteldosisfindung treffen zu können, wurde mit dem Mann-Whitney-Test weiterverfahren. Ein $p < \alpha$ ergäbe eine signifikante Abweichung, wobei α bei sechs Paarvergleichen, durch Adjustierung nach Bonferroni, den Wert $\alpha^* = 0,0083$ annimmt (Tab. 9).

Tab. 9: Ergebnisse des Mann-Whitney-Tests zur Signifikanz p im Paarvergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe ($\alpha^* = 0,0083$).

<u>Iliakalgefäße</u>	
0,025 mmol/kg KG ↔ 0,05 mmol/kg KG	0,146 => $p > \alpha^*$
0,05 mmol/kg KG ↔ 0,1 mmol/kg KG	0,133 => $p > \alpha^*$
0,1 mmol/kg KG ↔ 0,2 mmol/kg KG	0,192 => $p > \alpha^*$
0,05 mmol/kg KG ↔ 0,2 mmol/kg KG	0,002 => $p < \alpha^*$
0,025 mmol/kg KG ↔ 0,1 mmol/kg KG	0,012 => $p > \alpha^*$
0,025 mmol/kg KG ↔ 0,2 mmol/kg KG	0,000 => $p < \alpha^*$

Der Mann-Whitney-Test ergab für den Level-of-Confidence der Läsionen der Iliakalgefäße keine signifikanten Abweichungen in den Paarvergleichen, in denen die jeweils nächsthöheren Kontrastmitteldosen miteinander verglichen wurden, ebenso wie im Paarvergleich der ersten Kontrastmitteldosis (0,025 mmol/kg KG) mit der dritten (0,1 mmol/kg KG). Eine signifikante Abweichung konnte im jeweiligen Paarvergleich der beiden kleinsten Kontrastmitteldosen (0,025 mmol/kg KG und 0,05 mmol/kg KG) mit der vierten Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg KG) festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Digitale Subtraktionsangiographie

Die konventionelle Angiographie ist eine invasive Technik der Gefäßdarstellung, die als indirekte Katheterangiographie in Seldinger-Technik durchgeführt wird. Hierbei wird nach Punktion der A. femoralis oder A. brachialis ein Katheter bis vor das darzustellende Stromgebiet vorgeschoben und Kontrastmittel über eine Kontrastmittelpumpe appliziert. Bei der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) werden die Angiographiebilder digital im Computer abgespeichert. Die anschließende Bildbearbeitung ermöglicht eine Subtraktion des Hintergrundes (Knochen und Weichteile) aus dem Bild und erhöht dadurch die Bildqualität (Schmid A (2003)). Die DSA gilt bis heute als diagnostischer Gold-Standard unter den diversen Angiographietechniken (Computertomographie (CT), Magnetresonanz-Angiographie [MRA]). Die Eignung als Referenzstandard ist jedoch nur bei unübertroffener Treffsicherheit gegeben. Dies wird von manchen Autoren angezweifelt und eine Validitätsbestimmung der verschiedenen Angiographietechniken durch die intraoperative Diagnosestellung am anatomischen Korrelat gefordert (Spiegelmann R et al. (1992), Prince MR, Narasimham DL, et al. (1995), Schoenberg SO et al. (2002b), Willmann JK et al. (2003)).

4.1.1 Invasivität

Die DSA ist kostenintensiver als die CE MRA (Berry E et al. (2002), Schoenberg SO et al. (2002b)), setzt den Patienten einer Strahlenexposition aus und weist trotz Einführung neuerer Technologien wie z.B. kleinkalibriger Katheter eine totale Komplikationsrate von 3,6-4,8% auf, weswegen bei großem diagnostischen Nutzen, eine enge Indikationsstellung vorgenommen werden muss (Waugh JR und Sacharias N (1992), Perendreu J et al. (1996)). Katheterangiographische Komplikationen sind zum Beispiel ein Hämatom der Punktionsstelle, milde bis moderate Reaktionen auf das jodhaltige Kontrastmittel (Übelkeit, leichter Kopfschmerz, Haut-effloreszenz), Thrombose, Infektion, Gefäßwanddissektion. Zur Darstellung von Nierenarterienstenosen ist bei der DSA oft eine selektive Katheterisierung notwendig, um eine adäquate Stenosegraduierung vornehmen zu können. Diese hat nicht selten eine arteriosklerotische Embolisation zur Folge (Schoenberg SO et al. (2002b)). Ebenso muss für die Untersuchung der hirnversorgenden Arterien mit der DSA eine selektive intraarterielle Karotisangiographie durchgeführt werden, die ein 0,9-1,0%iges Risiko für neurologische Komplikationen beinhaltet.

Dies erklärt das Bestreben, insbesondere für die hirn- und nierenversorgenden Arterien eine leistungsfähige, alternative Angiographiemethode zu entwickeln. Außerdem stellen Serum-Kreatinin Werte über 2mg/dl aufgrund der Nephrotoxizität des Kontrastmittels eine Kontraindikation zur DSA dar (Waugh JR und Sacharias N (1992), Heiserman JE et al. (1994)).

Dagegen besteht für die CE MRA eine Kontraindikation für schwangere Frauen während des ersten Trimenons und für Patienten mit schwerer Klaustrophobie, Herzschrittmachern oder ferromagnetischem Material.

4.1.2 Kontrastmittelbedarf

Die konventionelle Katheterangiographie benötigt große Volumina jodhaltiger Röntgenkontrastmittel (ca. 150ml) und ist daher bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht oder nur sehr begrenzt einsetzbar. Da das MRT eine höhere Empfindsamkeit gegenüber Kontrastmitteln aufweist, kommt man bei der CE MRA, abhängig vom Gewicht des Patienten, mit weniger als einem Viertel katheterangiographischer Injektionsvolumina aus. Für in der CE MRA eingesetzte niedermolekulare gadoliniumhaltige Kontrastmittel, konnten auch in Höchstdosierung (0,2-0,4 mmol/kg KG) keine Anzeichen einer Nephrotoxizität nachgewiesen werden (Prince MR et al. (1996)). Nephrotoxische Medikamente können vor allem bei Patienten mit manifesten oder latenten Nierenfunktionsstörungen zu einer rapiden Verschlechterung ihrer Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit führen (Waugh JR und Sacharias N (1992)). Dabei muss beachtet werden, dass Patienten mit peripheren vaskulären Verschlusskrankheiten, bei denen oftmals eine angiographische Abklärung erforderlich wird, in 21-65% eine renale Mitbeteiligung aufweisen (Schreiber MJ et al. (1984)). Dies trifft ebenso für den umgekehrten Fall zu: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei der hohen Anzahl an Diabetikern unter ihnen, treten gehäuft begleitende Verschlusskrankheiten oder Aneurysmata auf (London GM und Druke TB (1997)). Mit der CE MRA wurde eine Angiographiemethode gefunden, die dieses Patientengut nicht gefährdet, und dennoch eine hohe Aussagekraft besitzt.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel weisen darüber hinaus verglichen mit jodhaltigen Kontrastmitteln eine geringere Inzidenz für allergische Reaktionen auf (Nelson KL et al. (1995)).

4.2 Die MR-Angiographie

4.2.1 Time-of-Flight MR-Angiographie (TOF MRA)

Die ursprünglich angewandte Technik, eine MR-Angiographie zu erstellen, war die 2D- oder 3D-TOF MRA. Ihre Anwendung ist durch mehrere Nachteile eingeschränkt. Bei der TOF MRA wird die intravasale Kontrastierung durch das Signal des einströmenden Blutes erzeugt, das ungesättigt ist und sich dadurch von dem umliegenden gesättigten Gewebe abhebt. Dies führt in Abhängigkeit von Messvolumen und Messtechnik zu einer Abnahme der Signalintensität in Gefäßen des peripheren Untersuchungsfeldes aufgrund von intravasalen Sättigungseffekten (Shetty AN et al. (1995)). Bei der -in der vorliegenden Untersuchung erstellten- 3D-TOF MRA konnte eine stark verminderte Aussagekraft im Untersuchungsbereich der Abdominalgefäße, verglichen mit jenem der Carotiden beobachtet werden. Dies lässt sich zu einem großen Teil auf die unterschiedlichen Messvolumina dieser Bereiche zurückführen. (Zum Beispiel war die Aussagekraft der 3D-TOF MRA innerhalb des Patientenkollektives der Abdominalgefäße bei sehr schlanken Patienten höher als bei korpulenteren.) Die 3D-TOF MRA der vorliegenden Studie war allerdings nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen. – Ein weiterer Nachteil der TOF MRA sind Aufnahmezeiten von ca. 20 Minuten, die eine Bilderstellung in Bewegungslosigkeit auch bei hoher Patientencompliance nahezu unmöglich machen. Dies führt zu einer starken Anfälligkeit der TOF MRA für Bewegungsartefakte und resultiert in ein häufig nicht eindeutig beurteilbares MRA-Bild: Die transversale Schnittführung ist erkennbar, die Kontinuität des Bildes wird schon durch minimale Bewegungen des Patienten gestört, wodurch die Schnittbilder nicht exakt aufeinanderpassen und die Gefäßwände folglich Stufen aufweisen (Cloft HJ et al. (1996)). – Die TOF MRA ist darüber hinaus nicht nur sehr anfällig für Bewegungs- sondern auch für Flussartefakte. Denn hohe Fließgeschwindigkeiten und Flussturbulenzen innerhalb von Stenosen und im poststenotischen Gefäßgebiet führen zu Spin-Dephasierungen und zur Signalauslöschung. Dadurch neigt diese Technik zu Fehleinschätzungen bezüglich der Ermittlung und Charakterisierung von Gefäßläsionen und zu fehlerhafter Graduierung von Stenosen (Cloft HJ et al. (1996), Maki JH et al. (1998)).

4.2.2 Kontrastverstärkte MRA (CE MRA)

Durch die technische Weiterentwicklung der MR-Angiographie mit reduzierter Aufnahmezeit (TA) ließen sich die Nachteile der nativen MRA-Technik weitgehend reduzieren. Die Einführung von T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen mit Aufnahmezeiten von weniger als

25 Sekunden (anstatt bisheriger TA von 10-20 Minuten der TOF MRA) und Flip-Winkeln unter 45° (3D fast low-angle shot [FLASH]) ermöglichten die weitgehende Vermeidung von Bewegungsartefakten, da für die meisten Patienten ein bewegungsloses Liegen über einen so kurzen Zeitraum möglich ist. Zur Behebung von Sättigungseffekten, also zum Erhalt der intravasalen Signalintensität (SI), wurden erstmals Gadolinium Chelate als intravenöse Kontrastmittel eingesetzt (Prince MR (1994)). Die Aorta abdominalis wurde dabei mit hoher Genauigkeit dargestellt, nicht jedoch die viszerale Gefäße, deren distale Segmente häufig ein 'blurring' aufwiesen. Dieses 'blurring' wurde auf die atmungsbedingte Bewegung der Organe zurückgeführt. Es konnte durch Anhalten der Atmung während der Bildaufnahme verringert werden. Hierzu wurden die Patienten durch ein Atemkommando aufgefordert. Dank der kurzen Aufnahmezeiten war es den meisten Patienten möglich diesem Atemkommando zu folgen. Nicht zuletzt führte die Verkürzung der TE von bisher 5-7ms (TOF MRA) auf 1-2ms (ultraschnelle Bildsequenzen) zur Verringerung von Spin-Dephasierungseffekten, die zu Fehleinschätzungen bezüglich des Vorhandenseins und der Graduierung von Gefäßläsionen führen (Shetty AN et al. (1995), Prince MR et al. (1995), Cloft HJ et al. (1996), Maki JH et al. (1998)).

4.2.2.1 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Mit Einführung schneller Bildsequenzen war die Verwendung intravenöser Kontrastmittel unumgänglich, da in Nativtechnik der Einstrom des ungesättigten Blutes nicht ausreichen würde, um die Sättigung des umgebenden Gewebes zu überhöhen und ein isointenses Bild entstünde (Yucel EK (1995)). Zur Anwendung kamen dabei gadoliniumhaltige Kontrastmittel. Sie erhöhen die intravasale Signalintensität durch Senkung der T1-Relaxationszeit des Blutes (Prince MR (1994)). Seit den 80er Jahren werden in der MRT-Diagnostik vermehrt paramagnetische Substanzen eingesetzt. Etwa ein Drittel aller ZNS Untersuchungen am MRT werden derzeit mit Kontrastverstärkung durchgeführt.

Gadolinium (Gd^{3+}) ist ein paramagnetisches Metallion das sowohl die longitudinale, Spin-Gitter (T1) als auch die transversale, Spin-Spin (T2) Relaxationszeit verkürzt. Da Gd^{3+} an sich toxisch ist, wird es mit einem Liganden z.B. DTPA (Gadopentate Dimeglumin) zu einem niedermolekularen Chelat verbunden (Maki JH et al. (1998)). Herkömmliche niedermolekulare gadoliniumhaltige Kontrastmittel wie zum Beispiel Gadopentate Dimeglumin (Magnevist®), Gadoteridol (ProHance®), Gadoterat (Dotarem®), Gadodiamid (Omniscan®) tragen sehr unterschiedliche Chelatliganden, sind sich in ihrer Wirkung (vergleichbare T1-Relaxationszeitverkürzung) und ihrer Pharmakokinetik jedoch sehr ähnlich. Sie sind rein extrazelluläre Substanzen,

die sich ähnlich wie jodhaltige Kontrastmittel, nach periphervenöser Injektion unspezifisch in der extrazellulären Flüssigkeit verteilen, ohne bedeutsame Interaktionen mit Makromolekülen einzugehen. Des weiteren diffundieren sie nach intravenöser Injektion rasch in den Extravasalraum und werden durch passive glomeruläre Filtration renal eliminiert (Cavagna FM et al. (1997), Kirchin MA et al. (1998)).

4.2.2.2 *Gadobenate Dimeglumin - Vorteile des neueren Gadolinium-Präparates*

Das in der vorliegenden Studie getestete Kontrastmittel Gadobenate Dimeglumin (MultiHance®) des Herstellers Bracco S.p.A., Milano, Italien, ist als Salz mit Meglumin in 0,5-molarer Konzentration gelöst. Das Kontrastmittelmolekül besitzt eine lipophile Seitenkette, die zu einer schwachen, reversiblen Proteinbindung mit humanem Serumalbumin führt. Die Molekülmasse des Gadobenate Ions (665,71 Dalton) liegt nur etwas höher über jener des Gadopentat Ions (547,58 Dalton), dies führt jedoch zu einer leicht erhöhten longitudinalen Relaxationszeitverkürzung von Gadobenate Dimeglumin in 0,15-molarer NaCl-Lösung. Die T1-Relaxationszeitverkürzung von Gadobenate Dimeglumin in Serum ($9,7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) ist dagegen nahezu doppelt so hoch wie jene von Gadopentate Dimeglumin (Magnevist®). Dies ist auf die schwache reversible Proteinbindung von Gadobenate Dimeglumin zurückzuführen. Daraus resultiert eine statistisch signifikant höhere intravaskuläre Signalintensität von Gadobenate Dimeglumin gegenüber herkömmlichen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei gleicher Dosierung (Cavagna FM et al. (1997), Kirchin MA et al. (1998), Maki JH et al. (1998)). Inwieweit dies Vorteile für die MR-Angiographie erbringt wird derzeit in vielen Phase II-Studien geprüft (Friese S et al. (2001b), Goyen M et al. (2002), Kroencke TJ et al. (2002)).

Die schwache reversible Bindung von Gadobenate Dimeglumin an Plasmaproteine bedingt neben der höheren Relaxivität des Kontrastmittels eine diskret verlängerte intravasale Verweildauer. Dagegen sind schon ca. 50% des initiierten Kontrastmittelbolusvolumens herkömmlicher gadoliniumhaltiger Kontrastmittel während der Bildakquisition in der initialen Kontrastmittelpassage (First-pass) in den interstitiellen Raum diffundiert. Durch die verlangsamte Extravasation von Gadobenate Dimeglumin ist im Vergleich dazu die perivaskuläre Kontrastierung reduziert, was in eine verbesserte Bildqualität und höhere Aussagekraft der CE MRA resultiert (Cavagna FM et al. (1997), Fellner F et al. (1999), Völk M et al. (2001), Herborn CU et al. (2003), Tenggekopligk H v. et al. (2003)).

Nach intravenöser Injektion über einen peripheren Zugang verteilt sich Gadobenate Dimeglumin schnell im extrazellulären Raum und wird zu einem geringen Teil durch Substitution einer

hydrophoben Seitenkette selektiv von Hepatozyten aufgenommen und wieder in den Intravasalraum abgegeben. Seine vaskuläre Halbwertszeit beträgt ca. 90 Minuten. Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 8 Stunden. Es wird in unveränderter Form zu 78-94% durch die Nieren ausgeschieden. Ein geringerer Anteil (3-4% der injizierten Menge) wird separat via ATP-abhängigen Anionentransporter (cMOAT) in das hepatobiliäre System bzw. über die Galle eliminiert (Cavagna FM et al. (1997), Kirchin MA et al. (1998), Tengg-Kopligk H v. et al. (2003)).

MultiHance® wurde 1998 auf dem europäischen Markt zunächst für die Leberdarstellung und ab 2000 für die ZNS-Bildgebung zugelassen. Es wurde an Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen getestet. Die Anwendung von Gadobenate Dimeglumin kann wegen des geringen Kontrastmittelbedarfs auch an diesen Patienten als völlig unbedenklich angesehen werden (Swan SK et al.(1999)). Auch die allgemeine Verträglichkeit von Gadobenate Dimeglumin wird als sehr gut beschrieben. Bei diesbezüglichen Untersuchungen traten ausschließlich milde oder moderate unerwünschte Nebenwirkungen auf. Sie waren selbstlimitierend, häufig mit der Grunderkrankung assoziiert und zeigten keine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder der Kontrastmitteldosis (Rosati G et al. (1994), Swan SK et al. (1999)).

4.2.2.3 Höhe der Ortsauflösung

Die Abnahme des Signal zu Rausch Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio [SNR]), die sich bei der CE MRA mit Zunahme der räumlichen Auflösung einstellt, scheint das Bestreben für die CE MRA eine Ortsauflösung vergleichbar jener der DSA ($0,3 \text{ mm}^3$) zu erreichen, unmöglich zu machen (Heid O (1998)).

Bis heute wird die Abwägung zwischen räumlicher und zeitlicher Auflösung der CE MRA diskutiert. Zu kurz gewählte TR und TE führen zu einer Abnahme der SNR (Maki JH et al. (1998)). Längere Akquisitionszeiten, die in der Angiographie zum Beispiel bei Verwendung von Blutpool Kontrastmitteln zur Anwendung kommen, führen zu einer höheren Ortsauflösung. Da hierbei die Bildaufnahme im Equilibrium erfolgt, kann es aufgrund venöser Überlagerung jedoch zu einer mangelnden Beurteilbarkeit von Gefäßläsionen kommen. Für die Diagnose vaskulärer Pathologien sind daher First-pass Kontrastmittel geeigneter (Schnorr J et al.(2004)). Da Gadobenate Dimeglumin durch leichte Proteinbindung eine etwas längere intravasale Verweildauer als herkömmliche First-pass Kontrastmittel aufweist, kann mit diesem Kontrastmittel eine längere Akquisitionszeit festgelegt und damit eine höhere Ortsauflösung erzielt werden (Sundgren PC et al. (2002)).

Auch durch die Verkleinerung von Schichtdicke und Matrixgröße kann eine höhere räumliche Auflösung erzielt werden. Allerdings muss der resultierende Nutzen bei abnehmender SNR auch hier abgewogen werden (Cloft HJ et al. (1996), Remonda L et al. (1998)). In der vorgelegten Studie waren die Untersuchungsparameter so festgelegt, dass für die Untersuchung der Carotiden eine räumliche Auflösung von $1,5 \times 1 \times 1$, von $1,7 \times 1,5 \times 1,5$ für die Untersuchung der Abdominalgefäße und von $2 \times 2 \times 2$ für die Untersuchung der Iliakalgefäße erreicht werden konnte.

4.2.2.4 Optimierung des intravasalen Kontrastes

Vorraussetzung für die Optimierung des intravasalen Kontrastes und somit der CNR (Contrast-to-Noise Ratio) ist eine Bildakquisition während der arteriellen Passage des Kontrastmittels innerhalb der ROI (Region-of-Interest). Hierfür stehen derzeit unterschiedliche Verfahren zur Verfügung: die Time-resolved Technik, das Bolus-Timing und das Bolus-Tracking. Die Time-resolved Technik nimmt wiederholte, sehr kurze Messungen vor und verwendet letztlich jene Messung, die den besten arteriellen Kontrast lieferte (Levy RA und Maki JH (1998)). Beim Bolus-Timing wird ein Testbolus appliziert, um die individuelle Kreislaufzeit zu bestimmen. Diese Technik kam in der vorgelegten Studie zur Anwendung. Beim Bolus-Tracking wird die Kontrastmittelanflutung automatisch festgestellt, wodurch dann der Start der Untersuchungssequenz erfolgt. Diese Technik wurde bis zur Durchführung dieser Studie noch in keinem klinischen Kontext evaluiert (Isoda H et al. (1998)).

Die Kontrastmittelkonzentration im Blut korreliert nicht immer mit der applizierten Dosis. Sie ist nicht nur abhängig vom richtigen Timing, sondern auch vom Blutvolumen und der Zirkulationszeit, die wiederum beeinflusst sind von der Herzfrequenz, dem Blutdruck und der Ejektionsfraktion des Herzens (Hany TF et al. (1997b)). Nach intravenöser Kontrastmittelapplikation über einen periphervenösen Zugang erfolgt eine Spülung der Injektionsleitung mit isotoner NaCl-Lösung. Hierdurch soll der Kontrastmittelvorschub erhöht werden. Des Weiteren ist ein optimaler Kontrast durch die Kontrastmittel-Injektionsgeschwindigkeit determiniert. Die in der aufgeführten Arbeit verwendeten Flussgeschwindigkeiten von 2,0 ml/s führen zu einer höheren maximalen Signalintensität gegenüber langsameren Injektionsgeschwindigkeiten, wogegen eine Flussrate von 0,5 ml/s in einen breiteren Signalintensitätspeak und eine nachfolgend höhere Plateauphase resultiert. Damit die Bildaufnahme unter k-Raum Anpassung erfolgen kann, ist ein genügend langer Signalintensitätspeak notwendig. Die erwünschte höhere Signalintensität bei stärkerer Flussrate stellt diesbezüglich eine Herausforderung dar (Knopp MV et al. (2002)).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Sensitivität/Spezifität in der Diagnose von Aneurysmata

Die vorliegenden Ergebnisse lieferten in allen Kontrastmitteldosierungen eine 100%ige Übereinstimmung der CE MRA mit der DSA in der Diagnose von arteriellen Aneurysmata (Sensitivität/Spezifität: 100%/100%). Die Diagnose aneurysmatischer Gefäßläsionen war folglich unabhängig von der Kontrastmitteldosis.

Die CE MRA ist für ihre hohe Zuverlässigkeit in Bezug auf die Diagnose von Aneurysmata, einschließlich der Bestimmung von Lumenverhältnissen und muralen Thromben bekannt (Prince MR (1994), Artart IP et al. (1997), Hany TF et al. (1997a), Schoenberg SO et al. (2002a)).

4.3.2 Sensitivität/Spezifität in der Diagnose schwerer Stenosen

In den aufgeführten Ergebnissen zeigte die dritte Kontrastmitteldosis (0,1 mmol/kg KG) in der Diagnose hämodynamisch relevanter Stenosen (>75% für Carotiden, >50% für Abdominal- und Iliakalgefäße) eine Sensitivität und Spezifität von je 100%.

Die aktuelle Literatur gibt für die Graduierung und Detektion schwerer Stenosen der hirnversorgenden Arterien bei der Untersuchung mit 18 ml oder 25 ml (entsprechend ~0,15 mmol/kg KG bzw. ~0,25 mmol/kg KG bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg) einer 0,5 molaren Lösung herkömmlicher gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (Gadopentate Dimeglumin (Magnevist®) oder Gadodiamid (Omniscan®) eine Sensitivität und Spezifität von 82-100% bzw. 74-94% an (Oberholzer K et al. (2001), Lenhart M et al. (2002), Sundgren PC et al. (2002)). Der indirekte Vergleich mit den vorgelegten Ergebnissen zu Gadobenate Dimeglumin zeigt ein optimales Ergebnis für die Detektion und Graduierung schwerer Stenosen der A. carotis in einer vergleichsweise kleinen Dosierung (0,1 mmol/kg KG). – Dem widersprechen die Ergebnisse der Forschungsgruppe um Friese S et al. (2001b), die bei dem Vergleich der Übereinstimmung der Stenosegraduierung zwischen der Sonographie und der mit jeweils 20 ml Gadopentate Dimeglumin oder Gadobenate Dimeglumin (entsprechend ~0,15 mmol/kg KG bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg) durchgeführten CE MRA keinen statistisch signifikanten Unterschied fanden (κ -Werte bei zwei unabhängigen Untersuchern: Gadopentate Dimeglumin: $\kappa = 0,9$ und $0,83$, Gadobenate Dimeglumin: $\kappa = 0,94$ und $0,92$).

Für die Untersuchung hämodynamisch bedeutender Stenosen der Abdominal- und Iliakalgefäße wird in der gegenwärtigen Literatur mit herkömmlichen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (Gadopentate Dimeglumin (Magnevist®), Gadoteridol (ProHance®) oder Gadodiamid (Omniscan®) in Dosierungen über 0,2 oder 0,3 mmol/kg KG von einer Sensitivität und Spezifität in den Bereichen 72-100% und 71-100% berichtet (Hany TF et al. (1997a), Mitsuzaki K et al. (2000b), Schoenberg SO et al. (2002a), Willmann JK et al. (2003)). Im indirekten Vergleich dazu zeigte Gadobenate Dimeglumin in den aufgeführten Ergebnissen in einer niedrigen Dosierung von 0,1 mmol/kg KG ein optimales Resultat.

4.3.2.1 Probleme der Stenosegraduierung

Fehlinterpretationen der kontrastverstärkten MRA basieren oft auf Übergraduierungen von Stenosen (Mitsuzaki K et al. (2000a), Oberholzer K et al. (2001), Sundgren PC et al. (2002)). Schoenberg SO et al. (2002a) fanden jedoch bei der Auswertung durch drei unabhängige Untersucher Stenoseüber- und -untergraduierungen sowohl in der CE MRA als auch in der DSA. Fehlgraduierungen bei der DSA treten wahrscheinlich aufgrund projektionsbedingter Einschränkungen auf (Spiegelmann R et al. (1992)). Zukünftige Forschungsarbeiten mit intraoperativem Vergleich der von DSA oder CE MRA angegebenen Stenosegrade, könnten zur Validisierung der beiden Untersuchungstechniken beitragen.

Die Möglichkeit der Angabe von Gefäßdurchmessern oder Restlumen in Stenosen durch die CE MRA ist wesentlich beeinflusst durch die räumliche Auflösung, die Schichtdicke, den Kontrast und das Windowsetting. Im Falle des letzteren führt insbesondere ein zu groß gewähltes Fenster im Zuge der Bildnachbearbeitung (MIP) zur Übergraduierung von Stenosen (Sundgren PC et al. (2002)).

Durch die räumliche Auflösung und die Schichtdicke ist die Voxelgröße der CE MRA determiniert. Zum Beispiel wird bei einem durchschnittlichen Gefäßdurchmesser der A. carotis von 7 mm ihr Lumen durch vier Voxel vertreten. Eine exakte Stenosegraduierung durch die CE MRA ist deshalb nicht möglich. Daher wird zur Graduierung von Stenosen von den meisten Autoren, wie auch in der aufgeführten Untersuchung, eine vereinfachte Vierpunktgraduierung angewendet. Dabei wird jede Graduierungsstufe durch ein Voxel vertreten, was die Differenzierbarkeit der Lumeneinengung erschweren kann (Oberholzer K et al. (2001), Friese S et al. (2001a)). Ist das Lumen eines Gefäßes kleiner als ein Voxel, so wird es entweder nicht dargestellt oder man erhält ein überhöhtes Signal, je nachdem wie Kontrast und Fluss ausfallen

(Cloft HJ et al. (1996)). Deshalb werden hochgradige, sehr kurzstreckige Stenosen von der CE MRA oft nicht richtig erkannt („intimal flap“; Friese S et al. (2001b)).

Die Anfälligkeit der konventionellen MRA (3D-TOF MRA) für Artefakte konnte mit der CE MRA größtenteils überwunden werden. Trotzdem ist die CE MRA nicht unabhängig von ungleichmäßigen Flussgeschwindigkeiten und turbulentem Blutfluss, die im intra- und poststenotischen Bereich auftreten. Sie erzeugen Spin-Dephasierungen, die zu einer Signalauslöschung führen, was in eine Überschätzung des Stenosegrades und der Stenosenlänge resultieren kann. Spin-Dephasierungen können durch eine Reduzierung der TE vermindert werden. Dies wurde von Remonda L et al. (1998) bewiesen. Sie verwendeten eine spezielle Untersuchungssequenz, welcher eine sehr kurze TE zugrunde lag. Damit war die Visualisierung der Gefäße auch in Subvoxelbereichen möglich. Pseudo-Okklusionen (n = 3) und Okklusionen (n = 7) wurden in 100%iger Übereinstimmung mit der DSA erkannt.

4.3.2.2 Ergebnisse zur Graduierung von Stenosen

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Neigung der CE MRA zu Übergraduierungen von Stenosen (Verhältnis Übergraduierungen zu Untergraduierungen 11:2). Dabei zeigte vor allem die kleinste Dosierung 0,025 mmol/kg KG eine Tendenz zu Übergraduierungen (7/11). Die zweite Kontrastmitteldosis (0,05 mmol/kg KG) zeigte eine Häufung falsch positiver Diagnosen (n = 6, gesamt n = 7; $\kappa = 0,696$). Die Artefaktanfälligkeit der CE MRA steigt mit abnehmender Kontrastmitteldosierung. Kleine Kontrastmitteldosen liefern nur sehr kurze Signalintensitätspeaks, was zu einer inhomogenen Kontrastierung der Gefäße während der k-Raum-Abtastung führen kann. Stark unterschiedlich kontrastierte Bereiche des k-Raums erzeugen Artefakte, die leicht als Gefäßläsionen interpretiert werden können.

Die dritte Kontrastmitteldosis (0,1 mmol/kg KG) graduierte Verschlusskrankheiten unabhängig vom Untersuchungsgebiet (Carotiden, Abdominalgefäße, Iliakalgefäße) als einzige in allen Fällen gemäß dem Gold-Standard richtig. Gemäß dieser Ergebnisse kann für die Graduierung von Verschlusskrankheiten mit Gadobenate Dimeglumin eine Dosierung von 0,1 mmol/kg KG empfohlen werden.

Die höchste Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg KG) zeigte im Vergleich mit der dritten Kontrastmitteldosis keine besseren Ergebnisse. Ab einer bestimmten Kontrastmitteldosis bringt die Verdopplung der Dosis bei gleicher Injektions-Flussgeschwindigkeit keinen weiteren Effekt für die intravasale Kontrastierung, da dann für höhere Dosierungen auch längere

Injektionszeiten benötigt werden und somit die intravasale Kontrastmittelkonzentration nicht wesentlich erhöht ist (Stehling MK et al. (1997), Remonda L et al. (1998)). Auch andere Autoren befanden eine Dosierung von 0,2 mmol/kg KG für nicht mehr in den diagnostisch effektiven Dosisbereich von Gadobenate Dimeglumin (0,05-0,15 mmol/kg KG) zugehörig (Völk M et al. (2001)).

4.3.3 Qualitätskriterien

Für Gadobenate Dimeglumin sind im Vergleich zu Gadopentate Dimeglumin bei gleicher Dosierung statistisch signifikant höhere Signalintensitäten in den untersuchten Gefäßen nachgewiesen (Cavagna FM et al. (1997), Fellner F et al. (1999), Völk M et al. (2001), Knopp MV et al. (2002), Knopp MV et al. (2003), Tengg-Kopligk H v. et al. (2003)). Mit Zunahme der Kontrastmitteldosis kann ein nicht-linearer Anstieg der vaskulären Signalintensität beobachtet werden, bis T2 und T2* Effekte schließlich zu einer Signalauslöschung führen (Hany TF et al. (1998)).

Die Bildqualität hängt vom intravaskulären Signal ab. Höhere Signalintensitäten führen aber nicht automatisch zu einer besseren Bildqualität. In der vorliegenden Studie sollte eine Aussage getroffen werden, bei welcher Dosierung von Gadobenate Dimeglumin in den verschiedenen Untersuchungsgebieten (Carotiden, Abdominal- und Iliakalgefäße) eine optimierte Bildqualität zu erwarten ist. Hierzu wurden die erhobenen Daten zur Gesamtbildqualität und zum Sicherheitsgrad der Diagnosestellung (Level-of-Confidence) ausgewertet.

4.3.3.1 Bildqualität im Bereich der Carotiden

In diesem Untersuchungsgebiet wurde mit der geringsten Dosierung (0,025 mmol/kg KG Gadobenate Dimeglumin) eine vergleichbar gute Bildqualität erzielt wie in höheren Kontrastmitteldosen. Die schlechteste Wertung („unzureichend – keine diagnostische Aussage möglich“) erfolgte in acht Fällen für den Aortenbogen und in fünf Fällen für den Aortenbogen und das erste Segment der A. carotis. Die Bildqualität im weiteren Verlauf der Carotiden war hingegen unabhängig von der Kontrastmitteldosis aufgrund des kleinen Untersuchungsvolumens hochwertig. Die Volumenunterschiede des Aufnahmegebietes (Thorax-Hals) und die unzureichende Abdeckung durch die Halsspule könnte durch eine kombinierte Kopf-Hals-Spule mit daraus resultierendem größerem FOV (Field-of-View) behoben werden (Cloft HJ et al. (1996), Remonda L et al. (1998), Sundgren PC et al. (2002)).

Neuere Studien belegen, dass die CE MRA der Halsgefäße mit Gadobenate Dimeglumin bei gleicher Dosierung -in Höhe von 20ml (entsprechend $\sim 0,15$ mmol/kg KG bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg)- keine Verbesserung der Bildqualität gegenüber Gadopentate Dimeglumin erbringt. Im Bereich der Carotiden könnte ihr Nutzen darin liegen, mit geringeren Dosierungen eine vergleichbar gute Bildqualität zu erhalten wie mit herkömmlichen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in hohen Dosierungen (Friese S et al. (2001b)).

Bei der Untersuchung der Carotiden wird, im Vergleich mit anderen Untersuchungsgebieten, auch in First-pass Technik eine höhere Anfälligkeit für venöse Überlagerung beobachtet. Dies kann die Beurteilbarkeit der Carotiden negativ beeinflussen. Die Zirkulationszeit des Blutes durch das Gehirn nach Passage der Carotiden beträgt 7-10s. Wurde ein Kontrastmittel appliziert, so erscheint es nach dieser Zeit in den venösen Gefäßen (Sundgren PC et al. (2002)). In der vorgelegten Untersuchung kam es, bei einer Akquisitionszeit von 15 Sekunden und Anpassung der zentralen k-Raumlinien zu Beginn der Akquisition in keinem Fall zu einer Kontrastierung der Venae jugulares.

4.3.3.2 Bildqualität der Abdominalgefäße

Die vorgelegten Ergebnisse zu den Qualitätskriterien der Abdominalgefäße lieferten im Falle des Level-of-Confidence keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Kontrastmitteldosierungen. Für die Gesamtbildqualität waren die Unterschiede zwischen der kleinsten Dosis (0,025 mmol/kg KG) und der Dosis 0,1 mmol/kg KG und zwischen der kleinsten Dosis und der höchsten (0,2 mmol/kg KG) statistisch signifikant. Zwischen den beiden höheren Kontrastmitteldosierungen zeigte sich jedoch keine statistisch signifikante Qualitätszunahme.

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in anderen Forschungsarbeiten belegt. Kröncke TJ et al. (2001) fanden im Vergleich der 3D-TOF MRA mit einer Gadobenate Dimeglumin CE MRA in vier verschiedenen Dosierungen (0,025-0,2 mmol/kg KG) eine signifikant bessere Bildqualität für alle Kontrastmitteldosen der CE MRA gegenüber der 3D-TOF MRA. Dabei erreichte die Steigerung der Bildqualität bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG ein Plateau. Völk M et al. (2001) beobachteten für die Bildqualität der Nierensegmentarterien eine Sättigung im Bereich von 0,1 mmol/kg KG und geben einen diagnostisch effektiven Dosisbereich für Gadobenate Dimeglumin von 0,05-0,15 mmol/kg KG an. Andere Forschungsarbeiten im Untersuchungsbereich der Abdominalgefäße berichten von einer statistisch signifikant höheren Bildqualität für Gadobenate Dimeglumin im Vergleich zu Gadopentate Dimeglumin bei gleicher Dosierung und

erwarten einen Sättigungseffekt bei einer Dosierung von 0,1-0,2 mmol/kg KG Gadobenate Dimeglumin (Knopp MV et al. (2002), Tengg-Kobligk H v. et al. (2003)).

Die intraparenchymatösen Arterien der Nieren wiesen im Rahmen des untersuchten Datenmaterials häufig eine unzureichende Bildqualität auf. Die Visualisierungsschwierigkeiten in diesem Untersuchungsbereich können teilweise erklärt werden durch die Kontrastverstärkung des umgebenden Nierenparenchyms, überlagernde venöse Strukturen bei kleinem Arterienkaliber, Kalkablagerungen und durch die begrenzte räumliche Auflösung der CE MRA (Kröncke TJ et al. (2001), Schoenberg SO et al. (2002a)).

4.3.3.3 Bildqualität der Iliakalgefäße

Die statistische Auswertung der Gesamtbildqualität ergab für die Iliakalgefäße keine Signifikanz. Allerdings überstieg die im Kruskal-Wallis-Test ermittelte asymptotische Signifikanz p , α (= 0,05) nur um einen minimalen Wert von 0,003. Dadurch zeichnet sich die Tendenz ab, dass sich bei höheren Fallzahlen eine statistische Signifikanz ergeben würde. Deshalb wurde, trotz fehlender Signifikanz, eine weiterführende statistische Berechnung vorgenommen. Diese ergab im vierpaarigen Vergleich der tiefen mit den hohen Kontrastmitteldosen (Do 1 \leftrightarrow Do3, Do1 \leftrightarrow Do4, Do2 \leftrightarrow Do3, Do2 \leftrightarrow Do4) eine signifikante Abweichung p (= 0,016) $<$ α zwischen der ersten und der vierten Kontrastmitteldosis. Die Auswertung der Gesamtbildqualität der Iliakalgefäße erlaubt daher eine Tendenz zu besserer Bildqualität bei Verwendung der höchsten Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg KG) zu konstatieren. Diese Aussage wird von der statistischen Analyse des Level-of-Confidence unterstützt. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Level-of-Confidence zwischen der ersten und der vierten Kontrastmitteldosis und darüber hinaus zwischen der zweiten und der vierten Kontrastmitteldosis.

In der neueren Literatur wurde ein intraindividueller Vergleich der mit Gadobenate Dimeglumin und Gadopentate Dimeglumin erzielten Bildqualität im Bereich der Iliakalgefäße durchgeführt. In einem Dosisbereich von durchschnittlich 0,15 mmol/kg KG wurde mit Gadobenate Dimeglumin eine bessere Bildqualität erzielt als mit Gadopentate Dimeglumin. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant, obwohl die Gadobenate Dimeglumin Untersuchung eine statistisch signifikant höhere SNR und CNR ergab. Dabei wurden mit Gadobenate Dimeglumin kleine Gefäße besser visualisiert als mit Gadopentate Dimeglumin (Herborn CU et al. (2003)). Diesem Ergebnis widersprechend wurde in einer anderen Studie im Bereich der Iliakalgefäße mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG eine statistisch signifikant bessere Bildqualität mit Gadobenate

Dimeglumin erzielt als mit Gadopentate Dimeglumin (Knopp MV et al. (2003)). Beide Forschungsarbeiten waren Phase I-Studien. Unter Einbeziehung diagnostischer Kriterien (Level-of-Confidence) zeigte die vorliegende Studie die Tendenz zu einer optimierten Bildqualität in höheren Dosisbereichen. Diese These könnte durch weitere Untersuchungen an einem umfangreicheren Datenmaterial bestätigt werden.

4.4 Fehlermöglichkeiten

In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich die Ergebnisse eines Forschungszentrums im Rahmen einer multizentrischen Studie ausgewertet. Es lag ein von der Studienleitung vorgegebenes Studienprotokoll vor, das innerhalb eines Forschungszentrums nicht modifiziert werden konnte. In unserem Forschungszentrum entschieden wir uns zu eigenen Studienzwecken für die Erweiterung des Protokolls durch den Einschluss der DSA in die Auswertung. Dafür sahen wir von der vorgegebenen Fragestellung hinsichtlich der Dosisabhängigkeit der Bildqualität (Gesamtbildqualität und Level-of-Confidence) im Vergleich der CE MRA mit der TOF MRA ab. Da wir als Untersuchungsteam verblindet gegenüber der Randomisierung der Patienten waren, konnten wir nicht feststellen in welcher Dosierung zur Angleichung der Fallzahlen unter den einzelnen Dosierungen, noch eine DSA zum Gold-Standard Vergleich benötigt wurde. Deshalb fielen vor allem für den Dosisvergleich der Übereinstimmung der CE MRA mit der DSA die Fallzahlen in den einzelnen Kontrastmitteldosierungen sehr unterschiedlich aus. Auf die Dosierung 0,025 mmol/kg KG entfielen 114 Gefäßsegmente (9 Patienten), auf die Dosierung 0,05 mmol/kg KG 130 (10 Patienten), auf die Dosierung 0,1 mmol/kg KG 91 (7 Patienten) und auf die Dosierung 0,2 mmol/kg KG 65 Gefäßsegmente (5 Patienten). Natürlich konnte aus ethischen Gründen von keinem Patienten verlangt werden, sich rein zu Studienzwecken zusätzlich einer DSA zu unterziehen. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein klinisch-anamnestisch (z.B. Beschwerden im Sinne einer paVK) oder klinisch-examinatorisch (z.B. Auskultation von Strömungsgeräuschen oder Palpation aneurysmatischer Pulsationen) gestützter Verdacht auf eine Gefäßpathologie vorlag. Bedingung war nicht das Vorliegen einer DSA. Bei vielen Patienten war zuvor eine Dopplersonographie oder eine herkömmliche CE MRA zur Abklärung eines angiologischen Befunds erfolgt.

Des weiteren erfolgte die Auswertung der MRA lediglich anhand der MIP, an zwölf verschiedenen um jeweils 15° gedrehten Ansichten auf den Gefäßbaum. Dies entspricht nicht der üblichen Methode der MRA-Bewertung. Normalerweise werden transversale Einzelschichten für

eine umfangreiche Beurteilung eines Gefäßes betrachtet. Das on-site Studienprotokoll sah dies jedoch nicht vor. Hieraus könnten sich Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse ergeben. Durch die fehlende Standardisierung entsteht außerdem ein Mangel an Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit jenen anderer Forschungsarbeiten.

Die im Studienprotokoll festgelegte Skalierung der Stenosegraduierung war nicht an die NASCET-Kriterien angepasst. Als schwere Stenosen im Bereich der Carotiden wurden hier für die Auswertung Stenosen $>75\%$ anstatt Stenosen $>70\%$ angenommen. Inwieweit sich diese Differenz auf die Sensitivität und Spezifität der Gadobenate Dimeglumin CE MRA auswirkt, kann nicht nachgeprüft werden.

Des Weiteren wurden die vorliegenden Ergebnisse von zwei Untersuchern gemeinsam ausgewertet. Eine Überprüfung der Übereinstimmung zwischen mehreren unabhängigen Untersuchern steigert die Aussagekraft der Ergebnisse, war aber nicht durchführbar.

5 Zusammenfassung

Die CE MRA (kontrastverstärkte MRA) mit schneller 3D-Gradienten-Echo-Sequenz ist für zahlreiche Gefäßterritorien mittlerweile etabliert. Hierfür werden als Kontrastmittel niedermolekulare gadoliniumhaltige Substanzen eingesetzt, wobei die Datenaufnahme während der arteriellen Passage des Kontrastmittels durchgeführt wird. Gadobenate Dimeglumin ist ein neueres niedermolekulares gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, das eine geringe Proteinbindung und – daraus resultierend – eine höhere Wirksamkeit aufweist. Ziel der vorliegenden Studie war ein Dosisvergleich für Gadobenate Dimeglumin in der CE MRA in vier verschiedenen Dosierungen in drei verschiedenen Gefäßterritorien.

Hierzu wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnet-Resonanz-Tomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mit einer ultraschnellen T1-gewichteten 3D-Gradienten-Echo-Sequenz bei 77 Patienten eine Gadobenate Dimeglumin CE MRA durchgeführt. Aus dem akquirierten 3D-Volumendatensatz eines jeden Patienten wurden im Zuge der Bildnachbearbeitung Maximum-Intensity-Projektionen (MIP) angefertigt, die zwölf dreidimensionale Ansichten auf den Gefäßbaum, aus um jeweils 15° gedrehter Perspektive, in einem Gesamtumfang von 180° umfassten.

Von den 77 Patienten wurde bei 39 eine Gadobenate Dimeglumin CE MRA der Carotiden, bei 20 eine Gadobenate Dimeglumin CE MRA der Abdominalgefäße und bei 18 eine Gadobenate Dimeglumin CE MRA der Iliakalgefäße durchgeführt. Jeder Patient erhielt eine von vier verschiedenen, durch ein vorgegebenes Randomisierungsschema festgelegte Dosierung von Gadobenate Dimeglumin (Do1: 0,025 mmol/kg KG, Do2: 0,05 mmol/kg KG, Do3: 0,1 mmol/kg KG, Do4: 0,2 mmol/kg KG). Der Dosisvergleich wurde zum einen in Bezug auf die Bildqualität am Gesamtkollektiv (77 Patienten) für die drei verschiedenen Gefäßterritorien durch die Auswertung der Parameter Gesamtbildqualität und Level-of-Confidence (Sicherheit der Diagnosestellung) vorgenommen. Bei einer Untergruppe von 31 Patienten bei denen eine DSA vorlag, wurde zum anderen ein Dosisvergleich – ohne Beachtung der verschiedenen Gefäßterritorien – hinsichtlich der Validität der CE MRA bezüglich der Diagnose von Aneurysmata und Verschlusskrankheiten, und der Graduierung von Stenosen durchgeführt. Als Referenzstandard diente hierzu die DSA.

Validitätseinschränkungen der CE MRA ergeben sich vor allem aus Fehlgraduierungen von Stenosen. Hierbei kann eine Neigung zu Stenoseübergraduierungen festgestellt werden. In einer

Dosierung von 0,1 mmol Gadobenate Dimeglumin pro Kilogramm Körpergewicht wurden in der vorliegenden Studie alle diagnostizierten Stenosen und Okklusionen gemäß dem Gold-Standard richtig erkannt. Dieselbe Dosierung erreichte in der Diagnose hämodynamisch relevanter, schwerer Stenosen (das sind Stenosen >50% für Abdominal- und Iliakalgefäße, bzw. Stenosen >75% für Carotiden) eine Sensitivität und Spezifität von 100%. Dies übertrifft die meisten Angaben zur Treffsicherheit der CE MRA mit herkömmlich angewandten gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. Die aufgeführten Ergebnisse deuten an, dass Kontrastmittel mit höherer T1-Relaxationszeitverkürzung in einem Dosisbereich von 0,1 mmol/kg KG die diagnostische Aussagekraft der CE MRA optimieren.

Die qualitative Bildanalyse der Gadobenate Dimeglumin CE MRA der Carotiden erbrachte keine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Kontrastmitteldosis. In diesem Untersuchungsgebiet wurde mit der kleinsten Kontrastmitteldosierung von Gadobenate Dimeglumin (0,025 mmol/kg KG) eine gleichwertige Bildqualität erzielt wie mit höheren Dosierungen. Hingegen zeigte die Bildqualität der Gadobenate Dimeglumin CE MRA der Abdominalgefäße eine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Kontrastmitteldosis. Sie erreichte in der Dosierung 0,1 mmol/kg KG ein Optimum. Dasselbe traf für die qualitative Bildauswertung der Gadobenate Dimeglumin CE MRA der Iliakalgefäße zu. Hier wurde in der Dosierung 0,2 mmol/kg KG eine optimierte Bildqualität beobachtet.

Hinsichtlich der Bildqualität und Validität der Gadobenate Dimeglumin CE MRA kann anhand der vorliegenden Ergebnisse eine Dosierung von 0,1 mmol Gadobenate Dimeglumin pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen werden. Wobei für die Untersuchung der Iliakalgefäße eine etwas höhere Dosierung von Nutzen sein könnte und für die Untersuchung der Carotiden möglicherweise eine sehr kleine Kontrastmitteldosis unter 0,025 mmol/kg KG ausreichen könnte. Weiterführende Studien sind sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

Berry E, Kelly S, Westwood ME, Davies LM, Gough MJ, Bamford JM, Meaney JFM, Airey CM, Cullingworth J, Barbieri M, Jackson A, Smith MA (2002) The cost-effectiveness of magnetic resonance angiography for carotid artery stenosis and peripheral vascular disease: a systematic review. *Health Technology Assessment* 6(7):(Executive summary)

Cavagna FM, Maggioni F, Castelli PM, Daprà M, Imperatori LG, Lorusso V, Jenkins BG (1997) Gadolinium Chelates with Weak Binding to Serum Proteins. *Investigative Radiology* 32(12):780-796

Cloft HJ, Murphy KJ, Prince MR, Brunberg JA (1996) 3D Gadolinium-Enhanced MR Angiography of the Carotid Arteries. *Magnetic Resonance Imaging* 14(6):593-600

Creutzig A (1998) Krankheiten der Gefäße, in Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg) *Innere Medizin*, S.1053-1098, München

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Journal of American Medical Association* 273:1228-1432

Fellner F, Janka R, Fellner C, Dobritz M, Lenz M, Lang W, Bautz W (1999) Gd-BOPTA: „the MRA contrast agent of choice“? *Röntgenpraxis* 52:51-58

Friese S, Krapf H, Fetter M, Klose U, Skalej M, Küker W (2001a) Ultrasonography and contrast-enhanced MRA in ICA-stenosis: is conventional angiography obsolete? *Journal of Neurology* 248:506-513

Friese S, Krapf H, Fetter M, Vonthein R, Skalej M, Küker W (2001b) Kontrastangehobene MR-Angiographie (CE-MRA) Verbessern Kontrastmittel mit höherer T1-Relaxivität die Darstellung von Karotisstenosen? Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 173:542-546

Goyen M, Herborn CU, Lauenstein TC, Barkhausen J, Veit P, Bosk S, Debatin JF, Ruehm SG (2002) Optimization of Contrast Dosage for Gadobenate Dimeglumine-Enhanced High-Resolution Whole-Body 3D Magnetic Resonance Angiography. Investigative Radiology 37(5):263-268

Hany TF, Debatin JF, Leung DA, Pfammatter T (1997a) Evaluation of the Aortoiliac and Renal Arteries: Comparison of Breath-hold, Contrast-enhanced, Three-dimensional MR Angiography with Conventional Catheter Angiography. Radiology 204:357-362

Hany TF, McKinnon GC, Leung DA (1997b) Optimization of contrast timing for breath-hold three-dimensional MR angiography. Journal of Magnetic Resonance Imaging 7:551-556

Hany TF, Schmidt M, Hilfiker PR, Steiner P, Bachmann U, Debatin JF (1998) Optimization of contrast dosage for gadolinium-enhanced 3D MRA of the pulmonary and renal arteries. Magnetic Resonance Imaging 16(8):901-906

Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, Drayer BP, Fram EK (1994) Neurologic complications of cerebral angiography. American Journal of Neuroradiology 15(8):1401-1407

Heid O (1998) The outer limits of contrast enhanced MR angio. In: Proceedings of the Tenth International Workshops on Magnetic Resonance Angiography. The International MR Angio Club, p 75, Park City, Utah

Herborn CU, Lauenstein TC, Ruehm SG, Bosk S, Debatin JF, Goyen M (2003) Intraindividual Comparison of Gadopentate Dimeglumine, Gadobenate Dimeglumine, and Gadobutrol for Pelvic 3D Magnetic Resonance Angiography. *Investigative Radiology* 38(1):27-33

Isoda H, Takehara Y, Isogai S, Takeda H, Kaneko M, Nozaki A, Sun Y, Foo TK (1998) Technique of arterial-phase contrast-enhanced three-dimensional MR angiography of the carotid and vertebral arteries. *American Journal of Neuroradiology* 19:1241-1244

Knopp MV, Schoenberg SO, Rehm C, Floemer F, Tengg-Kopligk H v., Bock M, Hentrich HR (2002) Assessment of gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) for MR angiography: phase I studies. *Investigative Radiology* 37(12):706-715

Knopp MV, Giesel FL, Tengg-Kopligk H v., Radeleff J, Requardt M, Kirchin MA, Hentrich HR (2003) Contrast-enhanced MR angiography of the run-off vasculature: Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentate dimeglumine. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 17(6):694-702

Kroencke TJ, Wasser MN, Pattynama PMT, Barentsz JO, Grabbe E, Marchal G, Knopp MV, Schneider G, Bonomo L, Pennell DJ, Del Maschio A, Hentrich HR, Daprà M, Kirchin MA, Spinazzi A, Taupitz M, Hamm B (2002) Gadobenate Dimeglumine-Enhanced MR Angiography of the Abdominal Aorta and Renal Arteries. *American Journal of Roentgenology* 179:1573-1582

Lenhart M, Framme N, Völk M, Strotzer M, Manke C, Nitz WR, Finkenzeller T, Feuerbach S, Link J (2002) Time-Resolved Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography of the Carotid Arteries – Diagnostic Accuracy and Inter-Observer Variability Compared With Selective Catheter Angiography. *Investigative Radiology* 37(10):535-541

Levy RA, Maki JH (1998) Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of extracranial carotid arteries: two techniques. *American Journal of Neuroradiology* 19:688-690

London GM, Druke TB (1997) Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International* 51(6):1678-1695

Maki JH, Chenevert TL, Prince MR (1998) Contrast-enhanced MR angiography. *Abdominal Imaging* 23:469-484

Masuhr KF, Neumann M (1996) *Duale Reihe Neurologie*, S. 355-373, Stuttgart

Mitsuzaki K, Yamashita Y, Onomichi M, Tsuchigame T, Takahashi M (2000a) Delineation of Simulated Vascular Stenosis with Gd-DTPA-Enhanced 3D Gradient Echo MR Angiography: An Experimental Study. *Journal of Computer Assisted Tomography* 24(1):77-82

Mitsuzaki K, Yamashita Y, Sakaguchi T, Ogata I, Takahashi M, Hiai Y (2000b) Abdomen, Pelvis, and Extremities: Diagnostic Accuracy of Dynamic Contrast-enhanced Turbo MR Angiography - Initial Experience. *Radiology* 216:909-915

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998) Benefit of carotid endarterectomy in symptomatic patients with moderate or severe stenosis. *New England Journal of Medicine* 339:1415-25

Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA (1995) Clinical safety of gadopentate dimeglumine. *Radiology* 196(2):439-443

Oberholzer K, Kreitner KF, Kalden P, Pitton M, Requardt M, Thelen M (2001) Kontrastverstärkte dreidimensionale MR-Angiographie der A. carotis bei 1,0 Tesla im Vergleich zur i.a. DSA – ist die Methode für die Diagnostik von Karotisstenosen geeignet? *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 173:350-355

Perendreu J, Montanya A, Callejas JM, Garcia L, Mitjavila JM, Fernandez-Llamazares J (1996) Cost-effectiveness of and morbidity from digital subtraction angiography. A study of 5,817 cases. *Annales de Radiologie (Paris)* 39(3):153-160

Prince MR (1994) Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 191:155-164

Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, Chenevert TL, Williams DM, Marx MV, Cho KJ (1995) Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology* 197:785-792

Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK (1996) Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 6(1):162-166

Remonda L, Heid O, Schroth G (1998) Carotid Artery Stenosis, Occlusion, and Pseudo-occlusion: First-Pass, Gadolinium-enhanced, Three-dimensional MR Angiography – Preliminary Study. *Radiology* 209:95-102

Rosati G, Pirovano G, Spinazzi A (1994) Interim results of phase II clinical testing of gadobenate dimeglumine. *Investigative Radiology* 29(2):183-185

Schmid A (2003) Gefäßchirurgie, in Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg) *Chirurgie*, S. 873-911, Stuttgart

Schnorr J, Wagner S, Abramjuk C, Wojner I, Schink T, Kroencke TJ, Schellenberger E, Hamm B, Pilgrim H, Taupitz M (2004) Comparison of the Iron Oxide-Based Blood-Pool Contrast Medium VSOP-C184 with Gadopentate Dimeglumine for First-Pass Magnetic Resonance Angiography of the Aorta and Renal Arteries in Pigs. *Investigative Radiology* 39:546-553

Schoenberg SO, Essig M, Hallscheidt P, Sharafuddin MJ, Stolpen AH, Knopp MV, William TC (2002a) Multiphase Magnetic Resonance Angiography of the Abdominal and Pelvic Arteries. *Investigative Radiology* 37(1):20-28

Schoenberg SO, Knopp MV, Londy F, Krishnan S, Zuna I, Lang N, Essig M, Hawighorst H, Maki JH, Stafford-Johnson D, Kallinowski F, Chenevert TL, Prince MR (2002b) Morphologic and Functional Magnetic Resonance Imaging of Renal Artery Stenosis: A Multireader Tricenter Study. *Journal of American Society of Nephrology* 13:158-169

Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC (1984) The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *The Urologic Clinics of North America* 11:383-392

Shetty AN, Shirkhoda A, Bis KG, Alcantara A (1995) Contrast-Enhanced Three-Dimensional MR Angiography in a Single Breath-Hold: A Novel Technique. *American Journal of Roentgenology* 165:1290-1292

Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ (1992): Limitations of angiographic target localization in planning radiosurgical treatment. *Neurosurgery* 30(4):619-623

Stehling MK, Niedermeyer M, Laub G (1997) Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie. Theorie, Technik und praktische Durchführung. *Radiologe* 37:501-507

Sundgren PC, Sundén P, Lindgren A, Lanke J, Holtas S, Larsson EM (2002) Carotid artery stenosis: contrast-enhanced MR angiography with two different scan times compared with digital subtraction angiography. *Neuroradiology* 44:592-599

Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R, Davies BE, McCloud S, Parker JR, Bensel K, LaFrance ND (1999) Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Investigative Radiology* 34(7):443-448

Tengg-Kopligk H v., Floemer F, Knopp MV (2003) Intraindividuelle Vergleich dreier Kontrastmittel (Gd-DTPA, Gd-BOPTA und Gd-BT-DO3A) mit der multiphasischen MR-Angiographie. Radiologe 43:171-178

Völk M, Strotzer M, Lenhart M, Seitz J, Manke C, Feuerbach S, Link J (2001) Renal time-resolved MR angiography: quantitative comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentate dimeglumine with different doses. Radiology 220(2):484-488

Wagh JR, Sacharias N (1992) Arteriographic Complications in the DSA Era. Radiology 182:243-246

Wernecke KD (1998) Medizinische Biometrie – Planung und Auswertung medizinischer Studien, Skriptum zur Vorlesung “Biomathematik/Biometrie” für Humanmediziner, Institut für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

Willmann JK, Wildermuth S, Pfammatter T, Roos JE, Seifert B, Hilfiker PR, Marincek B, Weishaupt D (2003) Aortoiliac and Renal Arteries: Prospective Intraindividual Comparison of Contrast-enhanced Three-dimensional MR Angiography and Multi-Detector Row CT Angiography. Radiology 226:798-811

Yucel EK (1995) Magnetic resonance angiography: a practical approach. Kapitel 2:15, New York: McGraw Hill

7 Anhang

7.1 Liste der verwendeten Abkürzungen

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
3D-TOF MRA	3D-Time-of-Flight MR-Angiographie, magnetresonanzangiographische Nativtechnik
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
CE MRA	Contrast-enhanced MRA, kontrastverstärkte MRA
CNR	Contrast-to-Noise Ratio, Kontrast zu Rausch Verhältnis
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FOV	Field-of-View
MIP	Maximum-Intensity-Projection, Maximum-Intensity-Projektion
MRA	Magnet Resonanz Angiographie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NAS	Nierenarterienstenose
PTA	Perkutane, transluminäre Angioplastie
ROI	Region-of-Interest
SNR	Signal-to-Noise Ratio, Signal zu Rausch Verhältnis
TA	Time of Acquisition, Bildaufnahmezeit
TE	Time of Echo, Echozeit
TEA	Thrombendarterektomie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TR	Time of Repetition, Repetitionszeit

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiele für DSA (links) und CE MRA (rechts) einer sich früh verzweigenden A. renalis mit einer akzessorischen Arterie am unteren Nierenpol.	13
Abb. 2: Die Gefäßbäume der (a) Carotiden-, (b) Abdominalgefäß- und (c) Iliakalgefäß-Patientengruppen mit der Lokalisation der einzelnen Gefäßsegmente in skizzierter Darstellung.....	13
Abb. 4: Zahl der Läsionen pro Gefäßsegment je Patientengruppe im Gesamtkollektiv von 77 Patienten in CE MRA.	20
Abb. 5: Zahl der Läsionen pro Gefäßsegment je Patientengruppe bei 31 Patienten in DSA.....	20
Abb. 6: Zahl der Läsionen pro Gefäßsegment je Patientengruppe bei 31 Patienten in CE MRA mit vorhandener DSA	21
Abb. 7: Art und Anzahl der im Gesamtkollektiv von 77 Patienten mit der CE MRA diagnostizierten 151 Läsionen	22
Abb. 8: Art und Anzahl der in DSA an 31 Patienten diagnostizierten 67 Läsionen.....	22
Abb. 9: Art und Anzahl der in CE MRA an den 31 Patienten mit vorhandener DSA diagnostizierten 69 Läsionen.....	23
Abb. 10: Die Verteilung der Gesamtbildqualität dargestellt im Boxplot.....	31
Abb. 11: Werteverteilung des Level-of-Confidence für das Untersuchungsgebiet der Carotiden je Kontrastmitteldosis.....	34
Abb. 12: Werteverteilung des Level-of-Confidence für das Untersuchungsgebiet der Abdominalgefäße je Kontrastmitteldosis.....	35
Abb. 13: Werteverteilung des Level-of-Confidence für das Untersuchungsgebiet der Iliakalgefäße je Kontrastmitteldosis.....	35

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Zusammenfassung der Untersuchungsparameter für die CE MRA.....	10
Tab. 2:	Übersicht zum tabellarischen Aufbau des Datensatzes, und über die Verteilung des Patientengutes innerhalb der einzelnen Untersuchungsbereiche	16
Tab. 3:	Patienten, bzw. CE MR-Angiographien je Kontrastmitteldosis: im Gesamtkollektiv, in den einzelnen Untersuchungsgebieten (Carotiden, Abdominal- und Iliakalgefäße), im DSA- Untersuchungskollektiv; Anzahl der Gefäßsegmente im DSA- Untersuchungskollektiv je Kontrastmitteldosis.....	19
Tab. 4:	In den einzelnen Untersuchungsgebieten (Carotiden, Abdominalgefäße, Iliakalgefäße) von der CE MRA falsch negativ und falsch positiv diagnostizierte Stenosen und Okklusionen mit Angabe der verwendeten Kontrastmitteldosis und Ergebnisse der Kappa-Analyse.	25
Tab. 5:	Zahl der in DSA und CE MRA übereinstimmend diagnostizierten Stenosen oder Okklusionen; Prozent der Übereinstimmung der CE MRA mit der DSA, sowie Zahl der durch die CE MRA über- bzw. untergraduierten Fälle.	27
Tab. 6:	Sensitivität und Spezifität der CE MRA in der Graduierung von Stenosen >50% bzw. >75% und Okklusionen je Kontrastmitteldosis.	28
Tab. 7:	Berechnung der Signifikanz p der Abweichung im Paarvergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen innerhalb der Abdominalgefäß-Patientengruppe	32
Tab. 8:	Berechnung der Signifikanz p der Abweichung im vierpaarigen Vergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe.....	33
Tab. 9:	Ergebnisse des Mann-Whitney-Tests zur Signifikanz p im Paarvergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen innerhalb der Iliakalgefäß-Patientengruppe	36

Danksagung

An dieser Stelle danke ich

Herrn Oberarzt Dr. med. Matthias Taupitz für die Überlassung des Themas, die Betreuung bei der praktischen Durchführung und die hilfreichen Ratschläge bei der Korrektur der Arbeit;

Herrn Dr. med. Thomas Kröncke für die Betreuung bei der praktischen und theoretischen Durchführung der Arbeit;

Frau Dr. I. Kuchler, Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Charité der HU-Berlin für ihre umfangreiche Beratung und Anleitung bei statistischen Fragen;

Frieder Pfäfflin für die hilfreiche Rezension der Arbeit;

Tilman Mühlinghaus für die geduldige Formatierung der Arbeit;

Johanna Mierendorff für die liebevolle und engagierte Betreuung meiner jüngsten Tochter, ihre ansteckende Disziplin und Pragmatik bezüglich wissenschaftlichen Arbeitens und ihr couragiertes Beispiel einer berufstätigen Mutter und

meiner Familie Lars, Frieda und Maya Jordan für ihre geduldige Unterstützung und Loyalität.

Erklärung an Eides Statt

Die vorliegende Dissertationsschrift zum Thema

„Magnetresonanzangiographie mit dem neuen Kontrastmittel

Gadobenate Dimeglumin:

Dosisfindung für die aortoiliakalen und supraaortalen Arterien“

wurde von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst. Sie besteht nicht, auch nicht in Teilen, aus Kopien anderer Arbeiten. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, den 12. Mai 2006

Petra Jordan