

Aus dem Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Blood-pool Kontrastmittel-verstärkte  
Ganzkörper MR Angiographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hannes Kroll

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Hamm

2. Prof. Dr. med. K.-J. Wolf

3. Prof. Dr. med. S. Schönberg

Datum der Promotion: 29.01.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Ganzkörper-MR-Angiographie (GK-MRA)	10
1.1.1 Indikation für die GK-MRA	10
1.1.2 Hardware	13
1.1.3 Software	16
1.1.4 Kontrastmittel	18
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>25</b>
2.1 Studienpopulation	26
2.2 MR-Imaging mit GK-MRA	28
2.2.1 Untersuchungsablauf der GK-MRA	28
2.3 Injektionsprotokoll	31
2.4 Kontrastmittel	34
2.5 Sicherheit	35
2.6 Definition der Gefäßsegmente	36
2.7 Referenzstandard	38
2.7.1 Referenzstandard Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	39
2.7.2 Referenzstandard Computertomographie Angiographie (CTA)	40
2.7.3 Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)	42
2.8 Lesion tracking (Läsions-Lokalisation)	46
2.9 Evaluation der MR Angiographie	47
2.9.1 Quantitative Evaluation	47
2.9.2 Qualitative Evaluation	52
2.10 Einfluss der GK-MRA auf die therapeutische Strategie	57
2.11 Statistische Analyse	58
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>60</b>
3.1 Population	61
3.2 Sicherheit	65
3.3 Referenzstandard	66
3.4 Quantitative Evaluation	68
3.4.1 Quantitative Evaluation der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass und Steady-State MRA	68
3.4.2 Quantitative Evaluation der First-Pass MRA: Vergleich von Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin	71
3.5 Zeitliche Verzögerung beim Start der Datenakquisition beim Testbolus-Vorgang	73

3.6	Qualitative Evaluation .....	74
3.6.1	<i>Bildqualität der First-Pass MRA</i> .....	74
3.6.2	<i>Bildqualität der Steady-State MRA</i> .....	75
3.6.3	<i>Qualitative Evaluation der First-Pass MRA: Vergleich von Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin</i> .....	75
3.7	Änderung des Patientenmanagements (Therapie Planung) durch die GK-MRA.....	77
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
4.1	Population.....	86
4.2	Diagnostische Genauigkeit.....	88
4.3	First-Pass MRA.....	89
4.4	Kombinierte First-Pass und Steady-State MRA .....	93
4.5	Referenzstandard-Evaluation .....	96
4.6	Bildqualität in der First-Pass und Steady-State MRA.....	98
4.6.1	<i>Bildqualität First-Pass MRA</i> .....	98
4.6.2	<i>Bildqualität Steady-State MRA</i> .....	102
4.7	Änderungen der therapeutischen Strategie.....	104
4.8	Limitationen unserer Studie und Ausblick.....	105
<b>5</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>109</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>Quellenangabe .....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>124</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>125</b>
<b>11</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>126</b>



## 1. Einleitung

Die Atherosklerose ist eine chronische systemische Erkrankung hoher Prävalenz von großer medizinischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. In der Diagnose der Atherosklerose nimmt die bildgebende Diagnostik des arteriellen Gefäßsystems eine zentrale Rolle ein. Traditionell führt hierbei das lokale Symptom zu einer lokalen Diagnostik und Therapie. Trotz der bekannten Tatsache, dass die Atherosklerose eine Erkrankung des gesamten arteriellen Systems ist, gibt es bisher nur begrenzte Versuche, das gesamte Ausmaß der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstmanifestation zu erfassen.

Die Fortschritte in der Magnetresonanztomographie (MRT) mit der Entwicklung der Ganzkörper-Magnetresonanz-Angiographie (GK-MRA) haben erstmals die Möglichkeit eröffnet, weite Teile des arteriellen Gefäßsystems in einer Untersuchung in tolerabler Zeit nicht-invasiv ohne die Notwendigkeit ionisierender Strahlung darzustellen. Die zur Zeit für die Magnetresonanzangiographie (MRA) verwandten Kontrastmittel erlauben bereits jetzt eine befriedigende bis gute Detailbeurteilbarkeit der einzelnen Gefäßgebiete, die allerdings noch nicht die Genauigkeit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) erreicht, dem derzeitigen Goldstandard der bildgebenden Gefäßdiagnostik. Mit der Zulassung des ersten intravasalen Kontrastmittels ist die GK-MRA in eine neue Phase eingetreten, die möglicherweise eine wesentliche Limitation der bisherigen GK-MRA überwinden kann: Die zeitliche Begrenzung der MRA, in der Messungen nur innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters durchgeführt werden können. In diesem engen Zeitfenster sind nur Messungen mit limitierter Ortsauflösung möglich. Eine limitierte Messzeit (Akquisitionszeit) kommt zustande, weil die Bildakquisition nur während der sogenannten First-Pass Phase durchgeführt werden kann. First-Pass wird der erste Durchgang eines Kontrastmittelvolumens durch ein Gefäßgebiet genannt. Ein mittels eines Hochgeschwindigkeits-Injektomaten intravenös applizierter Kontrastmittelbolus wird nach der Herz-Lungenpassage während der Durchströmung des arteriellen Stromgebiets vom MR-Tomographen schrittweise verfolgt. Somit wird eine Bildgebung der jeweils gerade durchströmten Arterie möglich. Erfolgt die Bildgebung, bevor der Bolus die gewünschte Arterie erreicht, ist nicht genügend Signal vorhanden, um ein diagnostisch verwertbares Gefäß darstellen zu können. Erfolgt die Bildgebung zu spät,

d.h. der Bolus hat das Zielgefäß bereits passiert, ist das Signal zu schwach für ein diagnostisch relevantes Bild.

Demgegenüber haben intravasale Kontrastmittel eine lange Verweildauer im Gefäßsystem („Blood-pool-Zeit“) und ermöglichen deutlich längere Messzeiten durch die Einführung einer so genannten Steady-State Phase. Diese auch als Equilibrium-Phase bezeichnete Steady-State Phase wird als zusätzlicher Untersuchungsschritt in der GK-MRA eingeführt. In der blood-pool gestützten GK-MRA wird die Untersuchung in zwei Phasen durchgeführt: Als erstes wird die First-Pass MRA wie mit den bisherigen MR-Kontrastmitteln akquiriert. Danach wird die blood-pool-Phase durchgeführt. Aufgrund der Blood-pool-Eigenschaften von intravasalen Kontrastmitteln ist damit eine Bildgebung möglich, die nicht einem applizierten Kontrastmittelbolus mit exaktem Bolus-Timing folgt. In der intravasalen Equilibrium-Phase erlaubt das lange Gefäßenhancement Messungen ohne exaktes Bolus-Timing. Die Ortsauflösung kann somit auf mit der DSA vergleichbare Werte erhöht werden. Hierdurch könnte die Genauigkeit bei der Quantifikation von Stenosen erhöht werden.

Eine zweite Limitation der bisher eingesetzten GK-MRA-Untersuchungen ist eine Robustheit von deutlich unter 100%, welche unter anderem durch insuffizientes Bolus-Timing in einem oder mehreren „Fields-of-Views“ (FOV) verursacht werden kann. Als FOV wird der während der Datenakquisition ausgelesene Bildausschnitt, hier der während der Kontrastmittelgabe gemessene Abschnitt der arteriellen Gefäßstrombahn, bezeichnet. Aufgrund einer eingesetzten Kontrastmittelmenge von bis zu 0,2 mmol/ kg Körpergewicht sind wiederholte Messungen von einzelnen Stationen mit insuffizienter Bildqualität mit bisherigen GK-MRA-Untersuchungen am gleichen Tag nicht möglich. Daher könnte eine zweite Datenakquisition während der Steady-State Phase nach Injektion eines intravasalen Kontrastmittels potentiell diese Limitation überwinden. Die Robustheit der Steady-State Daten verspricht höher zu sein als die First-Pass Daten, so dass eine klinisch verwertbare Diagnose bei jedem untersuchten Patienten möglich erscheint.

Diese Studie soll die Machbarkeit und klinische Durchführbarkeit einer Blood-pool-Kontrastmittel-verstärkten GK-MRA-Untersuchung untersuchen. Es soll in dieser Arbeit evaluiert werden, ob der diagnostische Mehrwert aus der Anwendung der Blood-pool Kontrastmittel-verstärkten GK-MRA den zusätzlichen Zeitaufwand der Untersuchung rechtfertigen kann.

Die Machbarkeit von GK-MRA-Untersuchungen mit extrazellulären Kontrastmitteln wurde bereits erfolgreich untersucht und findet zunehmenden klinischen Einsatz. Erste Sicherheits- und Wirksamkeitsevaluationen zum Einsatz des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium zur Gefäßdarstellung sind erfolgreich beendet worden [1,2]. Die Ergebnisse dieser Studien dienen als Grundlage für das hier vorgestellte Studienkonzept. Es soll eine Kombination des Ganzkörperansatzes mit dem Einsatz des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium (Vasovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) getestet werden. Außerdem soll in dieser Arbeit evaluiert werden, ob durch die Kombination der GK-MRA und der Verwendung des intravasalen Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium die Methode einen klinisch relevanten Stellenwert bei der systemischen Detektion arterieller Gefäßläsionen liefern kann.

Die Bildqualität der GK-MRA-Untersuchung in allen relevanten Segmenten wird untersucht, um die diagnostische Aussagekraft dieser neuen Methode zu evaluieren. Aus allen erhobenen Parametern werden die diagnostische Genauigkeit und die Robustheit dieser Methode berechnet.

Zusätzlich soll geklärt werden, ob der GK-MRA-Ansatz neben einer bei diesem Patientenkollektiv vorhandenen atherosklerotischen Hauptläsion zusätzliche Manifestationsorte der Erkrankung detektieren kann. Es soll eine Aussage über den Zugewinn an diagnostischen Informationen getroffen werden.

Ein weiterer Endpunkt der Studie ist das therapeutische Patientenmanagement der Studienpatienten. Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen durchlaufen aufgrund des Systemcharakters der Atherosklerose eine Vielzahl verschiedener diagnostischer Untersuchungen im Lauf ihrer Erkrankung und des therapeutischen Therapie-Monitorings. Es wird die Hypothese untersucht, welche Auswirkungen der Einsatz von GK-MRA mit intravasalen Kontrastmitteln auf das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen hat. Kann durch eine umfassende GK-MRA-Untersuchung das Therapiemanagement vereinfacht werden? Können aufwendige und invasive diagnostische Untersuchungen durch die GK-MRA-Untersuchung ersetzt werden? Sind aus der GK-MRA zusätzliche diagnostische Informationen zu gewinnen, die das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Gefäßerkrankungen verändern?

Es soll interdisziplinär erarbeitet werden, welche Konsequenzen aus GK-MRA-Untersuchungen entstehen und welches Potential diese neuartige Technologie bietet



bzw. wo Grenzen der Technik liegen und wo weitere technische und pharmakologische Neuerungen notwendig sind.

Im folgenden Abschnitt wird die historische Entwicklung unserer Methode dargestellt. Einerseits wird der technische Aspekt – MR-Scanner, Spulensysteme, Auswertungssysteme – erläutert. Andererseits wird die Entwicklung von MR-Kontrastmitteln dargelegt, von den Anfängen der MR-Gefäßdarstellung mit kontrastmittelfreien Gefäßsequenzen über erste extrazelluläre gadoliniumhaltige paramagnetische Kontrastmittel bis hin zu den in dieser Arbeit verwendeten intravasalen Blood-pool Kontrastmitteln.

## **1.1 Ganzkörper-MR-Angiographie (GK-MRA)**

Die MRT hat in den letzten Jahren eine schnelle Entwicklung durchlaufen. Sie ist über das letzte Jahrzehnt kontinuierlich weiterentwickelt worden und die Indikationen für eine MRT-Untersuchung sind ständig erweitert worden. Die MRT wird immer mehr zum klinischen Alltag in Krankenhäusern und in der ambulanten Patientenversorgung. Die Untersuchungszahlen in Deutschland steigen seit Jahren stetig an. Die technische Weiterentwicklung der MR-Tomographen hat maßgeblichen Anteil an dem flächendeckenden Einsatz der MRT. Die Untersuchungszeiten werden mit neuen Geräten immer kürzer, die Untersuchungen liefern zeitlich oder räumlich hochaufgelöste, genaue und robuste Bilddaten [3-7]. Waren die Untersuchungen aufgrund des enormen Zeitaufwandes früher auf einzelne Regionen des Körpers beschränkt, können mit neueren Gerätegenerationen die Untersuchungsregionen sukzessive ausgeweitet werden.

### **1.1.1 Indikation für die GK-MRA**

Eine heutzutage häufig angeforderte Indikation ist die Gefäßdarstellung mittels MRT, die MRA [6,8]. Dabei kommen verschiedene Techniken zum Einsatz, um Gefäße im menschlichen Körper möglichst kontrastreich darstellen zu können. Generell unterschieden werden native Techniken, die so genannte „Time-of-flight-MRA“ (TOF-MRA) und die „Phasen-Kontrast-MRA“ (PC-MRA), sowie kontrastmittel-gestützte Verfahren, „contrast-enhanced MRA“ (CE-MRA), bei der paramagnetische MR-Kontrastmittel zum Einsatz kommen. Diese Techniken werden in verschiedenen Körperregionen angewendet, die TOF-MRA vornehmlich im Bereich der intrakraniellen Gefäße, die PC-MRA in der Darstellung von Koronargefäßen und die CE-MRA in der Darstellung des peripheren arteriellen Gefäßsystems, der supraaortalen Gefäße und der Nierenarterien. Weiterhin können mit Hilfe der MRA-Flusseigenschaften im Gefäßsystem, wie z. B. Geschwindigkeitsanalysen (MR velocimetry) erstellt werden. Dabei können computergestützte Techniken wie computational fluid dynamics (CFD) zur Flussanalyse und Erstellung von Gefäßmodellen eingesetzt werden.

#### **1.1.1.1 Atherosklerose – Eine Systemerkrankung als Indikation zur GK-MRA**

Führende Indikation für die CE-MRA ist die Atherosklerose, eine Systemerkrankung, die sich über das gesamte arterielle Gefäßstromgebiet erstreckt. Klinische Manifestationen der Atherosklerose sind die Koronare Herzerkrankung (KHK), der Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [9,10]. Zur

Pathogenese der Atherosklerose tragen multiple Faktoren wie endotheliale Dysfunktion, Dyslipidämie, inflammatorische Ereignisse und immunologische Faktoren, Plaqueruptur sowie das Rauchen bei. Die endotheliale Dysfunktion, welche durch Dyslipidämie induziert wird, ist als ein der Atherosklerose vorausgehender Prozess anzusehen. Dabei tragen Fettverteilungsstörungen mit erhöhten Cholesterinspiegeln entscheidend zur Entstehung von Atherosklerose bei [11]. Inflammatorische Ereignisse sind ebenfalls ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose. Histologische Untersuchungen zeigten Entzündungsreaktionen, die bei Atheroskleroseentstehung nachweisbar waren [12]. Außerdem zeigte sich, dass eine Erhöhung des akuten Phase-Proteins C-reaktives Protein (CRP) mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko einhergeht [13,14].

Die initiale Läsion der Atherosklerose entsteht innerhalb der Gefäßintima. Dabei kommt es zu einer fokalen Verdickung der Intima mit einer Vermehrung von glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix. Proliferation und Migration dieser Zellen führen zu einer Akkumulation von intra- und extrazellulären Lipidablagerungen, die Fettstreifen, sog. „fatty straks“, produzieren. Die glatten Muskelzellen innerhalb der „fatty straks“ sind äußerst anfällig für Apoptosevorgänge, was zu einer Makrophageninfiltration führt. Diese hinterlassen zytoplasmatische Rückstände, die kalzifizieren können und so zur Transformation von fatty streaks in atherosklerotische Plaques beitragen [15]. Plaques können durch Einblutungen (hämorrhagische Plaques) an Größe und Durchmesser zunehmen und rupturieren (rupturierte Plaques) und durch Anlagerung von thrombogenem Material (tissue Faktor) sowie Adhäsionsmolekülen (ICAM-1 und VICAM-1) zu Gefäßstenosen bis hin zu völligen Gefäßverschlüssen führen [16,17].

Zumeist werden atherosklerotische Gefäßerkrankungen erst beim Einsetzen von Beschwerden diagnostiziert, wenn die Erkrankung sich schon in einem weit fortgeschrittenen Stadium befindet. Dabei beschränkt sich die bisher klinisch eingesetzte Diagnostik auf den Lokus mit der schwerwiegendsten Gefäßpathologie, wie eine flussrelevante Stenose der Koronarien, der hirnversorgenden Arterien, der Nierenarterien oder der peripheren Becken- und Beinarterien. Es wird oft außer Acht gelassen, dass bei Diagnose einzelner arterieller Gefäßverengungen aufgrund des Systemerkrankungscharakters der Atherosklerose zusätzliche klinisch stumme arterielle Gefäßläsionen bestehen können. Die bisher eingesetzte diagnostische und therapeutische Strategie ist reaktiv und lokal begrenzt. Sie führt im weiteren Krankheitsverlauf zu teuren Sekundäruntersuchungen und einem

Lebensqualitätsverlust aus Patientensicht. Eine zukünftige Strategie könnte eine frühe umfassende Diagnose möglichst vieler erkrankter Gefäßabschnitte sein, an die sich eine präsymptomatische Therapie anschließt und sekundäre Pathologien verhindert werden. Ziel dieser Strategie ist ein Gewinn an Lebensqualität für den Patienten und eine Reduktion von Therapiekosten. Für diese Strategie könnte die GK-MRA einen hohen Stellenwert erlangen. Hierbei wird das gesamte arterielle Stromgebiet mit Ausnahme der intrakraniell verlaufenden Gefäße und der Koronargefäße in einer Untersuchung erfasst. Ein umfassender arterieller Gefäßstatus kann somit innerhalb kurzer Zeit erhoben werden. Durch immer leistungsfähigere Gradientensysteme, Bolus-Verfolgetechniken, moderne Tischverschiebetechniken und den Einsatz neuartiger MR-Kontrastmittel sind die technischen Voraussetzungen für die GK-MRA geschaffen worden. Der zunehmende klinische Einsatz der GK-MRA erklärt sich auch durch die Nicht-Invasivität der Methode im Gegensatz zu anderen Techniken der bildgebenden Gefäßdarstellung sowie mit stetig zunehmender Genauigkeit und Robustheit der GK-MRA [18].

#### **1.1.1.2 Ganzkörper MRT**

Die Ganzkörper-MRT-Methode wurde erstmals im Jahr 1997 beschrieben [19,20]. Es war fortan möglich, den menschlichen Körper von Kopf bis Fuß in drei-dimensionalen Schichten mit Gradienten-Echo-Sequenzen, Spin-Echo-Sequenzen und Inversion-Recovery Spin-Echo Sequenzen darzustellen, in dem sich der MR-Untersuchungstisch abschnittsweise durch das Isozentrum des Magneten bewegt.

Bei einer herkömmlichen MR-Untersuchung ist die Untersuchungsregion auf ein bestimmtes Körperareal beschränkt. Dieses wird durch das sog. „Field-Of-View“ (FOV) begrenzt, welches normalerweise 50 cm nicht überschreitet. Bei der Mehrzahl der Indikationen ist ein solches Untersuchungsfeld ausreichend. Bei vielen Krankheitsbildern allerdings ist ein ausgedehnteres Untersuchungsfeld wünschenswert. Beispielhaft zu nennen ist die Magnetresonanz Angiographie der Becken-Bein-Region [21]. Bei diesem Krankheitsbild reicht ein FOV von 50 cm nicht aus, um die gesamte Becken-Bein-Etage darzustellen.

So wurde eine Technik entwickelt, mit der Multistations-Akquisitionen möglich sind. Bei dieser Methode werden mehrere „Field-Of-View“ aufeinander folgend akquiriert. So kann der diagnostische Bildbereich sukzessive erweitert werden.

### 1.1.2 Hardware

Die für GK-MRA eingesetzte Hardware muss folgende Bedingungen erfüllen, um großvolumige Ganzkörper-Datensätze zu akquirieren:

Erstens muss der Hauptmagnet eine hohe Feldstärke aufweisen, um ein möglichst hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) über dem gesamten Magnetfeld zu erreichen. Klinisch eingesetzt werden MR Scanner mit Feldstärken von 1,0 bis 1,5 Tesla. Seit einiger Zeit finden auch Geräte mit einer Feldstärke von 3 Tesla vermehrte klinische Nutzung. MR-Tomographen mit bis zu 7 Tesla befinden sich in klinischer Erprobung. So zeigte sich ein proportionales Verhältnis von Feldstärke zu Signalintensität. Gerade im Bereich der MR-Koronarangiographie zeigten sich signifikante Anstiege von SNR und CNR sowie der Bildqualität bei 3 Tesla-Geräten im Vergleich zu 1,5 Tesla-Geräten bei der Darstellung von Koronargefäßen und atherosklerotischen Plaques [22,23]. Allerdings wird derzeit kontrovers diskutiert, ob eine weitere Steigerung der Feldstärke zu besseren Resultaten der Untersuchungen führt. So ist z.B. die spezifische Absorptionsrate (SAR) ein nicht zu vernachlässigender Faktor bei der Steigerung der Feldstärke. Der SAR-Wert stellt die physikalische Größe und das Maß für die Absorption von elektromagnetischen Feldern in biologischem Gewebe dar. Bei überproportionaler Steigerung der Feldstärke kann der für eine MR-Untersuchung zugelassene SAR-Wert überschritten werden. Im Bereich der GK-MRA ist eine Steigerung der Feldstärke jedoch durchaus zu diskutieren, da ein höheres SNR die Abgrenzung der arteriellen Gefäßregionen verbessern könnte.

Auf dem Markt sind verschiedenste Ausführungen von MR-Scannern erhältlich: Dabei dominieren bei weitem röhrenförmige, zylindrisch aufgebaute Geräte, die günstige physikalische Eigenschaften im Hinblick auf ein möglichst homogenes Magnetfeld aufweisen.

Zweitens ist ein Gradientensystem mit kurzen Gradientenschaltzeiten und einer hohen Gradientenamplitude eine weitere Voraussetzung für die GK-MRA. Diese führen zu kurzen Repetitionszeiten (TR) und Echozeiten (TE) und ermöglichen so eine schnelle Bildgebung für große Bildvolumina. Die Gradientensysteme sollten eine möglichst hohe Linearität aufweisen, die mit verringerten Verzerrungsartefakten einhergeht.

Drittens sind die Hochfrequenz (HF)-Spulensysteme ein weiterer essentieller Bestandteil für einen praktikablen Einsatz der GK-MRA. Dabei sind sowohl die Signalanregung als auch der Signalempfang von Bedeutung. Die Signalanregung sollte homogen sein und der Anregungsflipwinkel über das gesamte Bildvolumen möglichst

gleich gehalten werden, um optimalen Bildkontrast zu erhalten. Beim Signalempfang ist eine hohe Signalempfindlichkeit wichtig, um die Bildqualität zu erhöhen. Mehrere Ansätze mit verschiedensten Spulenelementen wurden unternommen, um diesen Anforderungen gerecht zu werden. Als besonders effektiv stellte sich der Einsatz von HF-Oberflächenspulen heraus. Sie haben den Vorteil – indem sie auf die Untersuchungsregion aufgelegt werden –, sich sehr nahe an der Untersuchungsregion zu befinden und somit das SNR zu erhöhen. Das unvermeidbare Rauschen wird durch HF-Oberflächenspulen ebenfalls begrenzt. Nachteilig zu erwähnen ist der kleine Empfindlichkeitsbereich der HF-Oberflächenspulen. Hier kommen dann so genannte „Phased-Array“-Spulen zum Einsatz. Diese bestehen aus verschiedenen HF-Spulenelementen, die zusammengeschaltet werden können und somit eine homogene Anregung der Untersuchungsregion ermöglichen und den Empfindlichkeitsbereich erhöhen. Dafür muss die technische Voraussetzung geschaffen werden, dass die „Phased-Array“-Spulen an eine Vielzahl von HF-Empfänger (kombiniert oder einzeln) angeschlossen werden können.

Eine technische Neuerung waren so genannte Multistationstechniken, die das Gesamt-Untersuchungsvolumen in mehrere Abschnitte unterteilt. Dabei wird die jeweils zu untersuchende Körperregion durch eine Tischbewegung in das Isozentrum des Magnetfeldes mit höchster Linearität, HF-Anregungs- und Empfangselementen sowie höchster Gradientenlinearität gefahren und ein Volumendatensatz pro Station akquiriert, der sich im Nachhinein zum Ganzkörperdatensatz zusammenfügen lässt. So lässt sich die physikalisch begrenzte Magnetlänge überwinden. Ein ungelöstes Hardware-Problem für die Darstellung von Ganzkörperdatensätzen stellte jedoch der maximale Fahrweg des Untersuchungstisches dar, der die maximale Größe des Gesamt-FOV limitiert. Dieser betrug bis dato maximal 150 cm und war für eine Untersuchung der Becken-Bein-Region ausreichend [24]. Meaney et. al. verglichen 1998 eine „stepping-table“ MRA der Aorta und der Beinarterien mit digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) und zeigten eine Alternative mit hoher Genauigkeit zum bisherigen Goldstandard DSA auf [25]. Für eine Ganzkörper-Untersuchung von Kopf bis Fuß in einem Durchlauf jedoch blieb die Methode ungeeignet. Durch Umlagern des Patienten waren erste Ganzkörper-Datensätze erzielbar, jedoch waren diese Untersuchungen mit einem erheblichen zeitlichen Mehraufwand für Patienten und Untersucher verbunden.

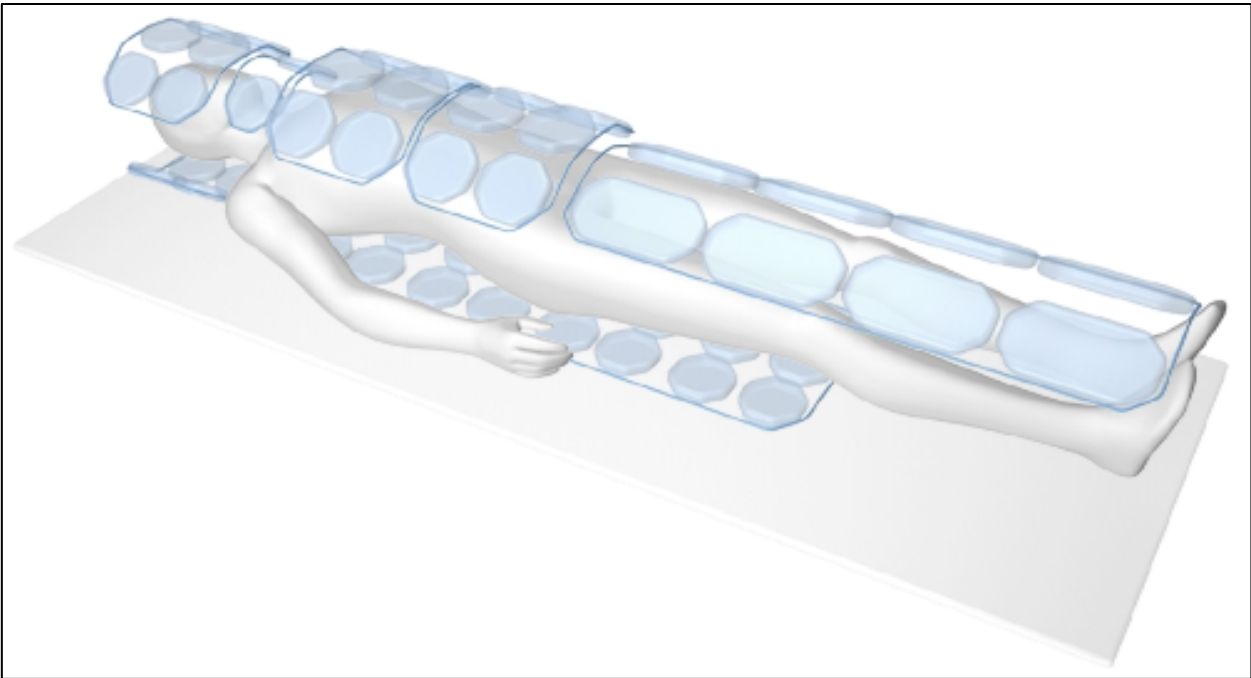
### 1.1.2.1 Bewegliche Tischplattformen und Matrix-Spulenelemente

Mehrere Modelle haben dazu geführt, Ganzkörper-Volumendatensätze mit bis zu fünf schnellen, aufeinander folgenden Tischbewegungen in Multistations-Technik zu akquirieren. Mehrere Techniken verschiebbarer Tischplattformen wurden entwickelt, historisch sei an dieser Stelle die „AngioSURF“-Technik (MR-Innovation, Essen, Deutschland) erwähnt. Das AngioSURF-Prinzip beruht darauf, den auf einer verschieblichen Tischplattform gelagerten Patienten während der Akquisition von fünf bis sechs stationären Bildvolumina durch ein im Isozentrum des Magneten positioniertes „*Phased-Array*“-Spulen-Paar zu verschieben. Somit kann die bisher limitierte Tischbewegung auf 175 cm ausgeweitet werden, ohne den Patienten umlagern zu müssen. Vorteile dieser Technik sind ein hohes erzielbares SNR durch die räumliche Nähe der Oberflächenspulen zur Untersuchungsregion sowie weniger Verzerrungsartefakte durch ideale Ausnutzung der Homogenität des Magnetfeldes in dessen Isozentrum [26,27]. Nachteilig an diesem System ist das effektive FOV, mit dem zwar ein Großteil der Patienten untersucht werden kann, besonders große (>180 cm) Personen aber weiterhin von der Untersuchung ausgeschlossen werden müssen. Eine weitere Limitation ist die technische Ausführung der manuell verschiebbaren Tischplattformen, die zum Teil von einem Untersucher mit der Hand verschoben werden müssen und so neben personellem Mehraufwand auch einer standardisierten und reproduzierbaren Untersuchung widersprechen.

Seit einiger Zeit erfüllen MR-Scanner vom Gerätehersteller aus die Voraussetzungen für Ganzkörper-MRT. Sie besitzen schnell verschiebbare Untersuchungstische mit einer Verschieblichkeit von über 200 cm und zahlreiche Spulenelemente, die den gesamten Untersuchungsbereich im Sinne einer Ganzkörpermatrix abdecken. Eines dieser Systeme ist das so genannte tim („Total Imaging Matrix“)-System (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), welches bereits breite klinische Anwendung findet. Dieses Ganzkörpersystem verfügt über eine Tischverschiebung von 205 cm, hat bis zu 76 „*Phased-Array*“ Spulenelemente, die über den gesamten Patientenkörper plaziert werden, sowie 32 HF-Empfangelemente (Abbildung 1) Ein Zusammenschalten der Spulenelemente ist problemlos möglich, ebenso lassen sich die HF-Empfangelemente unabhängig mit den Spulenelementen kombinieren. Durch die Abdeckung des gesamten Patienten mit Spulenelementen können vergleichsweise hohe SNR erzielt werden. Auch das tim-System arbeitet mit Multistationstechniken, bei denen nach

jeweiliger schneller Tischbewegung Datensätze in bis zu fünf verschiedenen Körperregionen akquiriert werden.

Abbildung 1: Bei der tim („Total Imaging Matrix“-)Technologie decken bis zu 76 nahtlos integrierte Spulenelemente die gesamte Körperoberfläche zur Ganzkörperbildgebung ab (Mit Genehmigung durch Siemens Healthcare).



### 1.1.3 Software

#### 1.1.3.1 Parallele Bildgebungstechniken

Eine effiziente Methode um die Akquisitionszeit zu verringern, sind parallele Bildgebungstechniken. Gerade im Bereich der MRA sind diese Techniken von besonderer Bedeutung, da in der First-Pass MRA mit Bolus-Verfolgetechniken gearbeitet wird, die in einem besonders schmalen Zeitfenster akquiriert werden müssen. Durch parallele Bildgebung ist theoretisch bei gleicher räumlicher Auflösung eine Verkürzung der Akquisitionszeit bzw. bei gleicher Akquisitionszeit eine höhere räumliche Auflösung möglich.

Grundlage für parallele Bildgebung ist der Einsatz einer Vielzahl von HF-Empfangsspulen, die im Sinne einer Matrix das gesamte Untersuchungsfeld abdecken. Dabei wird ausgenutzt, dass jedes Spulenelement eine bestimmte Spulensensitivität besitzt, die zur Ortskodierung verwendet wird. Somit hat jede Spule der Matrix eine verschiedene Ortsinformation. Voraussetzung ist jedoch, dass jedes eingesetzte Spulenelement einen eigenen Empfangskanal nutzen kann. Nur so kann gewährleistet



werden, dass die von einer Spule stammenden Ortsinformationen korrekt erfasst werden können. Diese Technik ist allerdings limitiert auf stationäre Bildakquisitionen und somit für die GK-MRA ungeeignet. Durch Algorithmen mit autokalibrierter paralleler Bildgebung ist es möglich, auch ohne genaue Kenntnis der verwendeten Spulensensitivitäten (Ortsinformationen) eine Bildrekonstruktion zu ermöglichen [28]. TIM erlaubt mit bis zu 76 „*Phased-Array*“ Spulenelementen und 32 Empfangskanälen und Autokalibrierung für jede einzelne Sequenz eine beliebige Kombination der Spulenelemente mit allen zur Verfügung stehenden Empfangskanälen. Somit wird eine Tischverschiebung zwischen den einzelnen Stationen mit optimaler Signalauslesung realisierbar.

Nun kann durch Auslesen jeder zweiten bis achten Datenreihe die Akquisition um den entsprechenden Reduktionsfaktor ( $R$ ) beschleunigt werden. Wird jedoch nicht mehr jede Datenreihe über dem Untersuchungsvolumen in Phasenkodierrichtung ausgelesen, sondern nur noch jede zweite oder dritte (bis hin zu jeder achten), so kommt es zu einer Reduzierung des Abbildungsbereiches und der Phasenkodierschritte um den Faktor  $R$ , sowie einer Reduzierung des SNR um den Faktor  $\sqrt{R}$ . Um Einfaltungsartefakte zu verhindern, die entstehen, weil das Untersuchungsobjekt größer als der verkleinerte Abbildungsbereich ist, werden verschiedene Rekonstruktionsmethoden verwandt. Hierbei kommen unterschiedliche Algorithmen zum Einsatz. Dabei stehen sich zwei Methoden gegenüber: Erstens die SMASH [29], AUTO-SMASH [30] bzw. GRAPPA Methode [31], die zur Familie der  $k$ -Raum-Klasse gehört. Hierbei werden fehlende  $k$ -Raum-Linien durch benachbarte aufgenommene Datenreihen akquiriert und somit ein kompletter  $k$ -Raum generiert. Danach findet die Fourier-Transformation statt. Zweitens die SENSE (Philipps) [32], mSENSE (Siemens), ASSET (GE), SPEEDER (Toshiba), SPACE RIP [33] Methode, die in der Bildraumklasse einzuordnen sind. Hierbei werden eingefaltete Bilddaten erzeugt und erst nach Fourier-Transformation mit bestimmten Algorithmen ein korrektes Gesamtbild errechnet. Nachteil der parallelen Bildgebungstechniken ist in der Praxis ein verringertes SNR, welches zu Bildqualitätsverlusten führen kann.

### 1.1.3.2 Postprocessing

Bei der Akquisition von GK-MRA-Datensätzen in der First-Pass- und Steady-State-Phase von Kopf bis Fuß entstehen sehr große Datenmengen. So umfasst eine komplette GK-MRA mit First-Pass- und Steady-State-Phase ca. 2000 Einzelbilder.

Das Erzeugen von Maximum-Intensity-Projection- (MIP) oder Multiplanaren-Rekonstruktions- (MPR) Bildern hilft, die Datenmenge zu reduzieren. Bei MIP und MPR handelt es sich um verschiedene Bildreformationen der Original-Rohdaten. Bei MPR werden die Original-Rohdaten auf einer Postprocessing Workstation in dreidimensionale Bilddatensätze umgewandelt, die folglich in jeder beliebigen Projektionsebene zweidimensional dargestellt werden können. Dabei werden dünne Schichten (in der Regel 2-5 mm) zur Rekonstruktion bevorzugt, um axiale, sagittale, koronare und schräge Ebenen zu betrachten. Sehr geschlängelte Gefäßverläufe können somit verfolgt und überlappende Strukturen dargestellt werden. Der diagnostische Fehler kann reduziert werden. Da es sich jedoch nicht um Projektionsebenen handelt, ist der erreichbare Kontrast geringer als z. B. bei MIP.

Wird ein MIP-Bild erstellt, werden die Voxel mit höchster Signalintensität in den Blutgefäßen in drei Dimensionen miteinander verbunden, so dass ein Angiogramm entsteht, welches aus jeder beliebigen Projektionsebene betrachtet werden kann. Jeder Punkt in der MIP-Darstellung repräsentiert die höchste Signalintensität an dieser Stelle in allen Partitionen des jeweiligen Bilddatensatzes. Dieses Prinzip wird besonders in der kontrastmittelgestützten MRA angewendet, da der Kontrastunterschied zwischen dem kontrastmittelgefüllten Gefäß und der Umgebung besonders ausgeprägt ist. Vorteile von MIP Rekonstruktionen sind die schnelle Erstellung von MIP-Datensätzen, da alle gängigen Postprocessing Systeme über automatisierte MIP-Algorithmen verfügen, sowie die Bilddarstellung der MIP Rekonstruktionen: Die Projektionsdarstellung der MIP ist konventionellen Angiogrammen sehr ähnlich und vereinfacht somit die anatomische Orientierung und Diagnostik. Nachteile der MIP sind Bildartefakte, die durch Venen, Fett, Blutungen, oder Bewegung entstehen, wenn diese eine höhere Signalintensität aufweisen als das darzustellende Gefäß [34,35].

Eine weitere Bedeutung kommt dem Composing („Zusammensetzen“) zu. Mit dieser Funktion können in mehreren Tischpositionen akquirierte Bilddatensätze mit minimaler Überlappung zusammengefügt werden. Die *Composing*-Funktion kann einen Überblick über den gesamten arteriellen Gefäßstatus geben und gewissermaßen als arterielle Gefäßroadmap dienen.

#### **1.1.4 Kontrastmittel**

Nachdem die technischen Voraussetzungen für die GK-MRA geschaffen wurden, sind seit einiger Zeit auch neue Entwicklungen auf der Seite der paramagnetischen MR-Kontrastmittel verfolgt worden. So wurde 2005 Gadofosveset Trisodium als erstes

Blood-pool Kontrastmittel auf dem europäischen Markt zugelassen. Der Grund für die Entwicklung von Gadofosveset Trisodium waren Limitationen von extrazellulären Kontrastmitteln, z. B. die rasche Extravasion dieser Substanzen. Daraus resultiert eine limitierte Ortsauflösung und ein geringes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR). Um die Ortsauflösung zu erhöhen, ist es notwendig, das Zeitfenster der Bildakquisition auszudehnen.

Dies ist eines der Hauptprinzipien der intravasalen Kontrastmittel: Sie können die Restriktionen des limitierten Bildakquisitionszeitfenster und der daraus resultierenden geringeren Ortsauflösung überwinden. Die längeren Akquisitionszeiten können verwendet werden, um die Voxel-Größe zu verkleinern, die Bildauflösung zu erhöhen, um eine Messung bei eventuell verpasstem Bolus-Timing in der first-pass Bildgebung zu wiederholen oder um EKG- bzw. atemgesteuerte Akquisitionen auszulösen.

#### **1.1.4.1 Extrazelluläre Kontrastmittel**

Die ersten verfügbaren MR-Kontrastmittel waren extrazelluläre, Gadolinium-basierte Substanzen. In den achtziger Jahren auf den Markt gebracht, sind diese Kontrastmittel gegenwärtig die Standardsubstanzen in der kontrastmittelgestützten MR-Bildgebung.

Hauptmerkmal ist bei allen Gadolinium-basierten Kontrastmitteln das Gadolinium-Ion, welches in die Molekularstruktur des Kontrastmittels eingebunden wird und die stärkste Relaxation aller Metallionen zeigt. Um das für sich äußerst toxische Gadolinium für eine sichere intravenöse Applikation verwenden zu können, werden Chelate mit verschiedenen Komplexen wie diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA), tetraazacyclododecanetetraacetic acid (DOTA) oder 10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid (DO3A) gebildet, die eine hohe Affinität zur Bindung von Metall-Kationen aufweisen, eine hohe Stabilität sowohl in vitro als auch in vivo besitzen und somit eine Freisetzung des Gadolinium-Ions sicher verhindern.

Nach der intravenösen Injektion gelangt das extrazelluläre Kontrastmittel nach kurzer Zeit in den Extravasalraum. Die Verteilung der extrazellulären Kontrastmittel nach Injektion folgt dabei dem so genannten Zwei-Kompartiment-Modell, hierbei unterscheidet man zwei Phasen: Erstens die Distributionsphase mit einer Halbwertszeit von 2,5 – 4 min und zweitens eine anschließende dynamische Equilibriumsphase.

Die Plasma-Clearance hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 1,5 Stunden. Dabei werden Gadolinium Chelate via passiver glomerulärer Filtration renal eliminiert, ohne metabolisiert zu werden.

Im klinischen Alltag werden in der MRA Dosen von 0,1 – 0,2 mmol/kg Körpergewicht angewendet, woraus Volumina zwischen 15 und 30 ml bei einem 75 kg schweren Patienten resultieren.

#### 1.1.4.2 Intravasale Kontrastmittel

Blood-pool Kontrastmittel finden Verwendung bei der Darstellung sowohl von „*first-pass*“- als auch von „*steady-state*“ Bildern, d.h. der verzögerten Blood-pool Phase des Kontrastmittels. Im Gegensatz zu den extrazellulären Kontrastmitteln verbleiben die Blood-pool Kontrastmittel im intravasalen Kompartiment ohne oder mit geringer Extravasation.

Das verlängerte Bildgebungszeitfenster ermöglicht eine höher auflösende Bildgebung wie auch ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis wird durch das Fehlen der frühen Extravasation des Kontrastmittels verbessert. Es werden verschiedene Typen von Blood-pool-Kontrastmitteln unterschieden: (1) makromolekular gebundene Gadolinium-Komplexe (z.B. Gadomer), (2) ultrakleine superparamagnetische Eisenoxidpartikel (*USPIO*) (z.B. SHU 555C, Ferumoxtran-10) sowie (3) Gadolinium Komponenten mit einer starken aber reversiblen Affinität zu humanen Proteinen wie z.B. Albumin (z.B. Gadofosveset Trisodium).

(1) Makromolekulare Gadolinium-basierte Blood-pool Kontrastmittel sind Moleküle in der Größenordnung zwischen 30.000 und 90.000 Da. Gewöhnlich enthalten sie multiple Gadolinium-Moleküle (z.B. enthält Gadomer 24 Gadolinium-Atome bei einem Molekulargewicht von 35.000 Da). Das große Molekulargewicht und die daraus folgende Steigerung der Rotations-Korrelations-Zeit führen zu einem Anstieg der T1- und T2- Relaxationsraten. Zusätzlich verlassen sie aufgrund ihrer Molekulargröße den Intravasalraum nicht in das Interstitium, sind jedoch klein genug, um renal eliminiert zu werden [36].

(2) Der erste klinische Einsatz von USPIO wurde an spezifisch parenchymaler Bildgebung vorgenommen, da die kleinen Eisenoxidpartikel in die Zellen des retikuloendothelialen Systems der Leber, des Knochenmarks, der Milz oder des lymphatischen Gewebes aufgenommen werden. Diese Partikel bewirken eine deutliche Steigerung des lokalen magnetischen Felds. [37,38]. Charakteristika der USPIO Kontrastmittel sind ein vorherrschender T2- bzw. T2\*-Effekt und eine verlängerte intravaskuläre Verweildauer aufgrund der geringen Größe der Partikel. In letzter Zeit wurde zusätzlich ein verstärkter T1-Effekt für USPIO Kontrastmittel festgestellt. Die

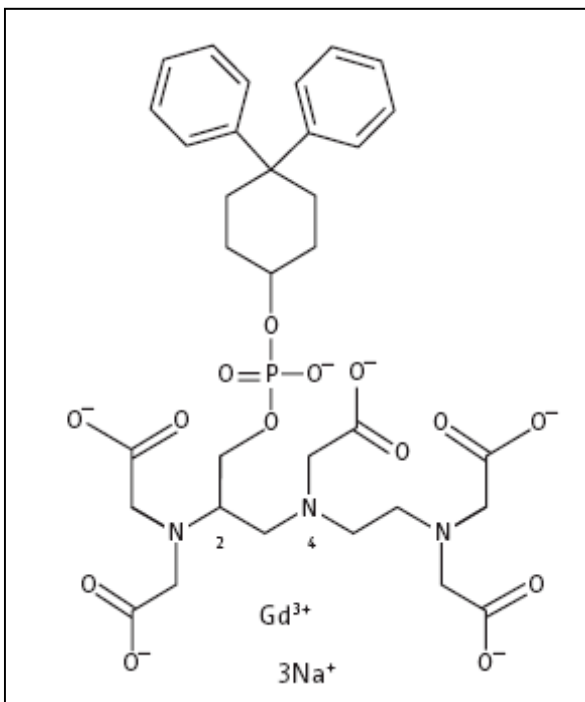
spezifische Aufnahme von USPIO in Zellen des monozytären Systems (z.B. Makrophagen) haben die Einsatzgebiete für USPIO Kontrastmittel erweitert.

(3) Gadofosveset Trisodium ist ein Gadolinium-basiertes intravaskuläres Blood-pool Kontrastmittel. Es wird nach intravenöser Injektion mittels reversibler Bindung an Humanalbumin gebunden. Bei Gadofosveset Trisodium handelt es sich um eine hochgradig hydrophile, extrazelluläre, niedermolekulare Substanz [39]. Da in dieser Studie das intravasale Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium verwendet wird, soll im Folgenden näher auf dieses Kontrastmittel eingegangen werden.

#### 1.1.4.2.1 Eigenschaften von Gadofosveset Trisodium

Gadofosveset Trisodium ist ein Kontrastmittel, welches einerseits eine niedermolekulare Struktur (Abbildung 2) aufweist und andererseits Blood-pool Eigenschaften besitzt und die paramagnetischen Eigenschaften des Gadolinium-Ions verstärkt.

Abbildung 2: Strukturformel von Gadofosveset Trisodium



Somit kann Gadofosveset Trisodium durch die reversible Bindung an Humanalbumin die Vorteile eines first-pass-Gd-Kontrastmittels (dynamische Bildgebung nach Injektion) mit den Vorteilen eines „steady-state-Kontrastmittels“ (hochaufgelöste Bildgebung) kombinieren. Blood-pool Kontrastmittel finden sowohl bei der Darstellung von „First-Pass“-Bildgebung als auch von „Steady-State“-Bildgebung, d.h. der verzögerten Blood-

pool-Phase des Kontrastmittels, Verwendung. Ermöglicht wird die Steady-State-Bildgebung mit Blood-pool Kontrastmitteln durch die lange intravasale Verweildauer. Die Substanz des Kontrastmittels ist ein Trinatrium Salz des Gadolinium(III)-Komplexes Gadofosveset. Die Eigenschaft, dass Gadolinium(III)-Komplexe die T1-Zeit von Wasserstoffprotonen verkürzen, ist die Grundlage für den Einsatz als Kontrastmittel in der MRA. Bisher verfügbare extrazelluläre Gadolinium(III)-Komplex-basierte Kontrastmittel nutzen folgende Eigenschaft, um die Relaxationszeit von Wasser zu verkürzen: Sie wirken durch ein konjugiertes Wassermolekül wie ein Katalysator auf die umgebenden Wassermoleküle und erhöhen somit deren Relaxation („inner-sphere relaxation“). Der Gadolinium(III)-Komplex erzeugt mit seinen sieben ungepaarten Elektronen ein magnetisches Moment. Wenn der Gadolinium(III)-Komplex nun von Wasserstoff-Protonen umgeben wird, entstehen Fluktuationen im lokalen Magnetfeld, die sich relativ nahe an der Larmorfrequenz befinden. Die T1-Relaxationszeiten von umgebenden Wasserstoff-Protonen werden somit verkürzt, was zu einer verstärkten Signalintensität auf T1 gewichteten Bildern führt. Somit werden Strukturen, die eine hohe Gadolinium(III)-Komplex Kontrastmittelkonzentration aufweisen, im T1 gewichteten MR-Bild hyperintens dargestellt. Allerdings zeigte sich, dass die bisher klinisch eingesetzten extrazellulären Gadolinium(III)-Chelate weit vom Optimum entfernte Relaxationseigenschaften aufweisen, da die Fluktuationen nicht – wie gewünscht – nah genug am Frequenzbereich der Larmorfrequenz liegen [40].

#### 1.1.4.2.2 Blood-pool Effekt von Gadofosveset Trisodium

Um die paramagnetischen Eigenschaften des Gadolinium(III)-Komplexes besser ausnutzen zu können, weist Gadofosveset Trisodium eine nicht-kovalente reversible Bindung zu humanem Serum-Albumin auf. Durch die Bindung an humanes Serumalbumin wird verhindert, dass das Kontrastmittel rasch in den Extravasalraum diffundiert. Somit verbleibt Gadofosveset Trisodium mit seinen paramagnetischen Eigenschaften im diagnostisch entscheidenden intravasalen Kompartiment, die Relaxationsrate der gebundenen Gadofosveset Trisodium-Fraktion steigt, es kommt zu einem Relaxationsboost des Gadoliniums, dem so genannten RIME („receptor-induced magnetisation enhancement“)-Effekt [41]. Aufgrund dieses RIME-Effekts erzeugt eine 0,03mmol/kg Körpergewicht-Dosis Gadofosveset Trisodium mehr Signalintensität als gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) in vergleichbarer Dosis [42]. Anders ausgedrückt ist die T1-Relaxationsrate von Gadofosveset Trisodium (18,9msec

bei 1,5T und 37°C im Plasma) bei 1,5T mindestens fünfmal höher als die Relaxationsrate von Standard Gadolinium-basierten Kontrastmitteln [43].

Gd-DTPA Kontrastmittel diffundieren im Gegensatz zu Gadofosveset Trisodium schon bei der initialen Gefäßpassage aus dem Intravasalraum in das umgebende Interstitium. Gd-DTPA führt zu einer Gewebe-Kontrastmittelanreicherungsspitze nach zwei Minuten und ist 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe nicht mehr durch MR-Bildgebung nachweisbar [44].

Die höhere Relaxationsrate und das folglich gesteigerte Enhancement kombiniert mit der Blood-pool-Retention von Gadofosveset Trisodium (limitiert das Hintergrund-Signal und verlängert die Halbwertszeit) erlauben eine niedrigere molare Gadofosveset-Konzentration als bei extrazellulären Kontrastmitteln. Klinische Phase I- und II-Studien mit Gadofosveset Trisodium zeigten bei Konzentrationen von 0,01mmol/kg Körpergewicht, 0,03mmol/kg Körpergewicht und 0,05mmol/kg Körpergewicht bei Probanden ein gutes vaskuläres sowie selektives arterielles Enhancement [2,45,46].

#### 1.1.4.2.3 Sicherheitsprofil von Gadofosveset Trisodium

Gadofosveset hat ein gutes Sicherheitsprofil. Die häufigsten mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der Applikation von Gadofosveset Trisodium stehenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren Pruritus und Parästhesien. Dabei zeigten klinische Phase I bis III- Studien durchgehend, dass keine dosisabhängigen Veränderungen und keine injektionsgeschwindkeitsabhängigen Veränderungen der unerwünschten Kontrastmittelwirkungen auftraten [1,2,45,46]. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Gadofosveset Trisodium mit dem von Gd-DTPA vergleichbar [47]. Aufgrund der renalen Eliminierung von Gadofosveset Trisodium gilt besondere Vorsicht bei der Administration des Kontrastmittels bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Nierenfunktionstests für alle Patientengruppen (Serum Kreatinin und GFR) werden empfohlen. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist jedoch nicht notwendig. In der Vergangenheit sind wenige Fälle von nephrogener systemischer Fibrose gemeldet worden, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Administration von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln stehen. Deshalb gilt auch bei der Administration von Gadofosveset Trisodium eine relative Kontraindikation bei folgenden Patientengruppen: Patienten mit akutem oder chronischem schweren Nierenversagen, definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  Körperoberfläche, sowie bei Patienten mit akuter

Niereninsuffizienz aller Schweregrade, die mit einem hepato-renalen Syndrom oder im Zusammenhang mit einer Lebertransplantation aufgetreten sind.



## 2 Material und Methoden

Das Studiendesign wurde im Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte entwickelt und ausgearbeitet, so dass die Studie in die Kategorie „Investigator Sponsored Study“ (ISS) eingestuft wurde. Nach § 4 Absatz 24 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) ist ein Sponsor eine natürliche oder juristische Person, die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung beim Menschen übernimmt. Nach § 40 AMG muss der Sponsor seinen Sitz in der Europäischen Union haben. Die Charité – Universitätsmedizin Berlin tritt als Sponsor der Studie auf. Die Durchführung der Studie und Überwachung der Studie erfolgt unabhängig vom Sponsor durch Studienärzte der Charité. Das Prüfprotokoll, die Patientenaufklärung und die Einverständniserklärung wurden der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Begutachtung vorgelegt und genehmigt. Die Dokumente sind im Anhang zu finden. Das Studienprotokoll wurde an eine unabhängige Ethikkommission übermittelt und von dieser zugelassen. Die Studie wurde nach den Bestimmungen und Richtlinien der „Deklaration von Helsinki“ zur guten klinischen Praxis, konsolidierte Richtlinie und der Richtlinie 2001/20/EG vom 04.04.2001 der Europäischen Union bezüglich der „Guten Klinischen Praxis“ durchgeführt [48]. Die Teilnahme an der Studie war für alle Studienteilnehmer freiwillig, es wurde keine finanzielle Aufwandsentschädigung an die Studienteilnehmer gezahlt. Alle Studienteilnehmer wurden in Form einer schriftlichen Aufklärung über den Ablauf der Studie informiert und von einem Arzt vor Studienbeginn ausführlich aufgeklärt.

## 2.1 Studienpopulation

Fünzig Patienten wurden in die prospektiv angelegte Studie eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer erhielten eine GK-MRA mit Gadofosveset Trisodium als Kontrastmittel in einer Standarddosis von 11 ml. Alle Studienteilnehmer wiesen zum Zeitpunkt des Einschlusses entsprechend den Einschlusskriterien des Studienprotokolls den Verdacht auf eine signifikante arterielle Stenose (>50% Gefäßdurchmesser) in mindestens einer der folgenden Arterien auf: Supraaortale Arterien, Aorta, Nierenarterien, Aa. iliacae, Aa. femorales, Aa. popliteae, Unterschenkelarterien (A. tibialis anterior, A. tibialis posterior, A.fibularis).

36 männliche Studienteilnehmer mit einer Altersspanne von 42 – 79 Jahren (mittleres Alter 60,7 Jahre) und 14 weibliche Studienteilnehmerinnen mit einer Altersspanne von 39 – 76 Jahren (mittleres Alter 58,2 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Patientengewicht betrug 81 kg (Gewichtsspanne 52 – 116 kg) Eine Studienteilnehmerin hatte ein Gewicht unter 60 kg. Die statistische Analyse mittels t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Alterverteilung in Bezug auf das Geschlecht der Studienteilnehmer ( $p=0,48$ ).

Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind in Tabelle 1 dargestellt. Jeder Studienteilnehmer hatte die Möglichkeit, ohne Angabe einer Begründung die Studie zu jedem Zeitpunkt beenden. Diese Möglichkeit wurde jedem Studienteilnehmer vor Studienbeginn in der Patientenaufklärung erläutert.

Zu Studienbeginn wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienteilnehmer bestimmt: Der Body-Mass-Index (Körpergewicht [KG] / Körpergröße [m<sup>2</sup>]) als Maß für Übergewicht (>25 bei Männern und >24 bei Frauen; Adipositas >29 bei beiden Geschlechtern), Rauchgewohnheiten (Raucher/Nichtraucher/packyears), Blutdruckwerte, Triglyceride sowie Diabetes. Zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse wie transiente ischämische Attacken (TIA) und Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK) wurden anhand der Fontaine-Klassifikation stadienabhängig erfasst.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die durchgeführte Studie

<b>Einschlusskriterien</b>	
(1)	Verdacht auf bzw. bekannte signifikante arterielle Stenose
(2)	Aufklärung und Einverständniserklärung des Studienpatienten
<b>Ausschlusskriterien</b>	
(1)	Kontraindikation für MRA: Allergie gegen MR-Kontrastmittel, Herzschrittmacher, MR-inkompatible Metallimplantate, Klaustrophobie
(2)	Patienten unter 18 Jahre
(3)	Patienten mit unklarer Krankengeschichte, verminderter Einsichtsfähigkeit
(4)	Patienten, die 24h vor Studienbeginn ein anderes MR-Kontrastmittel als das Studienkontrastmittel erhalten hatten
(5)	Patienten mit einem Gefäßstent in einer relevanten Gefäßläsion
(6)	Patienten mit geplanter Gefäßintervention zwischen Referenz- und Studienuntersuchung

Für eine weitere quantitative und qualitative Evaluation der First-Pass MRA mit Gadofosveset Trisodium wurde eine Subpopulation von 40 Patienten gewählt. 20 dieser 40 Patienten wurden aus der Hauptstudienpopulation randomisiert ausgewählt. 20 Patienten, für die die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie insgesamt die gleichen Studienbedingungen galten wie für die Hauptstudienpopulation, wurden randomisiert ausgewählt und erhielten das extrazelluläre Kontrastmittel gadopentetate dimenglumine (Magnevist®, Bayer Schering AG, Berlin, Deutschland). Die Subpopulation, insgesamt 25 Männer und 15 Frauen, hatte ein mittleres Alter von  $58 \pm 15$  Jahren.

## 2.2 MR-Imaging mit GK-MRA

Alle Patienten wurden mit einem 1,5-Tesla MR-Scanner (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer Gradienten-Amplitude von 40 mT/m in der x- und y-Achse und 45 mT/m in der z-Achse und einer maximalen Gradienten „slew rate“ von 200 mT/m/ms untersucht. Ein Ganzkörper 32-Kanal Hochfrequenz (HF) Empfänger System mit bis zu 76 Spulenelementen für den Signalempfang wurde eingesetzt.

### 2.2.1 Untersuchungsablauf der GK-MRA

Ganzkörper-Localizer-Scans an vier verschiedenen Tischpositionen (supraaortal, Abdomen, Oberschenkel und Unterschenkel) wurden durchgeführt. Es folgte die Bestimmung der individuellen Kreislaufzeit nach intravenöser Injektion eines Testbolus des verwendeten Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium auf der Höhe der Arteria carotis communis. Die Bestimmung der individuellen Kreislaufzeit mittels Testbolus dient dem exakten Bolus-Timing für die First-Pass-Bildgebung. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass die Kontrastmittel-Kinetik wesentlich von anatomischen Gefäßvarianten, interindividuellen Größenunterschieden, Blutvolumina, Blutdruck, Gefäßwiderstand, Herzzeitvolumen, Blutviskosität und anderen Strömungseigenschaften des kardiovaskulären Systems abhängt. Daher kann die Kreislaufzeit interindividuell zum Teil variieren. Zur Kreislaufzeit-Bestimmung wurden axiale Schichten mittels einer Gradienten-Echo (GRE)-Sequenz mit einer zeitlichen Auflösung von 1 Bild/Sekunde akquiriert. Für jeden Patienten wurden zwei Arteriacarotis-communis-Zeit-/Abschwächungskurven erstellt. Hierbei handelt es sich um die graphische Darstellung des MR-Signals nach Kontrastmittelinjektion in zwei „Regions-of-interest“ in den Aa. carotes in Abhängigkeit von der Zeit. Der maximale Signalanstieg in Abhängigkeit von der Zeit wird folglich zur Berechnung der Gesamtkreislaufzeit für die folgende Kontrastmittelinjektion verwendet.

Nach der Testbolusakquisition werden First-Pass und Steady-State Messungen des gesamten arteriellen Stromgebiets durchgeführt.

#### 2.2.1.1 First-Pass Messungen

Vier aufeinander folgende Gefäßregionen (I supraaortale Gefäße/thorakale Gefäße; II abdominale Gefäße/Beckengefäße; III Oberschenkelgefäße; IV Unterschenkelgefäße) wurden mit einer T1-gewichteten dreidimensionalen (3D) Gradienten-Echo-MRA-Sequenz (fast low angle shot, FLASH) ohne Fettsättigung in koronarer Ebene zunächst

ohne Kontrastmittel-Gabe untersucht. An jeder Tischposition wurden 80 Schichten mit einer Schichtdicke von 1,5 mm unter Anwendung von paralleler Bildgebungstechnik („iPAT“) mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 (24 Referenzlinien) akquiriert. Einzig die Unterschenkelposition wurde ohne iPat untersucht, um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu optimieren. Entscheidend für einen optimalen arteriellen Kontrast ist, die Bildakquisition zu starten, wenn die maximale Kontrastmittelkonzentration im Zielgefäß erreicht wird. Dann kann der k-Raum gefüllt werden. Der zentrale k-Raum ist entscheidend für den Bildkontrast verantwortlich. In unsere Studie wurden die zentralen Linien des k-Raums zuerst gefüllt, um einen optimalen Kontrast zu erhalten. Nach bzw. unter Kontrastmittelgabe wurden die Regionen I bis IV in gleicher Reihenfolge gemessen (Tabelle 2).

Die Zeit bis Scan-Auslösung für die erste Sequenz wurde mit Hilfe der individuellen Kreislaufzeit des Testbolus („time-to-peak“) bestimmt. Formel (1) wurde verwendet, die die Scan-Verzögerung nach Start der Kontrastmittelinjektion angibt:

$$\text{Individuelle Kreislaufzeit (Sekunden)} - \text{Zeit bis zur zentralen k-Raum-Akquisition} + 3 \text{ Sekunden} \quad (1)$$

Die Präkontrast-Sequenzen wurden automatisiert von den korrespondierenden Postkontrast-Sequenzen subtrahiert. Die Sequenzen in den Regionen I und II wurden in Atemanhaltetechnik in Inspiration durchgeführt, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Tabelle 2: Sequenz Parameter in der First-Pass MRA

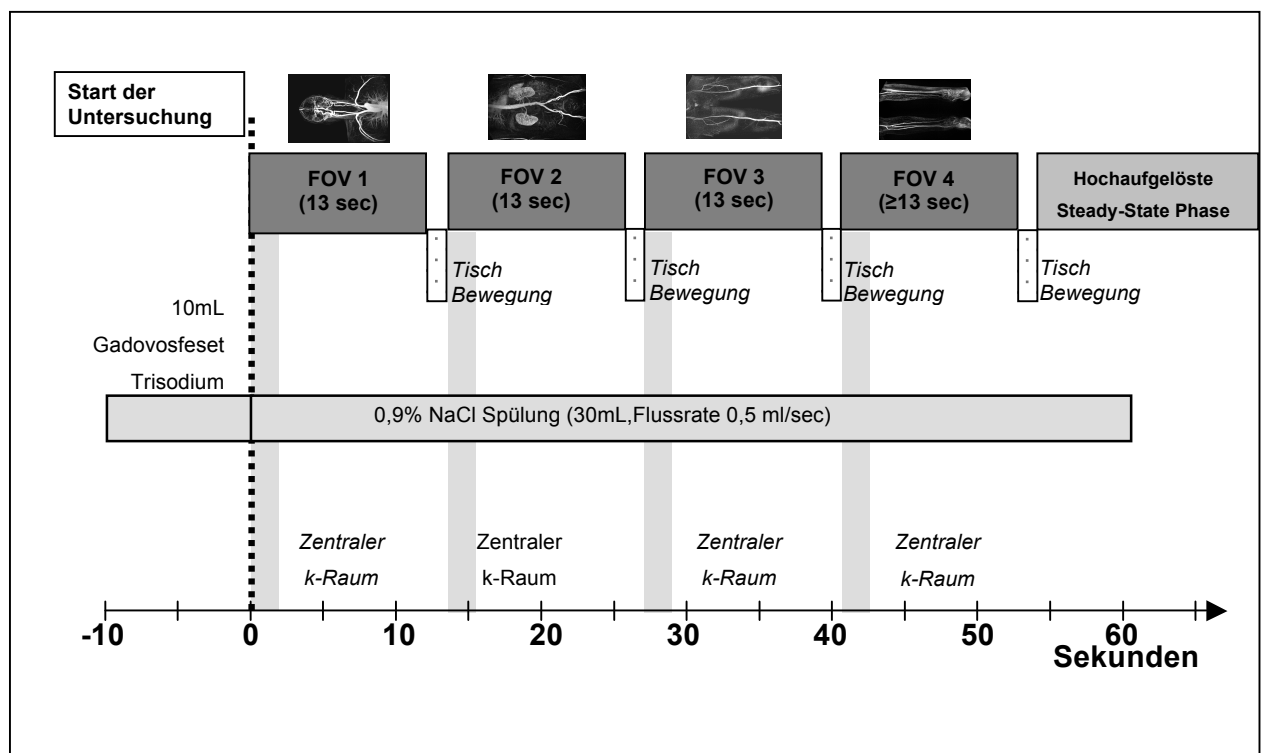
Gefäßregion	Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	Flip (°)	BB Hz/Px	FOV (mm)	Matrix	Voxel Größe (mm)	iPAT Faktor	TA (s)
Test-Bolus	Time-of-Flight	1000	1,58	8	380	325x400	99x256	3,3x1,6x8,5	2	40
I – III	FLASH 3D	3,11	1,14	25	420	375x500	230x512	1,6x1,0x1,5	2	13
IV	FLASH 3D	3,11	1,14	25	420	375x500	230x512	1,6x1,0x1,5	-	23

### 2.2.1.2 Steady-State Messungen

Vier aufeinander folgende Gefäßregionen (I supraaortale Gefäße/thorakale Gefäße; II abdominale Gefäße/Beckengefäße; III Oberschenkelgefäße; IV Unterschenkelgefäße) wurden mit einer T1-gewichteten dreidimensionalen (3D) fettgesättigten „volumetric interpolated breath-hold“ (VIBE) MRA-Sequenz (Tabelle 3) in koronarer Ebene mit einer 512 mal 512 Matrix untersucht (Das FOV betrug 500 mm mit einer Phasenauflösung

von 100%, einer Schichtauflösung von 60%, sowie einer partiellen Fourier-Transformation in Schicht von 6/8 (Abbildung 3 und Tabelle 3).

Abbildung 3: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Ganzkörper-MR–Angiographie-Untersuchung, Akquisition der First-Pass Bilder in 4 Tischpositionen mit schneller Tischverschiebung, anschließende hochaufgelöste Steady-State Bildgebungsphase. Darstellung der Injektion des Kontrastmittel-Bolus im zeitlichen Zusammenhang mit der Bildakquisition



Eine isotrope bzw. fast isotrope räumliche Auflösung wurde implementiert. An jeder Tischposition wurden 160 Schichten (kein Phasenoversampling, kein Schichtoversampling) mit einer Schichtdicke von 1 mm unter Anwendung von paralleler Bildgebungstechnik (iPAT im GRAPPA Algorithmus) mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 (24 Referenzlinien) akquiriert. Die Akquisition von steady-state Bildern startete im Durchschnitt 10,43 Minuten (Standardabweichung 5,69 Minuten) nach Injektion von Gadofosveset Trisodium.

Tabelle 3: Sequenz Parameter in der Steady-State MRA

Gefäßregion	Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	Flip (°)	BB Hz/Px	FOV	Matrix (mm)	Voxel Größe (mm)	iPAT Faktor	TA (s)
I – IV	3D VIBE	9,88	4,67	21	540	500x500	512x512	1.0x1.0x1.0	2	195

### 2.3 Injektionsprotokoll

Es wurde bei allen Studienteilnehmern eine Standarddosis von 11ml Gadofosveset Trisodium (10ml + 1ml Testbolus) verwendet. Appliziert wurde das Kontrastmittel über einen 18G-intravenösen Zugang an der rechten Antekubitalvene. 11 ml entsprechen einer Dosis von 2,75 mmol. Für die Durchführung der GK-MRA Untersuchung wird eine Grundmenge an Kontrastmittelvolumen benötigt, um ein ausreichendes arterielles Enhancement zu gewährleisten. Um für alle untersuchten Gefäßsegmente ein einheitliches Injektionsprotokoll zu ermöglichen, wurde eine nicht körperlsgewichtsadaptierte Standarddosis (11 ml) appliziert. Diese Standarddosis ermöglicht ein einheitliches Injektionsprotokoll ohne Veränderung von Injektionsgeschwindigkeiten und Injektionsvolumina. Dies ist gerade bei dem geringen Kontrastmittelvolumen des eingesetzten Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium relevant und kann die Qualität der Untersuchung steigern.

Somit entspricht die mittlere applizierte Kontrastmitteldosis 0,0348 mmol/kg (SD 0,0056 mmol/kg; Minimum 0,024 mmol/kg KG bei einem 115 kg schweren männlichen Studienteilnehmer und Maximum 0,053 mmol/kg KG bei einer 52 kg schweren weiblichen Studienteilnehmerin) und liegt ca. 16% über der empfohlenen Dosis für „lokale“ MRA (0,03 mmol/kg).

Die Sicherheit der Kontrastmittelinjektion war stets gewährleistet, indem die maximal applizierte Kontrastmitteldosis 0,053 mmol/KG Körpergewicht nie überschritt. Während Phase II-Gadofosveset Trisodium-Studien wurden Kontrastmitteldosen von 0,07 mmol/kg Körpergewicht ohne ernste unerwünschte Nebenwirkungen toleriert [46].





Methoden vergleichbare Ergebnisse [49]. Für die intravenöse Applikation wurde ein automatisches Injektionssystem verwendet (Spectris Solaris, MedRad Inc., Pittsburgh, USA).

Tabelle 4: Injektionsprotokoll für die applizierten Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin

Protokoll	Kontrastmittel Volumen	Phase 1	Phase 2	Phase 3
<b>Testbolus Gadofosveset Trisodium</b>	1ml	1 ml Gadofosveset Trisodium Fluss-Rate 1ml/s	9ml NaCl Fluss-Rate 1ml/s	20ml 0,9% NaCl Fluss-Rate 0,5ml/s
<b>Testbolus Gadopentetat Dimeglumin</b>	2ml	2 ml Gadopentetat Dimeglumin Fluss-Rate 1ml/s	20ml 0,9% NaCl Fluss-Rate 1 ml/s	
<b>Gadofosveset Trisodium</b>	10ml	10ml Gadofosveset Trisodium Fluss-Rate 1ml/s	30 ml NaCl Fluss-Rate 0,5ml/s	
<b>Gadopentetat Dimeglumin</b>	30ml	20 ml gadopentetate dimegumine Fluss-Rate 1ml/s	10 ml Gadopentetat Dimeglumin Fluss-Rate 0,5 ml/s	30 ml NaCl Fluss-Rate 0,5 ml/s

Für die Subpopulation, die Gadopentetat Dimeglumin erhalten hat, wurde ein Standardvolumen von 32 ml (30 ml + 2 ml Test-Bolus) appliziert (Tabelle 4). Die Standarddosis wurde verwendet, um das Imaging-Protokoll zu vereinfachen und korrespondiert mit einer Dosis von 0,18 – 0,27 mmol Gd/kg Körpergewicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht <60 oder >90 kg wurde eine Dosis von 0,2 mmol Gd/kg Körpergewicht appliziert.

## 2.4 Kontrastmittel

Verwendet wurde das Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium in einer Konzentration von 0,25 mmol/ml. 20 Patienten der Subpopulation erhielten das extrazelluläre Kontrastmittel Gadopentetat Dimeglumin in einer Konzentration von 0,5 mmol/ml . Einzelheiten zu den Eigenschaften von Gadofosveset Trisodium und extrazellulären Kontrastmitteln werden im Kapitel Einleitung detailliert dargelegt.

## 2.5 Sicherheit

Während der Untersuchung bestand permanenter Sicht- und Hörkontakt zu den Patienten. Über einen Notfalltaster konnte jederzeit ein Notsignal abgesetzt werden, um die Untersuchung gegebenenfalls sofort unterbrechen zu können.

Nach der GK-MRA wurden alle Studienteilnehmer auf unerwünschte Nebenwirkungen für 24 Stunden via Befragung überwacht. Jedes aufgetretene klinisch relevante Ereignis, darunter lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle, wurde registriert, unabhängig von einem potentiellen Zusammenhang mit dem verwendeten Kontrastmittel.

Nebenwirkungen wurden nach einer im Studienprotokoll festgelegten Klassifikation eingeteilt. Diese sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgte gemäß den Richtlinien zur „Guten Klinischen Praxis“.

Tabelle 5: Klassifikation der im Rahmen der Studie beobachteten Nebenwirkungen

Nummer	Kategorie
(1)	Keine Nebenwirkung beim Patienten aufgetreten
(2)	Nebenwirkung steht unwahrscheinlich im Zusammenhang mit Kontrastmittelapplikation
(3)	Nebenwirkung steht vielleicht im Zusammenhang mit Kontrastmittelapplikation
(4)	Nebenwirkung steht möglicherweise im Zusammenhang mit Kontrastmittelapplikation
(5)	Nebenwirkung steht mit Sicherheit im Zusammenhang mit Kontrastmittelapplikation

## 2.6 Definition der Gefäßsegmente

Für die quantitative Beurteilung wurde das arterielle Stromgebiet in 26 Gefäßsegmente unterteilt, die in Tabelle 6 dargestellt sind. Die Auswertungen erfolgten bilateral und separat für die First-Pass MRA alleine und für die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA.

Für die qualitative Evaluation wurden vier Gefäßterritorien definiert (Tabelle 6)

Tabelle 6: Definition der Gefäßsegmente: Für die quantitative Evaluation wurden 26 Gefäßsegmente (1 – 26) definiert, für die qualitative Analyse vier Gefäßterritorien (I – IV)

Segment Nr.			
	Supraaortales Gefäßterritorium (I)	<b>Supraaortale Gefäße rechts (I Gefäßetage)</b>	
(1)		A. carotis communis rechts vom Abgang aus dem Tr. brachiocephalicus, inklusive Sinus Caroticus und Carotis-Bifurkation, A. Carotis externa rechts und A. Carotis interna rechts bis zum Eintritt in den knöchernen Schädel und intrakraniellen Verlauf	
(3)		A. vertebralis rechts vom Abgang aus dem Truncus brachiocephalicus bis zum Eintritt in den knöchernen Schädel am Foramen Magnum	
(5)		A. subclavia rechts ab der Aufzweigung von Truncus brachiocephalicus und A. carotis communis bis zur Einmündung in die A. axillaris	
		<b>Supraaortale Gefäße links (I)</b>	
(2)		A. carotis communis links vom Abgang derselben aus der Aorta, einschließlich Bulbus Caroticus und Carotis-Bifurkation, A. carotis externa und A. carotis interna bis zum Eintritt in den knöchernen Schädel und dem anschließenden intrakraniellen Verlauf	
(4)		A. vertebralis links vom Abgang aus der A. subclavia links bis zum Eintritt in den knöchernen Schädel am Foramen magnum	
(6)		A. subclavia links vom Abgang aus dem Aortenbogen bis zur Einmündung in die A. axillaris	
		<b>Supraaortale Gefäße unpaarig (I)</b>	
(7)		Aorta thoracalis ab Austritt aus dem linken Ventrikel mit Pars ascendens aortae, Aortenbogen und pars descendens aortae bis zum Durchtritt durch das Zwerchfell	
		Abdomen (II)	<b>Abdominelle Gefäße unpaarig (II)</b>
(8)			Aorta abdominalis ab dem Durchtritt der Aorta durch das Zwerchfell bis zur Aortenbifurkation
(9)			Truncus coeliacus vom Abgang aus der Aorta abdominalis bis zur Aufteilung in A. gastrica sinistra, A. hepatica communis und A.lienalis
(10)			A. mesenterica superior vom Abgang aus der Aorta abdominalis bis zum Abgang des ersten Astes, der A. pancreaticoduodenalis inferior
	<b>Abdominelle Gefäße rechts (II)</b>		
(11)	A. renalis rechts vom Abgang aus der Aorta abdominalis bis zum intrarenalen Anteil der A. renalis		
(13)	A. Iliaca communis und A.iliaca externa rechts vom Abgang aus der Aorta bis zur Unterkreuzung des Leistenbandes und dem Übergang in die A. femoralis communis links		
	<b>Abdominelle Gefäße links (II)</b>		
(12)	A. renalis links vom Abgang aus der Aorta abdominalis bis zum intrarenalen Anteil der A. renalis		
(14)	A. Iliaca communis und A. iliaca externa links vom Abgang aus der Aorta bis zur Unterkreuzung des Leistenbandes und dem Übergang in die A. femoralis communis links		
	Oberschenkel (III)	<b>Oberschenkel rechts (III)</b>	
(15)		A. femoralis communis rechts vom Übergang aus der A. iliaca externa unterhalb des Leistenbandes über A. femoralis superficialis rechts bis zum Übergang in die A. poplitea	
(16)		A. femoralis profunda rechts vom Abgang aus der A. femoralis communis bis in die Oberschenkelperipherie, mindestens bis zur ersten Aufzweigung der A. circumflexa femoris lateralis	
(17)		A. poplitea rechts vom Übergang aus der A. femoris superficialis (nach dem Austritt aus dem Adduktorenkanal im Hiatus adductorius) mit Einschluss der Segmente P1 bis P3 bis zur Unterschenkeltrifurkation	
		<b>Oberschenkel links (III)</b>	
(21)		A. femoralis communis links vom Übergang aus der A. iliaca externa unterhalb des Leistenbandes über A. femoralis superficialis bis zum Übergang in die A. poplitea	
(22)		A. femoralis profunda links vom Abgang aus der A. femoralis communis bis in die Oberschenkelperipherie, mindestens bis zur ersten Aufzweigung der A. circumflexa femoris lateralis	
(23)	A. poplitea links vom Übergang aus der A. femoris superficialis (nach dem Austritt aus dem Adduktorenkanal im Hiatus adductorius) mit Einschluss der Segmente P1 bis P3 bis zur Unterschenkeltrifurkation		
	Unterschenkel (IV)	<b>Unterschenkel rechts (IV)</b>	
(18)		A. tibialis anterior rechts von der Unterschenkeltrifurkation bis zum Übergang in die A.dorsalis pedis	
(19)		A. tibialis posterior rechts von der Unterschenkeltrifurkation bis zum Malleolus lateralis	
(20)		A. fibularis rechts von der Unterschenkeltrifurkation bis zum Malleolus lateralis	
		<b>Unterschenkel links (IV)</b>	
(24)		A. tibialis anterior links von der Unterschenkeltrifurkation bis zum Übergang in die A.dorsalis pedis.	
(25)	A. tibialis posterior links von der Unterschenkeltrifurkation bis zum Malleolus lateralis		
(26)	A. fibularis links von der Unterschenkeltrifurkation bis zum Malleolus lateralis		

## 2.7 Referenzstandard

Die Ergebnisse der GK-MRA wurden mit einem Referenzstandard verglichen. Referenzbilder wurden standardisiert von erfahrenen Radiologen (mindestens 5 Jahre Erfahrung auf dem Gebiet der Gefäßradiologie) ausgewertet. Als Referenzstandardmethode standen die Modalitäten Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), Computertomographie Angiographie (CTA) sowie Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) zur Verfügung. Es wurde ein klinisch orientierter Studienansatz gewählt, d.h. es wurde auf jegliche zusätzliche invasive Gefäßdiagnostik verzichtet, die nicht ohnehin im Rahmen der klinischen Routinediagnostik indiziert war. Die Auswahl der Referenzstandardmethode orientierte sich an den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie arterieller Gefäßerkrankungen der Gesellschaft für Gefäßchirurgie, um ein möglichst praxisnahes Studienkonzept zu ermöglichen [50-55]. Für jedes Gefäßsegment wurden die Bilder der jeweils rangersten Referenzstandardmethode evaluiert. Wenn für das gewünschte Gefäßsegment die rangerste Referenzstandardmethode nicht verfügbar ist, wurde die jeweilig rangzweite oder rangdritte alternative Referenzstandardmethode gewählt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Rangfolge des zur Evaluation eingesetzten Referenzstandards

Gefäßsegment	Bevorzugte Referenzstandardmethode	Erste alternative Referenzstandardmethode	Zweite alternative Referenzstandardmethode
Aa. carotes	DSA	FKDS	CTA
Aorta thor. / abdom.	DSA	CTA	-
Tr. coel. / A. mes. sup.	DSA	CTA	-
Aa. renales	DSA	CTA	FKDS
Aa. iliaca	DSA	CTA	-
Aa. femorales	DSA	CTA	FKDS
Aa. popliteae	DSA	CTA	FKDS
Unterschenkelarterien	DSA	CTA	FKDS

Alle Referenzstandardbilder wurden von zwei erfahrenen Radiologen (mindestens fünf Jahre Erfahrung auf dem Gebiet der Gefäßradiologie) auf suffiziente Bildqualität (suffizient / nicht suffizient) evaluiert. Wenn die Bildqualität als nicht suffizient eingestuft wurde, wurde ein rangniederer Referenzstandard für das entsprechende Gefäßsegment verwendet. Wenn kein Referenzstandard für das entsprechende Gefäßsegment verfügbar war, wurde das Gefäßsegment aus der quantitativen Analyse ausgeschlossen.

### 2.7.1 Referenzstandard Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Bei der DSA wird eine großlumige Arterie (zumeist die A. femoralis in der Leiste) punktiert und über ein Führungsdrahtsystem ein Katheter in das arterielle System eingebracht. Über diesen Katheter kann jodhaltiges Kontrastmittel gezielt in das arterielle System injiziert werden. Durch native Röntgenaufnahmen und Aufnahmen mit Röntgenkontrastmittel sowie anschließender digitaler Subtraktion werden überlagerungsfreie, arterielle zweidimensionale Gefäßaufnahmen erzeugt. Vorteil dieser Methode ist die hohe räumliche Auflösung der Gefäßdarstellung, weshalb die DSA vielfach im Bereich der bildgebenden Gefäßdarstellung als Goldstandard angesehen wird. Weiterhin kann durch eine gezielte Platzierung eines Katheters selektiv Kontrastmittel appliziert werden, womit auch kleinste arterielle Gefäßsegmente zur Darstellung kommen. Mit der DSA können über den Führungsdraht und eine Gefäßschleuse eingebrachte Instrumente Gefäßinterventionen vorgenommen werden. In diesem Punkt unterscheidet sich die DSA entscheidend von den anderen hier vorgestellten Techniken der Gefäßdarstellung. So kann mit einem in das Gefäßlumen eingebrachten Ballonkatheter eine Stenose aufgeweitet werden und mit einem Spezialkatheter ein Stent eingebracht werden, der das nun aufgeweitete Gefäßlumen dauerhaft offen hält. Somit hat die DSA neben einer diagnostischen auch eine therapeutische Komponente bei Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen. Nachteil der DSA ist die hohe Invasivität der Methode: Arterielle Punktionen können Blutungen, Infektionen, Dissektionen und iatrogene AV-Shunts auslösen. Auch über durch den Katheter ausgelöste Embolien mit weitreichenden Folgen für den Patienten wird berichtet [56,57]. Zudem kommt bei der DSA jodhaltiges Röntgenkontrastmittel zum Einsatz, welches besonders bei Patienten mit erhöhten Nierenretentionsparametern zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch Zerstörung der Tubulusepithelien führen kann. Bei Patienten mit Hyperthyreose kann jodhaltiges Kontrastmittel eine thyreotoxische Krise auslösen. Des Weiteren ist der Patient bei einer DSA-Untersuchung einer nicht unerheblichen Strahlen-Exposition ausgesetzt.

Ein weiterer Nachteil der DSA ist die zweidimensionale Projektion. Die Auswertung einer Gefäßläsion ist somit lediglich in den akquirierten Ebenen möglich. Neuerdings sind allerdings Rotationsangiographien technisch möglich, die eine dreidimensionale Gefäßdarstellung ermöglichen. Zurzeit wird diese Technik jedoch noch nicht standardisiert in der klinischen Routine eingesetzt.

Die DSA wurde in dieser Studie als Referenzstandard zur Darstellung der supraaortalen Arterien, der abdominellen Gefäße und der peripheren Becken-Bein-Gefäße bis in die Unterschenkelregion eingesetzt.

Zur Darstellung der supraaortalen Gefäße erfolgte die Punktion der A. femoralis in Seldinger Technik mit einem 4 bis 5 French Pigtail-Katheter und anschließend die selektive Katheterisierung der supraaortalen Gefäße. Bilder in posterior-anteriorem Strahlengang sowie zur Darstellung der Arteria carotis im links-anteriorer-schrägen-Strahlengang (LAO) wurden aufgenommen. Zusätzlich wurden patientenabhängig laterale Aufnahmen und weitere schräge orthogonale Aufnahmen angefertigt. Mindestens zwei Projektionsebenen der Karotisbifurkation mussten zur Evaluation vorliegen.

Zur Darstellung der abdominellen Gefäße wurde eine retrograde Punktion der A. femoralis durchgeführt und für die Darstellung der Nierenarterien posterior-anteriore- sowie 15°- und 30°-rechts-anterior-oblique- Aufnahmen (RAO) und links-anterior-schräge-Aufnahmen (LAO) angefertigt. Eine selektive Katheterisierung der Nierenarterien erfolgte mittels Multipurpose-Kathetern und speziellen Nierenarterien-Kathetern.

Im Bereich der Becken- und Beingefäße kamen zwei Techniken zum Einsatz: Erstens bilaterale „Run-off“-Darstellung nach retrograder Punktion der A. femoralis communis. Zweitens Einbeindarstellung nach anterograder Punktion der A. femoralis communis und Darstellung der ipsilateralen Beingefäße oder retrograder Punktion der A. femoralis communis und Darstellung des ipsilateralen „Run-offs“ bzw. in „Cross-Over“-Technik des kontralateralen „Run-Offs“. Die gewählte Methode war von der klinischen Durchführbarkeit der Punktion und den bekannten klinischen Vorinformationen abhängig. Eingesetzt wurden ebenfalls 4 French Pigtail Katheter.

DSA-Bilder wurden im Rahmen der klinischen Routine von erfahrenen Radiologen ausgewertet.

### **2.7.2 Referenzstandard Computertomographie Angiographie (CTA)**

Die CTA ist ein seit einigen Jahren zunehmend eingesetztes Verfahren zur Gefäßdarstellung. Die CTA hat in letzter Zeit durch die Etablierung von Spiral-CT mit bis zu 128 Zeilen an Bedeutung gewonnen. Dadurch sind Angiographien in kürzester Zeit über ein großes Untersuchungsvolumen möglich geworden. Mit Computertomographen neuerer Generation ist es möglich, die gesamte Becken-Bein-Achse in einem Scanvorgang darzustellen. Die Methode zeichnet sich durch eine hohe Robustheit und



Genauigkeit der abgebildeten Gefäße aus. In der Beurteilung von Stenosen im Bereich der Aa. carotes korreliert die Genauigkeit von CTA und DSA sehr gut [58]. Die CTA ist im Vergleich zu anderen Methoden zur Gefäßdarstellung eine äußerst schnelle Untersuchung, die abhängig von dem verwendeten Tomographen Scanzeiten von unter einer Minute ermöglicht. Nachteile der Methode sind der Einsatz von ionisierender Strahlung und die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel, welches in relativ hohen Dosen appliziert werden muss. Es besteht eine relative Kontraindikation für hyperthyreote sowie für niereninsuffiziente Patienten, da die Kontrastmittel renal eliminiert werden und somit ihre Nephrotoxizität besonders relevant wird. Die erforderliche relativ hohe Kontrastmitteldosis erlaubt maximal eine Untersuchung am Tag, so dass bei eventuell aufgetretenen Messproblemen eine Wiederholung am selben Tag nicht möglich ist.

In dieser Studie wurden CTA-Untersuchungen als Referenzstandard für die Darstellung supraaortaler Gefäßregionen, abdomineller Gefäße sowie der Becken- und Beinarterien zugelassen (Tabelle 7). Je nach untersuchter Körperregion wurden folgende technische Anforderungen an die CTA gestellt, die sich an der aktuellen Studienlage orientieren und somit einem Referenzstandard gerecht werden können:

In unserer Studie wurden mindestens 16 Zeilen Multidetektor CT-Scanner eingesetzt. Als Minimalanforderungen an die CTA-Untersuchungen als Referenzstandardmethode wurden Schichtdicken von 1 bis 2 mm vorgegeben, mit überlappenden Rekonstruktionsintervallen. Die Möglichkeit von MIP- und MPR-Rekonstruktionen musste gegeben sein.

#### **2.7.2.1 CTA der supraaortalen Gefäßregion**

Die CTA ist ein Standardverfahren zur Darstellung supraaortaler Gefäße. Mehrere Studien belegen die diagnostische hohe Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung signifikanter arterieller Stenosen der A. carotis [58-61]. Die verwendeten Untersuchungsprotokolle richteten sich nach den klinisch eingesetzten Standardprotokollen der untersuchten Gefäßregion, mussten jedoch in dieser Studie den Minimalanforderungen für die CTA (siehe oben) genügen.

#### **2.7.2.2 CTA Abdomen/ Nierenarterien**

Die CTA der Nierenarterien und der abdominalen Gefäße ist eine häufig eingesetzte Methode der Bildgebung in der abdominalen Etage. Im Bereich der Nierenarterien wird die CTA erfolgreich zur Detektion atherosklerotischer Läsionen, Aneurysmen und

fibromuskulärer Dysplasien, zur Detektion renovaskulärer Dissektionen, sowie zur Darstellung der exakten renalen Gefäßanatomie in der präoperativen Planung eingesetzt. Neben der Detektion der atherosklerotischen Läsionen ist eine exakte präoperative Planung mit Hilfe der erstellten CTA-Datensätze möglich. Eine große Meta-Analyse, die CTA, MRA und andere bildgebende Methoden verglich, zeigte eine (zusammen mit der MRA) signifikant bessere Performance der CTA bei der Beurteilung arterieller Stenosen (>50%) der Nierenarterien [62]. Weitere Studien belegen eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung renovaskulärer Stenosen [63-65].

### **2.7.2.3 Periphere CTA (Becken-Bein-Arterien)**

Zur Verwendung als Referenzstandard in der Becken-Beinregion wurden die Untersuchungen an einem mit mindestens 16 Zeilen ausgestatteten Multidetektor CT-Scanner durchgeführt. Die Untersuchungsregion beinhaltete die Gefäßsegmente von der suprarenalen Aorta bis in die peripheren arteriellen Fußgefäße. In dieser Studie wurde sich an der aktuellen Studienlage von sechs randomisierten CTA-Studien [66-71] orientiert, um eine durchgängig hohe Qualität der CTA als Referenzstandard bei der Darstellung der Becken-Bein-Gefäße garantieren zu können.

### **2.7.3 Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)**

Die Farbkodierte Duplex-Sonographie (FKDS) ist ein seit langer Zeit routinemäßig eingesetztes spezielles Ultraschall-Verfahren zur Gefäßdiagnostik. Mit dieser Methode können mit Hilfe von Ultraschallwellen bewegte Objekte (z.B. Blut) dargestellt werden und deren Flusseigenschaften ermittelt werden. Grundlage dieser Technik ist der unten beschriebene Doppler-Effekt. Ultraschallgeräte sind im Vergleich zu Großgeräten in der Radiologie kostengünstig in Anschaffung und Unterhalt. Die Geräte sind aufgrund kompakter Bauweise mobil und finden daher in der klinischen Routine breite Anwendung.

Gefäßuntersuchungen mit FKDS sind jedoch nicht standardisiert und die Untersuchungsergebnisse - abhängig vom Untersucher - nicht vollständig reproduzierbar. Weiterhin ist die Eindringtiefe der Ultraschallwellen begrenzt, so dass nicht alle Gefäßregionen in gleicher Untersuchungsqualität darstellbar sind. Gut diagnostisch verwertbare Untersuchungsregionen sind die supraaortalen Gefäßregionen besonders im Bifurkationsbereich. Ein Vergleich von B-flow Ultraschall und arterieller DSA zeigte eine exzellente Korrelation der Genauigkeit in der Beurteilung von intra- und poststenotischen Gefäßdurchmessern der A. carotis [72]. Ebenfalls gut

beurteilbar sind die Beingefäße. Intrathorakal gelingt mit FKDS keine Gefäßdarstellung, im Abdomen und Becken ist die Qualität der Ergebnisse stark von der Konstitution und der Vorbereitung des Patienten abhängig.

Ultraschall wurde in dieser Studie als Referenzstandard eingesetzt, um arterielle Gefäßpathologien der A. carotis, der Nierenarterien und der Beinarterien zu detektieren und quantifizieren. Bei den Untersuchungen dieser drei Gefäßebenen wurde der B-Mode und der Doppler-Ultraschall zur Quantifikation von Stenosen eingesetzt.

Der B-Mode dient der Analyse der Gefäßanatomie: Gefäßdurchmesser, Wandaufbau und Beziehung zu umliegenden Strukturen können erfasst werden. Angestrebt werden Schnittbilder mit einer zum Gefäßlumen orthogonal und longitudinal verlaufenden Bildebene.

Gefäßdoppler und Farbkodierung werden zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit und des Stenosegrades eingesetzt: Grundlage dieser Methode stellt das Dopplerphänomen dar. Sich bewegendes Blut verändert die Wellenlänge und –frequenz der reflektierten Ultraschallwellen. Dabei ist der Einfallswinkel der Ultraschallwellen zur Blutfließrichtung entscheidend: Dieser Winkel sollte  $< 60^\circ$  sein, um Messfehler zu minimieren.

Der Blutfluss in einem Gefäß ist abhängig vom Gefäßdurchmesser. Daher kann durch Messung der Blutflussgeschwindigkeit eine Gefäßlumeneinengung berechnet werden. Dazu werden in der Ultraschalldiagnostik mehrere Geschwindigkeitsparameter eingesetzt. Wichtigster Parameter ist die maximale systolische Geschwindigkeit („peak systolic velocity“, PSV). Weitere Parameter sind die enddiastolische Geschwindigkeit („enddiastolic velocity“, EDV) sowie die „PSV ratio“, welche als Quotient aus PSV in der Stenose und PSV proximal der Stenose definiert wird.

#### **2.7.3.1 Sonographie der A. carotis**

Der Ultraschall der A. carotis stellt eine weit verbreitete und etablierte Untersuchungstechnik für die Quantifizierung dar [73]. Zur Klassifikation verschiedener Stenosegrade wurde von der „Society of Radiologists in Ultrasound“ ein Konsensus beschlossen, der eine standardisierte Untersuchungstechnik und ein standardisiertes Stenose Grading der A. carotis ermöglicht [74]: Demnach müssen die Ultraschall Untersuchungen mit Graustufen-, Farbdoppler und Spektraldoppler durchgeführt werden. Der Grad der Stenose, der mit dem Graustufen- und Farbdoppler gemessen wird, wird in fünf verschiedene Stenosegrade eingeteilt. Diese Klassifikation ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Klassifikation der Stenosegrade der A. carotis bei der Quantifizierung mittels FKDS nach dem Konsensus der „Society of Radiologists in Ultrasound“

	<b>Stenosegrad</b>	<b>PSV</b>	<b>Gefäßcharakteristik</b>
<b>(0)</b>	0%	<125mm/s	Keine Plaque- /Intimaverdickung sichtbar
<b>(1)</b>	<50%	<125mm/s	Sichtbarer Plaque oder Intimaverdickung
<b>(2)</b>	>50 – 70%	125 – 135mm/s	Sichtbarer Plaque
<b>(3)</b>	>70 – 99%	>135mm/s	Plaque und luminale Einengung sichtbar
<b>(4)</b>	100%	kein Fluss im Spektral-, Power und Dopplerultraschall	Kein detektierbares offenes Lumen im Graustufen-Ultraschall

In unserer Studie wurde analog der Kriterien des Konsensus der „Society of Radiologists in Ultrasound“ verfahren: Die PSV der A. carotis und die Erfassung von Plaques auf den Graustufen- und Farbdoppler Bildern werden zur primären Diagnose und zum Grading der Stenose eingesetzt. Zusätzlich wurden bei unklaren Befunden die Parameter „A. carotis interna PSV zu A. carotis communis PSV Ratio“ und die EDV verwendet.

### **2.7.3.2 Sonographie der Nierenarterien**

Die Darstellung der Nierenarterien im Ultraschall stellt eine besondere Herausforderung an die Methode aufgrund der anatomisch tiefen Lage der Nierenarterien, der möglichen Überlagerung durch Darmgas sowie einer erschwerten Bildgebung bei adipösen Patienten. Daher werden Geschwindigkeitsmessungen mittels Doppleranalyse zur Quantifizierung von Nierenarterienstenosen eingesetzt.

Wenn Ultraschall bei den Nierenarterien eingesetzt wurde, erfolgte die Klassifizierung einer Stenose nach denselben Kriterien wie an den Aa. carotes.

### **2.7.3.3 Sonographie der Beinarterien**

Die Ultraschalluntersuchung ist ein angesehenes Verfahren bei der Detektion von Gefäßpathologien in der Beinregion. Leider existiert für die Quantifikation der Stenosen der Beinarterien kein Konsens und es koexistieren eine Reihe von verschiedenen Ansätzen zur Stenoseklassifikation. In unserer Studie wurde die Stenoseklassifikation der Aa. carotes für einen Einsatz an den Beingefäßen adaptiert.

### **2.7.3.4 Technische Anforderungen an die Sonographie als Referenzstandard**

Durchgeführt werden die Untersuchungen von einem erfahrenen Radiologen, der mindestens drei Jahre Erfahrung im Gebiet des Gefäßultraschalls besitzt. Eingesetzt

werden moderne Ultraschallsysteme mit der Möglichkeit, Duplex-Sonographie, Graustufen- und Farbdoppler mit gepulster winkeladjustierter Dopplertechnologie für Spektralanalyse mit 5-13 MHz Linearschallköpfen. Untersuchungen werden in transversaler und sagittaler Untersuchungsebene durchgeführt. Der maximale Einfallswinkel von 60° darf während der Studienuntersuchungen nicht überschritten werden. Bei Detektion einer Stenose wird die Lokalisation der Gefäßpathologie digital dokumentiert. Darstellung von Landmarken und deren Abstand zu Gefäßstenosen erlauben eine genaue Lokalisation der Pathologie.

## 2.8 Lesion tracking (Läsions-Lokalisation)

Eine Gefäßkarte von jedem Studienteilnehmer und jeder Modalität (First-Pass MRA alleine, kombinierte First-Pass und Steady-State MRA sowie verfügbarer Referenzstandard DSA, CTA oder FKDS) wurde angefertigt.

Jede detektierte Gefäßläsion wurde von den auswertenden Radiologen im Konsensus in die jeweilige Gefäßkarte eingetragen. Anschließend wurde von einem unabhängigen, verblindeten Radiologen beurteilt, ob es sich bei den eingezeichneten Läsionen in den korrespondierenden Gefäßkarten um dieselbe Gefäßpathologie handelt. Wurde dieselbe Gefäßläsion detektiert, so wurde die Gefäßpathologie in die Analyse als „richtig“ miteingeschlossen. Wenn zwei Gefäßläsionen als nicht dieselbe klassifiziert wurden, so wurden sie für die Zählung als „falsch“ eingestuft.

## 2.9 Evaluation der MR Angiographie

### 2.9.1 Quantitative Evaluation

Für die quantitative Evaluation der MRA wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zum einen wurde die Gadofosveset Trisodium kontrastmittelgestützte MRA im Vergleich zum Referenzstandard beurteilt, sowie die Gadofosveset Trisodium gestützte First-Pass MRA im Vergleich mit der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA (Kapitel 2.9.1.1). Zum anderen wurden zwei verschiedene Kontrastmittel in der First-Pass MRA miteinander verglichen: Die Gadofosveset Trisodium gestützte First-Pass MRA und die Gadopentetat Dimeglumin gestützte First-Pass MRA (Kapitel 2.9.1.2).

#### *2.9.1.1 Quantitative Evaluation der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass und Steady-State MRA*

In allen verfügbaren Gefäßsegmenten wurde evaluiert, ob eine Gefäßstenose vorlag. Wurde eine Stenose in einem Gefäßsegment detektiert, wurde diese als Hauptstenose des entsprechenden Segmentes klassifiziert. Wurde in einem Gefäßsegment mehr als eine Stenose detektiert, so wurde die höchstgradige Stenose dieses Segmentes als Hauptstenose des Segmentes definiert.

Für die Quantifikation der Hauptstenose in jedem verfügbaren Gefäßsegment wurden alle Bilddatensätze auf eine Postprocessing Workstation (Leonardo, Siemens Medical Solutions) übertragen. Für die quantitative Analyse der Bilddaten wurden die Original-Rohdaten, MIP und MPR verwendet.

Eine Stenose wurde definiert als die stärkste luminale Einengung des Gefäßdurchmessers. Der Grad der Stenose wurde unabhängig von zwei erfahrenen Radiologen (mindestens 5 Jahre Erfahrung in kardiovaskulärer MRT) gemessen. Dazu wurden Dünnschicht-Bilder (1mm Schichtdicke), gekrümmte („curved“) MPR-Bildserien, d.h. multiplanare Rekonstruktionen, deren Rekonstruktionsebene sich am jeweiligen Gefäßverlauf orientiert, und axiale Bildserien orthogonal zur Gefäßebene verwendet. Die Auswerter waren gegenüber jeglichen Patientendaten und Referenzstandard-Ergebnissen verblindet. Alle Messungen erfolgten durchgängig durch beide Auswerter, die hinlänglich im Umgang mit der Auswertungssoftware geschult sind. Alle Messungen der beiden Auswerter wurden gemittelt.

Um einen klinischen Arbeitsablauf zu simulieren, wurde die Evaluation der First-Pass MRA als erster Schritt der Auswertung vorgenommen. Nach Beenden der jeweiligen Evaluation wurde der First-Pass MRA-Datensatz geschlossen. Während des zweiten

Teils der Auswertung wurden die kombinierten First-Pass und Steady-State Bilder präsentiert. Die Auswerter wurden instruiert, die Gefäßpathologien in den First-Pass Bildern zu identifizieren, um sie anschließend in den Steady-State Bildern zu quantifizieren, falls eine ausreichende Bildqualität erreicht wurde. Die Vorbereitung aller Bilddatensätze erfolgte durch eine nicht in die Studie involvierte medizinisch-technisch-radiologische Assistentin (MTRA).

Die Berechnung der Stenose erfolgte gemäß den Kriterien des „European Carotid Surgery Trial“ (ECST). Dabei wurde der Stenosegrad anhand folgender Formel berechnet:

$$1 - a/b \quad (2)$$

Dabei ist a der verbleibende minimale Durchmesser des stenosierten Gefäßes und b der normale Gefäßdurchmesser am Ort der Gefäßläsion [75]. Die quantitativen Messungen und die Lokalisation wurden dokumentiert, um das beschriebene „Lesion tracking“ zu ermöglichen.

Die Stenosequantifikation wurde mit einem Fünf-Punkte-Score beurteilt. Diese Einteilung ist in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9: Stenose-Score MRA und Referenzstandard	
Stenose Score	Stenose (in Prozent)
(1)	0 – 50%
(2)	>50 – 70%
(3)	>70 – 99%
(4)	100% Verschuß
(5)	Aneurysma

Gefäßsegmente, die von den Auswertern der MRA als nicht-diagnostisch eingestuft wurden aufgrund eines verpassten Bolus-Timings, einer inadäquaten Kontrastierung oder starker Artefakte, wurden in die Bilddatenanalyse miteingeschlossen. Für die Evaluation des diagnostischen Wertes wurde das jeweilige Gefäßsegment als „Nicht-Übereinstimmung“ klassifiziert.

#### 2.9.1.1.1 Primäre Analysen

Anschließend wurde die diagnostische Genauigkeit der First-Pass MRA sowie die diagnostische Genauigkeit der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA berechnet. Dafür wurde die diagnostische Genauigkeit als Primärvariable definiert.



Für die Primärvariable wurde zuerst die Nicht-Unterlegenheit/Unterlegenheit und anschließend die Überlegenheit/Nicht-Überlegenheit der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA gegenüber der alleinigen First-Pass MRA getestet.

#### 2.9.1.1.2 Sekundäre Analysen

Die Sekundäranalyse basiert auf einer dichotomisierten Auswertung des Stenosegrades anhand eines Score-Systems für die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA und die First-Pass MRA alleine mit Bezug zum Referenzstandard. Scores 2, 3, 4 und 5 werden als „erkrankt“ gewertet, Score-Wert 1 wird als „nicht-erkrankt“ gewertet. Vierfelder-Tafeln für die alleinige First-Pass MRA und die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA wurden erstellt.

Genauigkeiten, Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte für das binäre Ergebnis „erkrankt“ / „nicht erkrankt“ wurden berechnet.

Für die Evaluation der Sensitivität und der Spezifität wurde nach den in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargelegten Fluss-Diagrammen verfahren.

Zusätzlich wurde die direkte Korrelation der First-Pass MRA alleine mit dem Referenzstandard sowie der kombinierten First-Pass MRA und Steady-State MRA mit dem Referenzstandard mit Hilfe eines Korrelationskoeffizienten  $r$  berechnet. Für diese Analyse wurden die Gefäßscores (1 – 5) der jeweiligen Modalität pro Segment korreliert. Ausgeschlossen wurden alle Segmente, bei der mindestens eine Modalität (d.h. First-Pass MRA alleine, kombinierte First-Pass MRA und Steady-State MRA, oder Referenzstandard) als nicht-diagnostisch eingestuft wurde.

Abbildung 5: Bei Score 2,3,4 und 5 (Stenose bzw. Aneurysma) im Referenzstandard und einem nicht zu evaluierenden Bild in der MRA wird für die Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnung das entsprechende Gefäßsegment als „falsch-negativ“ klassifiziert. (Abkürzungen: FP MRA: First-Pass MR Angiographie alleine; kom FP-StSt: kombinierte First-Pass und Steady-State MR Angiographie)

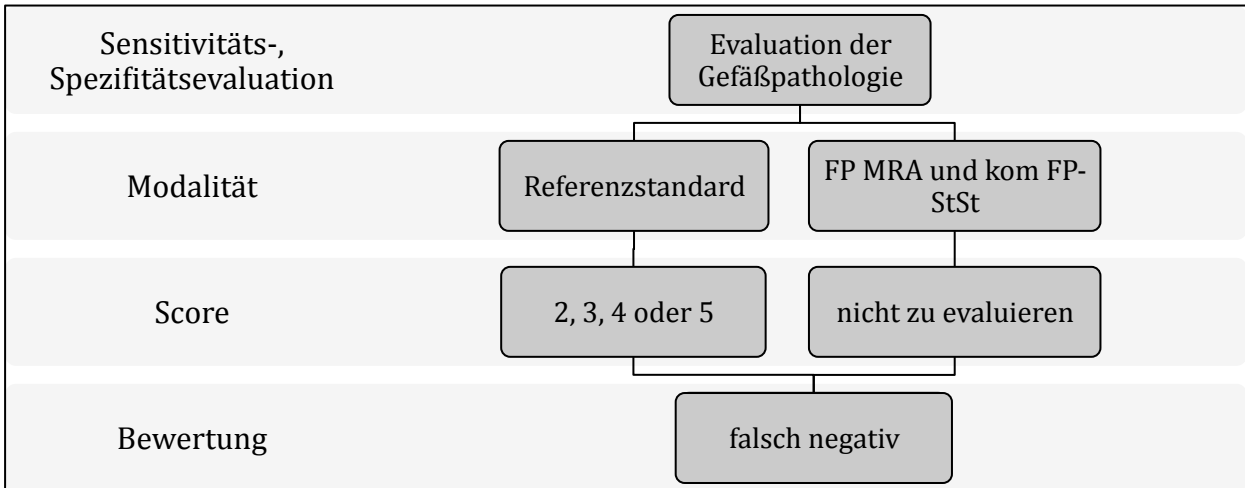
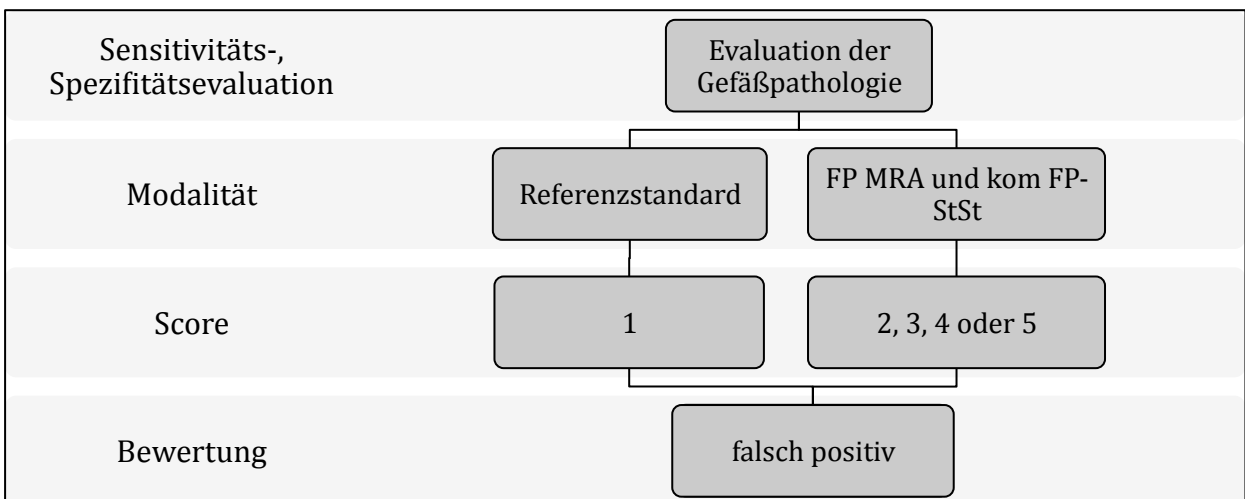


Abbildung 6: Wird eine Läsion in der MRA als Stenose/Aneurysma (2, 3, 4 oder 5) quantifiziert, und wird dieselbe Läsion im Referenzstandard jedoch nicht als Stenose (1) identifiziert, so wird das Gefäßsegment in der Sensitivitäts- und Spezifitätsevaluation als „falsch positiv“ eingestuft (Abkürzungen: FP MRA: First-Pass MR Angiographie alleine; kom FP-StSt: kombinierte First-Pass und Steady-State MR Angiographie)



### 2.9.1.2 Quantitative Evaluation der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass MRA mit gadovosfeset Trisodium versus gadopentetate dimeglumine gestützter MRA

Für eine zusätzliche quantitative Evaluation der First-Pass MRA wurde eine Subpopulation aus 20 Patienten randomisiert ausgewählt und mit einer Patientengruppe, ebenfalls bestehend aus 20 Patienten, verglichen, die das extrazelluläre Kontrastmittel Gadopentetat Dimeglumin (Magnevist®, Bayer Schering AG, Berlin, Deutschland) erhalten haben, insgesamt 25 Männer und 15 Frauen, mittleres Alter  $58 \pm 15$  Jahre. Für die Patientengruppe, die Gadopentetat Dimeglumin erhalten hat, galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie insgesamt die

gleichen Studienbedingungen wie für die Studienteilnehmer, die Gadofosveset Trisodium erhalten haben.

Die eingesetzten MRA Imaging Parameter bei beiden Kontrastmitteln sind identisch mit den im Kapitel First-Pass Messungen (2.2.1.1) beschriebenen. Bei der Subgruppe mit Gadofosveset Trisodium wurden einzig die First-Pass-Daten für die Analyse herangezogen.

Ebenso ist das Injektionsprotokoll für die Gadofosveset Trisodium Subgruppe identisch mit dem im Kapitel 2.3 beschriebenen Injektionsprotokoll. Für die Patientengruppe, bei der Gadopentetat Dimeglumin appliziert wurde, wird eine Standarddosis von 32 ml (30 ml + 2 ml Testbolus) Gadopentetat Dimeglumin appliziert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von >90 kg oder <60 kg wurde eine Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht appliziert. Die Standarddosis wurde verwendet, um das Untersuchungsprotokoll zu vereinfachen und korrespondiert mit einer Dosis von 0,18 – 0,27 mmol/kg Körpergewicht.

Für jede Gefäßregion wurde die Signalintensität von zwei Arterien durch Platzierung einer „Region-Of-Interest“ (ROI) in unsubtrahierten Postkontrast-Serien gemessen. Die evaluierten Gefäße wurden in Gefäßregionen und -segmente eingeteilt und sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Einteilung der untersuchten Gefäßregionen und -segmente für die Berechnung der relativen Kontrastwerte

Gefäßregion	Gefäßsegment	Anatomische Lokalisation
<b>I</b>	Ia	Aortenbogen
	Ib	Rechte A. carotis interna
<b>II</b>	IIa	Infrarenale abdominelle Aorta
	IIb	Proximale rechte A. renalis
<b>III</b>	IIIa	Rechte A. femoralis communis
	IIIb	Distale rechte A. femoralis superficialis
<b>IV</b>	IVa	Rechte A. poplitea
	IVb	Distale A.tibialis anterior

Wenn eine signifikante Gefäßpathologie unter- oder oberhalb der zu beurteilenden Gefäßregion auftrat, wurde die Signalintensität in dem kollateralen Gefäß gemessen. Die Größe der ROI wurde an den maximalen Gefäßdurchmesser angepasst. Zusätzlich wurden SI-Messungen in der Skelettmuskulatur vorgenommen, die sich in anatomischer Nähe zu der untersuchten Gefäßregion befanden (I: rechter M.trapezius, II: rechter M. psoas, III: rechter M. rectus femoris, IV: rechter M.gastrogemicus).

Die ROI wurde in der Skelettmuskulatur in die gleiche Schicht platziert, die auch für die Signalintensitätsmessung des jeweiligen Gefäßsegments verwendet wurde, um den Inhomogenitätseffekt der Spulen-Sensitivitäts-Profile zu minimieren, der unausweichlich bei dem Einsatz von parallelen Bildgebungstechniken und Oberflächen-Spulen auftritt.

Die Signalintensitätsmessungen dienen dazu, den relativen Kontrast (RK) für jedes Gefäßsegment in allen Regionen mit Hilfe von Formel (3) zu berechnen:

$$RK = [SI_{\text{Gefäß}} - SI_{\text{Muskel}}] / [SI_{\text{Gefäß}} + SI_{\text{Muskel}}] \quad (3)$$

Dabei ist RK der relative Kontrast,  $SI_{\text{Gefäß}}$  die gemessene Signalintensität innerhalb des Gefäßlumens, sowie  $SI_{\text{Muskel}}$  die gemessene Signalintensität im Muskel.

### 2.9.2 Qualitative Evaluation

Für die qualitative Auswertung wurden zum einen die Bildqualität der First-Pass MRA (2.9.2.1) und der Steady-State MRA aller Studienpatienten bewertet (2.9.2.2). Zum anderen wurde eine qualitative Auswertung für die oben beschriebene Subpopulation vorgenommen. Bei letzterem Ansatz wurde die Qualität der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass MRA und der Gadopentetat Dimeglumin gestützten First-Pass MRA verglichen (2.9.2.3).

Die qualitative Evaluation der First-Pass und kombinierten First-Pass und Steady-State MR Angiographien wurde anhand der Roh-Datensätze durchgeführt.

#### 2.9.2.1 Qualitative Evaluation der First-Pass MRA

Für die First-Pass MRA wurden die Bilddaten der Gefäßregionen durch einen erfahrenen Radiologen (mindestens fünf Jahre Erfahrung in kardiovaskulärer Radiologie) ausgewertet. Die Bilddaten der First-Pass MRA wurden auf den arteriellen Kontrast und die venöse Überlagerung bewertet und anschließend die Gesamtbildqualität bestimmt.

Der arterielle Kontrast der First-Pass MRA wurde anhand einer Vier-Punkte-, die venöse Überlagerung anhand einer Drei-Punkte-Skala ermittelt. Aus den Scores für arteriellen Kontrast und venöse Überlagerung wurde folglich die Gesamtbildqualität anhand einer Fünf-Punkte-Skala unter Einbeziehung möglicher Bildartefakte abgeleitet.

Die Bildqualität in First-Pass und Steady-State MRA wurde nicht für jedes der 26 Gefäßsegmente pro Patient analysiert, sondern bezogen auf die - je nach Körpergröße des Patienten - vier oder fünf Untersuchungsregionen (I-V). Diese Unterteilung wurde gewählt, weil die Akquisition sowohl der First-Pass MRA als auch der Steady-State MRA-Bilder in 4 bzw. 5 Datenblocks erfolgte. Es handelt sich somit um eine technische

Evaluation, in der die Machbarkeit der Methode analysiert wurde. Eine Übersicht der Einteilung ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Die Gesamtbildqualität der First-Pass MRA wird anhand der Parameter „arterieller Kontrast“ „venöse Überlagerung“ und „Artefakte“ ermittelt.				
Nummer	Arterieller Kontrast First-Pass MRA	Gefäßsignalintensität [SI]		
(1)	Exzellent	Optimal		
(2)	Gut	Diagnostisch suffizient		
(3)	Moderat	Leicht vermindert, schränkt u.U. die diagnostische Beurteilbarkeit ein		
(4)	Schlecht	Insuffizient, Gefäß ist nicht komplett zu identifizieren, Bild nicht diagnostisch verwertbar		
Venöse Überlagerung FP MRA		Charakteristik		
(1)	Keine	Keine venösen Überlagerungen vorhanden		
(2)	Leicht	Venöse Überlagerungen vorhanden, jedoch keine Einschränkung der diagnostischen Beurteilbarkeit		
(3)	Stark	Extensive venöse Überlagerung, die die diagnostische Beurteilbarkeit einschränkt		
Gesamtbildqualität FP MRA		Kontrast	Ven. Überlag.	Artefakte
(1)	Exzellent	Exzellent/Gut	Kein	Keine diagnostisch einschränkenden
(2)	Gut	Mindestens Gut	Höchstens Leicht	Keine diagnostisch einschränkenden
(3)	Moderat	Mind. Moderat	Mild	Keine diagnostisch einschränkenden
(4)	Schlecht	Schlecht	Stark	Diagnostisch einschränkend
(5)	Nicht-diagnostisch	Gefäßbeurteilung unmöglich	Gefäßbeurteilung unmöglich	Gefäßbeurteilung unmöglich

Bei schlechter und nicht-diagnostischer Gesamtbildqualität wurden sieben zusätzliche Attribute bestimmt, die in Tabelle 12 dargestellt sind. Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 12: Bei schlechter und nicht-diagnostischer Bildqualität in der First-Pass MRA wurden folgende Attribute bestimmt

Nummer	Attribut
(1)	Verpasstes Bolus-Timing
(2)	Bewegungsartefakte
(3)	Atemartefakte
(4)	Technische Probleme
(5)	Venöse Überlagerung
(6)	Metallartefakte
(7)	Andere Gründe

### 2.9.2.2 Qualitative Auswertung der Steady-State MRA

Für die qualitative Evaluation des Steady-State Datensatzes wurden die vier bzw. fünf Gefäßetagen auf die Bildqualität untersucht. Dazu wurde der arterielle Kontrast und die venöse Überlagerung in die Bewertung der Gesamtbildqualität miteingeschlossen. Die Auswertung beinhaltete die Option des Postprocessing in Form von Multiplanaren Reformationen (MPR) und Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP). Aufgrund der umfangreichen Datensätze mit einer sehr großen Anzahl axialer Schichten wurden die Steady-State MRA Bilder direkt mit einer 3D-Postprocessing Software ausgewertet. Aus diesem Grund wurde ein weniger komplexer 2-Punkte-Score verwendet. (Tabelle 13). Wenn die Qualität als „nicht suffizient“ eingestuft wurde, wurden vier mögliche Zusatzparameter bestimmt. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich (Tabelle 14). Zusätzlich wurde die Zeitverzögerung („time delay“) erfasst, die vom Startpunkt der Messung in jedem Level bis zum Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion auftrat.

Tabelle 13: Die Bildqualität der Steady-State MRA, der „arterieller Kontrast“ und die „venöse Überlagerung“ wurden mittels eines Zwei-Stufen-Scores evaluiert

Nummer	Gesamtbildqualität	Arterieller Kontrast	Venöse Überlagerung
(1)	Suffizient	Suffizient	Führt zu keiner diagnostischen Auswertungsbehinderung
(2)	Nicht suffizient	Nicht suffizient	Führt zu einer diagnostischen Auswertungsbehinderung

Tabelle 14: Zusätzliche Attribute, die bei „nicht-suffizienter“ Bildqualität der Steady-State MRA bestimmt wurden

Nummer	Attribut
(1)	Geringes Kontrast-Niveau
(2)	Bewegungsartefakte
(3)	Technische Probleme
(4)	Patientenbezogene Probleme

### 2.9.2.3 Qualitative Evaluation der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass MRA und der Gadopentetat Dimeglumin gestützten First-Pass MRA

Es wurde eine separate qualitative Analyse der First-Pass MRA durchgeführt, um einen direkten Vergleich des intravasalen Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium und des extrazellulären Kontrastmittels Gadopentetat Dimeglumin zu ermöglichen. Dazu wurde dieselbe Subpopulation (20 Patienten erhielten eine Gadofosveset Trisodium gestützte MRA, 20 Patienten eine Gadopentetat Dimeglumin gestützte MRA) untersucht, die im Kapitel 0 beschrieben wurde.

Die qualitative Auswertung der First-Pass MRA der beiden untersuchten Kontrastmittelgruppen wurde an unsubtrahierten Einzelschichten vorgenommen. Die Analyse der Bilddatensätze der vier Gefäßregionen (Tabelle 10) wurde von zwei Radiologen durchgeführt. Beide auswertenden Radiologen waren gegenüber dem jeweilig verwendeten Kontrastmittel verblindet. Die Analyse umfasste die in Tabelle 15 dargestellten drei Parameter.

Tabelle 15: Beim qualitativen Vergleich der Gadofosveset Trisodium und gadopentetate gestützten First-Pass MRA wurden der arterielle Kontrast, die venöse Überlagerung, sowie die Gesamtbildqualität beurteilt.

	<b>Arterieller Kontrast</b>	<b>Venöse Überlagerung</b>	<b>Gesamtbildqualität</b>
<b>(1)</b>	Exzellent	Nicht interpretierbar	Nicht interpretierbar
<b>(2)</b>	Gut	Substanzielle venöse Überlagerung mit limitierter Interpretierbarkeit	Schlecht
<b>(3)</b>	Moderat	Moderate venöse Überlagerung	Moderat
<b>(4)</b>	Schlecht, bedingt interpretierbar	Leichte venöse Überlagerung	Gut
<b>(5)</b>	Nicht interpretierbar	Keine venöse Überlagerung	Exzellent

#### **2.9.2.4 Zusätzliche Läsionen, die durch den GK-MRA -Ansatz erfasst werden**

Die während der MRA-Untersuchung erfassten Gefäßläsionen wurden unterteilt in die Primärläsion, die zum Einschluss des Patienten in die Studie führte, sowie zusätzlich detektierte Läsionen. Weiterhin wurde unterschieden, ob sich diese zusätzlichen Läsionen im Segment der Primärläsion befanden oder in einem anderen Segment erfasst wurden. Alle zusätzlich detektierten Läsionen wurden beschrieben – auf Grundlage aller zur Verfügung stehenden klinischen Informationen vor der Studien-MRA-Untersuchung sowie auf Grundlage der durchgeführten MRA-Untersuchung. Die zusätzlich detektierten Läsionen wurden von einem Panel aus einem erfahrenen Radiologen und einem Gefäßchirurgen evaluiert.



## 2.10 Einfluss der GK-MRA auf die therapeutische Strategie

Ein interdisziplinäres Team, das sich aus einem Gefäßchirurgen und einem erfahrenen Radiologen (mindestens fünf Jahre Erfahrung in der Gefäßradiologie) zusammensetzte, bewertete im Konsensus die therapeutische Strategie und die Änderung im Patienten-Management nach Durchführung der GK-MRA. Ebenfalls bewertet wurden die Ergebnisse der Referenzstandard-Untersuchungen.

Wurde eine Änderung der therapeutischen Strategie beschlossen, so wurde dies tabellarisch protokolliert.

## 2.11 Statistische Analyse

Die Primärvariable ist die Genauigkeit (Übereinstimmung/Nicht-Übereinstimmung), die für die Quantifikation der arteriellen Stenosen in der First-Pass und in kombinierter First-Pass und Steady-State MRA im Vergleich zum Referenzstandard erreicht wird. Arterielle Stenosen werden anhand einer Fünf-Punkte-Skala im Referenzstandard und in der MRA quantifiziert (Tabelle 9). Die Genauigkeit wird definiert als die Übereinstimmung/Nichtübereinstimmung des Tests mit dem Referenzstandard auf der Fünf-Punkte-Skala. Die Korrelation der bis zu 26 Segmente jedes Patienten wurde zugrunde gelegt, um das 95%-Konfidenzintervall zu berechnen. Hierzu wurde der modifizierte  $\chi^2$ -Test verwendet [76].

Die statistische Analyse des primären Endpunktes basiert auf dem Einsatz eines zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls für den Unterschied in Genauigkeiten (dies wird berechnet durch Subtraktion der Genauigkeit der First-Pass MRA und der Steady-State MRA). Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls über der der Nicht-Inferioritätsgrenze Delta von -15% war.

Als zweiter Endpunkt wurden Sensitivität, Spezifität und die positiv prädiktiven Werte und negativ prädiktiven Werte für die Detektion der erkrankten Gefäßsegmente für alle Segmente berechnet, für die ein Referenzstandard vorlag. Für die Evaluation dieses Endpunktes wurden Gefäßsegmente mit den Scores 2, 3, 4, oder 5 als erkrankt klassifiziert und Gefäßsegmente mit dem Score 1 als nicht erkrankt. Eine direkte Korrelation zwischen FP-MRA und kombinierter FP-MRA und Steady-State-MRA und Referenzstandard wurde mit Hilfe des Spearman Koeffizienten ( $r$ ) berechnet. Dazu wurden die Gefäßscores (1 bis 5) der untersuchten Modalitäten direkt miteinander korreliert.

Deskriptive Statistiken wurden berechnet für die Sekundärvariablen, z.B. Bildqualität, zusätzlich detektierte Läsionen durch den GK-MRA-Ansatz sowie die Änderung der therapeutischen Strategie.

Für die quantitative Evaluation der Studiensubpopulation wurden relative Kontrastwerte für jedes Gefäß berechnet. Die Unterschiede zwischen den relativen Kontrastwerten für die zwei eingesetzten Kontrastmittel wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben auf Signifikanz getestet. Mittelwerte für alle Gefäßregionen wurden berechnet.

Für die qualitative Evaluation der Subpopulation wurde die statistische Signifikanz für alle 3 Auswertungskriterien in jeder Gefäßregion für die 2 verschiedenen

Patientengruppen der Subpopulation mit dem Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben geprüft. Mittelwerte für die 3 Kriterien in den 4 Gefäßregionen wurden berechnet. Ein P-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software SAS Version 8,2 (SAS institute, Cary, NC) und R (R Development Core Team 2006) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

### 3.1 Population

Es wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen, 36 Männer und 14 Frauen. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 60,0 Jahre (Standardabweichung 11; Minimum 39, Maximum 79).

Die 50 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen einen mittleren kardiovaskulären Risikofaktor von 2,8 (Spanne 0 – 5) auf. 29 von 50 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie übergewichtig (darunter 10 Patienten mit Adipositas mit einem BMI von >29). 29 von 50 Patienten waren zum Studienzeitpunkt aktive Raucher, 36 von 50 Patienten hatten eine bekannte Hypertriglyceridämie, 43 von 50 Patienten waren an arterieller Hypertension sowie 5 von 50 Patienten an einem manifesten Diabetes mellitus erkrankt.

Zusätzlich wurde bei sechs Patienten ein zurückliegendes cerebrales Ereignis in der Krankengeschichte dokumentiert. Eine bekannte chronische Niereninsuffizienz lag bei 7 von 50 Patienten vor. Es wurden 2 Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pavK) im Stadium 1 nach Fontaine, 5 Patienten im Stadium 2a, 20 Patienten im Stadium 2b, 2 Patienten im Stadium 3 sowie 3 Patienten im Stadium 4 in der Studie untersucht. Bei 18 Studienteilnehmern war zu Beginn der Untersuchung keine pavK bekannt.

In Abbildung 7 - Abbildung 9 werden vier repräsentative GK-MRA Untersuchungsergebnisse von vier Studienpatienten mit Referenzstandard dargestellt.

Abbildung 7: 51-jähriger männlicher Patient mit paVK im Stadium 2b. (A) Die gekrümmte (curved) MPR einer Gadofosveset Trisodium gestützten Steady-State MRA mit einer isotropenoxelgröße von 1,0 mm zeigte eine 60 prozentige, dornförmige Stenose der linken A. Iliaca communis (weisser Pfeil) (B) Die koronare MIP der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass MRA mit einer Auflösung von 1,6x1,0x1,5 mm wurde die Stenose in der linken A. Iliaca communis mit 40% quantifiziert (weisser Pfeil) (C) Eine axiale MPR der Gadofosveset Trisodium gestützten Steady-State MRA mit einer isotropen voxelgröße von 1,0 mm zeigte eine 60% Stenose (weisser Doppelpfeil) in der linken A. Iliaca communis. Zu beachten ist das Enhancement der Gefäßwand, was eine exakte Abgrenzung des normalen Gefäßdurchmessers ermöglicht (gestrichelte Linie). (D) Der eingesetzte Referenzstandard DSA zeigte eine 50-60% Stenose der linken A. Iliaca communis, die sich in die linke A. Iliaca interna erstreckt (schwarzer Pfeil).

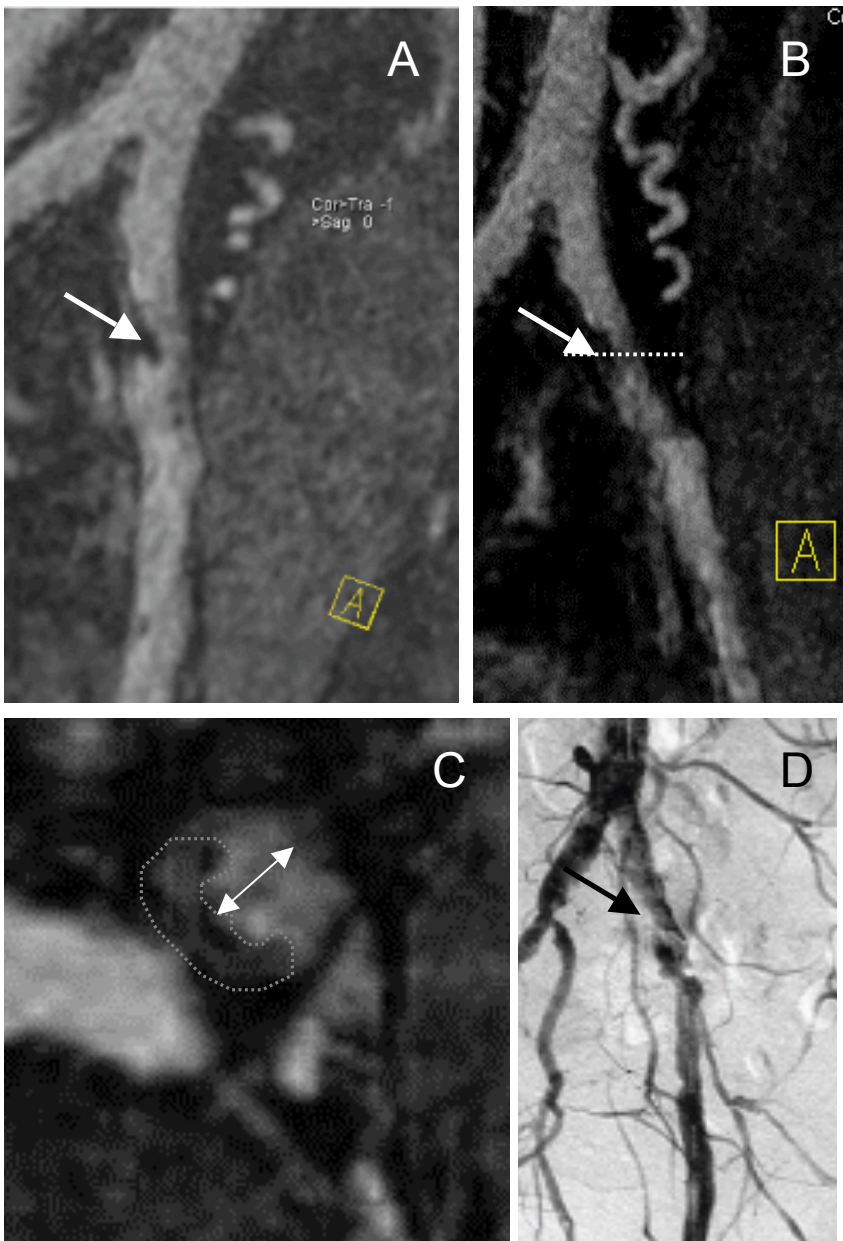


Abbildung 8: 50-jähriger Patient mit kombinierter Hyperlipidämie und erhöhtem Lipoprotein-A-Level. (A) FKDS zeigte eine moderate (70%) Stenose in der proximalen rechten A. carotis externa mit erhöhter systolischer Flussgeschwindigkeit von 182 cm/s. (B) Die Maximum-Intensity-Projektion (MIP) der Gadofosveset Trisodium-gestützten First-Pass-MRA mit einer Ortsauflösung von 1,6 x 1,0 x 1,5 mm zeigte eine Stenose <50% (Pfeil) (C) Die gekrümmte multiplanare Rekonstruktion (curved MPR) der Gadofosveset Trisodium-gestützten Steady-State-MRA mit einer isotropen Ortsauflösung von 1,0 mm zeigte eine 70% Stenose der rechten Arteria Carotis externa (Pfeil).

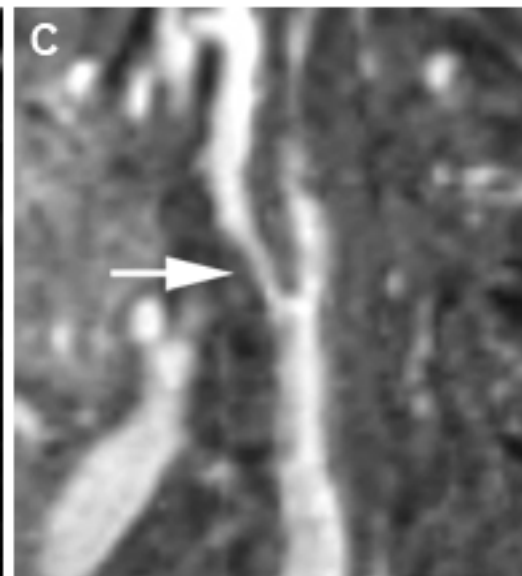
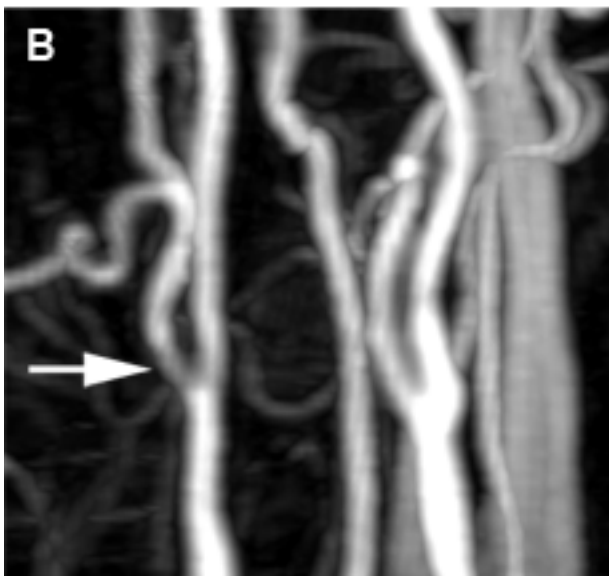
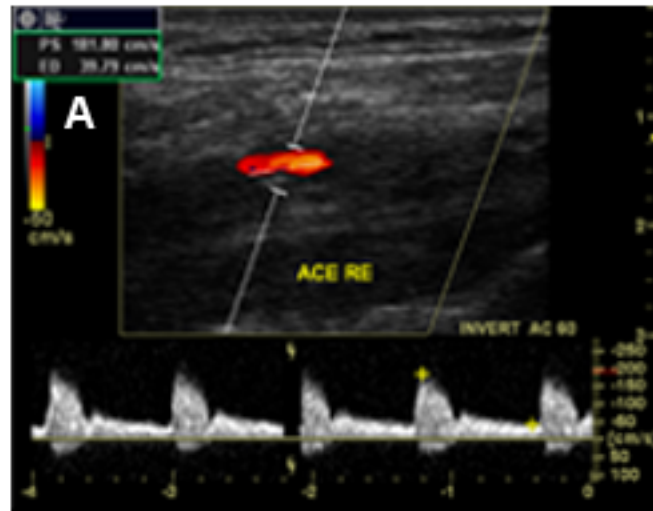
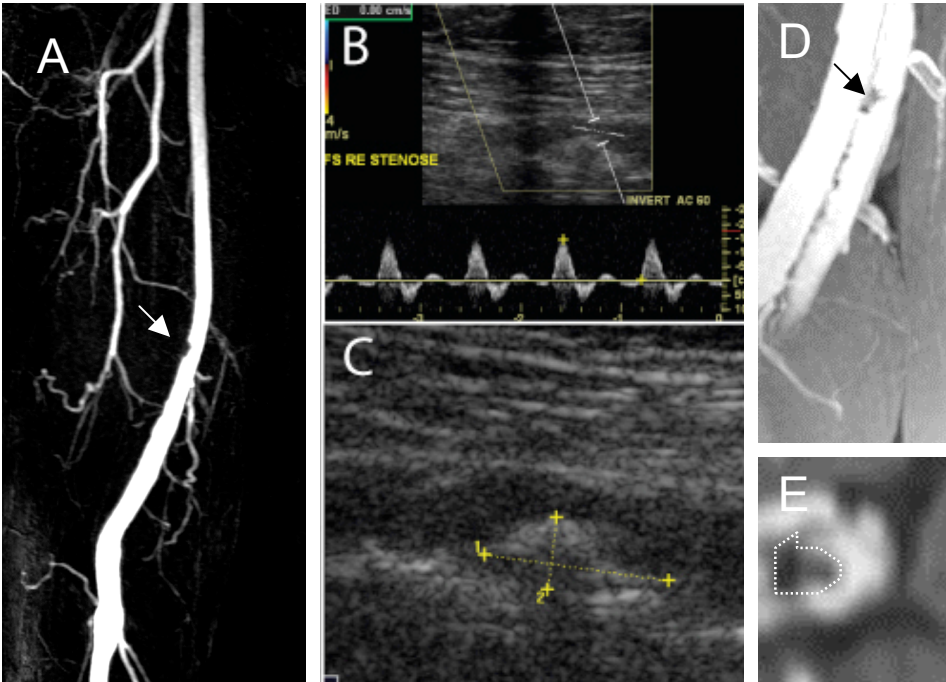


Abbildung 9: 60-jähriger männlicher Patient mit paVK im Stadium 2a. (A) Koronare MIP einer Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass MRA mit einer Auflösung von 1,6x1,0x1,5 mm in 1mm Schichtdicke rekonstruiert zeigte eine 55% Stenose im medialen Segment der rechten A. femoralis superficialis (weisser Pfeil). (B) FKDS zeigte eine leicht erhöhte systolische Flussgeschwindigkeit von 120 mm/s. (C) Graustufen-Ultraschall zeigte eine 60% Stenose (Referenzstandard) der rechten A. femoralis superficialis. (D) Koronare MPR der Gadofosveset Trisodium gestützten Steady-State MRA bei isotroper Voxelgröße von 1,0 mm zeigte eine genauere Darstellung des exzentrischen Plaques der A. femoralis superficialis (schwarzer Pfeil). (E) Axiale MPR einer Gadofosveset Trisodium gestützten Steady-State MRA in Höhe der Stenose zeigt einen exzentrischen Plaque (gestrichelte Linie).





### 3.2 Sicherheit

Das Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium wurde gut vertragen, es wurden im Verlauf der Studie keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet (Für alle Studienpatienten wurde der Nebenwirkungsscore 1 vergeben).

### 3.3 Referenzstandard

Ein Referenzstandard war in 531 Segmenten bei 49 von 50 Patienten verfügbar. Die durchschnittliche Anzahl an verfügbaren Segmenten pro Patient betrug 10,8 (SD 6,3, Minimum 1, Maximum 26 Segmente). Ein Patient wurde aus der Analyse ausgeschlossen, weil kein Referenzstandard verfügbar war.

Die DSA wurde in 121 Segmenten (22,8% der verfügbaren Referenzstandardsegmente) als Referenzstandard herangezogen, die CTA in 68 Segmenten (12,8%) und FKDS in 342 Segmenten (64,4%).

Die Auswertung der 531 Segmente im Referenzstandard ist in Tabelle 16 gezeigt. Am häufigsten wurde die supraaortale Gefäßregion (A. carotis und A. vertebralis) evaluiert (64 Segmente respektive 58 Segmente), gefolgt von den Becken-Beinarterien (A. iliaca, A. femoralis superficialis und A. femoralis profunda mit 56 Segmenten, 57 und 53 evaluierten Segmenten). Selten mit dem Referenzstandard evaluierte Segmente waren die thorakale Aorta (1 Segment), der Truncus coeliacus (8 Segmente) sowie die Arteria mesenterica superior (8 Segmente).

Der prozentual größte Anteil der evaluierten Segmente wies den Score 1 (0%-50% Stenose) auf. 74,4% aller evaluierten Segmente zeigten diesen Score. An zweiter Stelle folgt Score 4 (100% Stenose) mit 9,8%, gefolgt von Score 2 (>50-70% Stenose; 5,5%) und Score 5 (Aneurysma; 3,4%).

Je nach Gefäßsegment war die prozentuale Verteilung der Scores 1 bis 5 unterschiedlich. Die Segmente der Arteria vertebralis, Aorta thoracalis, des Truncus coeliacus und der A. femoralis profunda wurden fast ausschließlich mit dem Score 1 bewertet (98,3% der im Segment A. vertebralis mit dem Referenzstandard ausgewerteten Segmente, 100%, 100%, 98,1%). In den Segmenten der A. carotis (65,6%), der A. subclavia (87,5%) der Aorta abdominalis (57,1%), der A. mesenterica superior (75%), der Nierenarterien (68,4%), der A. iliaca (69,7%), der A. femoralis superficialis (43,9%), der A. poplitea (72,7%), der A. tibialis anterior (81,0%), der A. tibialis posterior (71,3%) und der A. fibularis (71,4%) wurde der Score 1 am häufigsten vergeben. Allerdings wurden diese Gefäße häufiger mit den Scores 2 – 5 bewertet als die Segmente der A. vertebralis, Aorta thoracalis, des Truncus coeliacus und der A. femoralis profunda.

Am häufigsten wurden höchstgradige Stenosen (Score 3 und 4) im Segment der Arteria femoralis superficialis detektiert (42,11% der im Segment Arteria femoralis superficialis mit dem Referenzstandard detektierten Segmente). Es folgen das Segment Arteria

tibialis posterior (26,2%), das Segment Arteria poplitea (25%), Arteria fibularis (21,3%) und das Segment A. carotis (20,3%).

Aneurysmata (Score 5) wurden am häufigsten in dem Segment Aorta abdominalis detektiert.

Tabelle 16: Mit dem Referenzstandard evaluierte Gefäßsegmente

	Anzahl Segmente pro Patient	N=	Anzahl (n) Prozent (%) Score/Segment	Score 1 Stenose 0 – 50%	Score 2 Stenose >50 – 70%	Score 3 Stenose >70 – 99%	Score 4 Stenose 100%	Score 5 An- eurysma
A. carotis	2	64	N	42	9	8	5	0
			%	65,6	14,0	12,5	7,8	0,0
A. vertebralis	2	58	N	57	0	0	1	0
			%	98,3	0,0	0,0	1,7	0,0
A. subclavia	2	16	N	14	1	1	0,0	0
			%	87,5	6,3	6,3	0,0	0,0
Aorta thoracalis	1	2	N	1	0,0	0,0	0,0	0,0
			%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Aorta abdominalis	1	21	N	12	0	2	0	7
			%	57,1	0,0	9,5	0,0	33,3
Truncus coeliacus	1	8	N	8	0	0	0	0
			%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A. mes. sup.	1	8	N	6	1	0	0	1
			%	75,0	12,5	0,0	0,0	12,5
A. renalis	2	19	N	13	3	2	1	0
			%	68,4	15,8	10,5	5,3	0,0
A. iliaca	2	56	N	39	6	4	4	3
			%	69,7	10,7	7,1	7,1	5,4
A. femoralis superior	2	57	N	25	6	6	18	2
			%	43,9	10,5	10,5	31,6	3,5
A. femoralis profunda	2	53	N	52	0	0	0	1
			%	98,1	0,0	0,0	0,0	1,9
A. poplitea	2	44	N	32	0	4	7	1
			%	72,7	0,0	9,1	15,9	2,3
A. tibialis anterior	2	42	N	34	1	2	4	1
			%	81,0	2,4	4,8	9,5	2,4
A. tibialis posterior	2	42	N	30	0	6	5	1
			%	71,4	0,0	14,3	12,0	2,4
A. fibularis	2	42	N	30	2	2	7	1
			%	71,4	4,8	4,8	16,7	2,4
Summe	26	531	N	395	29	37	52	18
			%	74,4	5,5	7,0	9,8	3,4

(Abkürzungen: N: Anzahl; %: Prozent)

### 3.4 Quantitative Evaluation

#### 3.4.1 Quantitative Evaluation der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass und Steady-State MRA

##### 3.4.1.1 Primäranalyse

Bei der Auswertung des Konfidenzintervallansatzes betrug die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls 5,6% und damit über -15% und zeigte somit die Nicht-Unterlegenheit des kombinierten First-Pass und Steady-State in der MRA in der diagnostischen Genauigkeit (Tabelle 17).

Beim Test auf Überlegenheit/Nicht-Überlegenheit betrug die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls 5,6 % und war somit größer als 0%. Daraus folgt, dass die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit hat als die First-Pass MRA alleine.

Tabelle 17: Primärvariable: Diagnostische Genauigkeit

Modalität	Anzahl Patienten	Anzahl Segmente	Diagnostische Genauigkeit (%)	95% KI (%)
FP MRA	49	531	81,7	73,7 – 89,8
Kom FP-StSt MRA	49	531	94,1	92,4 – 97,1
Differenz (kom FP-StSt MRA und FP MRA)	49	531	13,0	5,6 – 20,4

(Abkürzungen: FP MRA: First-Pass MRA alleine; kom FP-StSt MRA: kombinierte First-Pass und Steady-State MRA)

##### 3.4.1.2 Sekundäre Analysen

Die Vierfeldertafeln für First-Pass MRA alleine sowie kombinierte First-Pass und Steady-State MRA zeigt Tabelle 18 und Tabelle 19.

Die Genauigkeit der First-Pass MRA-Untersuchungen alleine betrug 83.2% (95% KI 75.3 - 91.2), die Genauigkeit der kombinierten First-Pass MRA und Steady-State MRA-Untersuchung war mit 96.8% (95% KI 95.3 - 98.3) höher.

Die Sensitivität der First-Pass MR Angiographie Untersuchung alleine betrug 67.6% (95% KI 52.8 - 82.5), wohingegen die Sensitivität der kombinierten Steady-State MR Angiographie Untersuchung mit 93.4% (95% KI 89.8 - 97.0) größer war.

Die Spezifität war 88.6% (95% KI 81.9 - 95.4) für die First-Pass MR Angiographie Untersuchung sowie 98.0% (95% KI 96.3 - 99.6) für die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA-Untersuchung. Die Genauigkeiten, Sensitivitäten und Spezifitäten

und errechneten Differenzen sind in Tabelle 20 wiedergegeben. Die Sekundäranalyse mit dem binären Ergebnis („erkrankt“/„nicht erkrankt“) stützt die Ergebnisse der Primäranalyse, dass die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA einen höheren diagnostischen Wert hat als die First-Pass MRA alleine in Bezug auf Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität.

Die positiven und negativen prädiktiven Werte wurden mittels Vierfeldertafeln berechnet. Der positiv prädiktive Wert betrug 67,2% für die First-Pass MRA alleine und 94,1% für die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA. Der negativ prädiktive Wert betrug 88,8% respektive 97,2%.

Die Korrelationskoeffizienten  $r$  für First-Pass MRA gegenüber dem Referenzstandard sowie der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA gegenüber dem Referenzstandard sind in Tabelle 21 dargestellt. Die Korrelationen sind auf dem 0,01 Niveau zweiseitig signifikant.

Tabelle 18: Vierfeldertafel der First-Pass MRA versus Referenzstandard für alle Segmente, die mit dem Referenzstandard erfasst wurden

		Referenzstandard (Segmente)		Total
		Erkrankt	Nicht erkrankt	
FP MRA	Erkrankt	92	45	137
	Nicht erkrankt	44	350	394
	<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>395</b>	<b>531</b>

(Abkürzungen: FP MRA: First-Pass MRA alleine; kom FP-StSt MRA: kombinierte First-Pass und Steady-State MRA)

Tabelle 19: Vierfeldertafel der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA versus Referenzstandard für alle Segmente, die mit dem Referenzstandard erfasst wurden

		Referenzstandard (Segmente)		Total
		Erkrankt	Nicht erkrankt	
Kom FP-StSt MRA	Erkrankt	127	8	135
	Nicht erkrankt	9	387	396
	<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>395</b>	<b>531</b>

(Abkürzungen: kom FP-StSt MRA: kombinierte First-Pass und Steady-State MRA)

Tabelle 20: Sekundäranalyse: Genauigkeiten, Sensitivitäten, und Spezifitäten und Unterschiede für First-Pass MRA und kombinierten First-Pass und Steady-State MRA

Parameter	Patienten	Segmente	Modalität	Resultat (%)	95% KI (%)
<b>Genauigkeit</b>	49	531	FP MRA	83,2	75,3 – 91,2
			kom FP-StSt MRA	96,8	95,3 – 98,3
			Differenz (kom FP-StSt MRA und FP MRA)	13,6	5,5 – 21,6
<b>Sensitivität</b>	42	136	FP MRA	67,6	52,8 – 82,5
			kom FP-StSt MRA	93,4	89,8 – 97,0
			Differenz (kom FP-StSt MRA und FP MRA)	25,7	9, - 41,6
<b>Spezifität</b>	48	395	FP MRA	88,6	81,9 – 95,4
			kom FP-StSt MRA	98,0	96,3 – 99,6
			Differenz (kom FP-StSt MRA und FP MRA)	9,4	2,6 – 16,1

(Abkürzungen: FP MRA: First-Pass MRA alleine; kom FP-StSt MRA: kombinierte First-Pass und Steady-State MRA)

Tabelle 21: Der Spearman Koeffizient zeigt die Korrelation von First-Pass MRA, kombinierter First-Pass und Steady-State MRA und Referenzstandard pro Segment

Parameter	Patienten	Segmente	Modalität	Resultat r=	Signifikanz-level
<b>Korrelationskoeffizient r</b>	49	462	FP-MRA vs. SOR	0,91	0,01
<b>Korrelationskoeffizient r</b>	49	462	Kom FP-StSt MRA vs. SOR	0,98	0,01

(Abkürzungen: FP-MRA: First-Pass MRA alleine; kom FP-StSt MRA: Kombinierte First-Pass und Steady-State MRA; SOR: Referenzstandard)

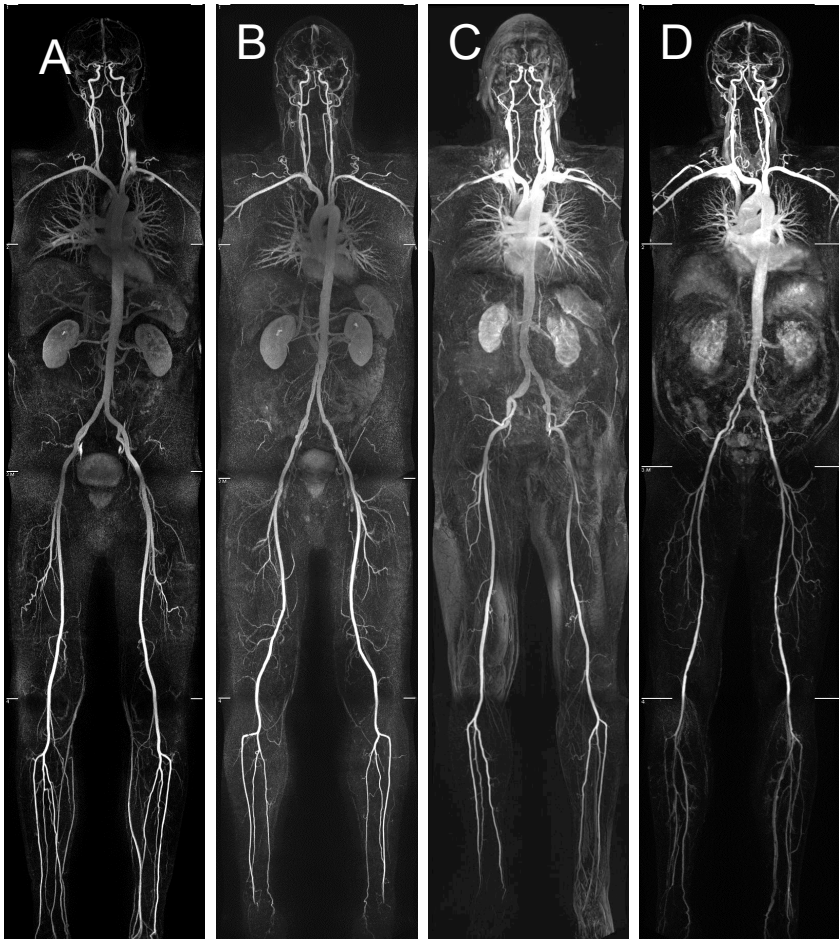
### 3.4.2 Quantitative Evaluation der First-Pass MRA: Vergleich von Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin

Die Gadofosveset Trisodium kontrastmittelverstärkte MRA zeigte höhere relative Kontrastwerte (RK) in der supraaortalen/thorakalen Region (I) im Vergleich zu Gadopentetat Dimeglumin ( $p < 0,05$ ). Zusätzlich wurden in der Gadofosveset Trisodium-Gruppe signifikant höhere RK-Werte in der abdominalen Aorta erreicht ( $p < 0,05$ ). Die berechneten mittleren RK-Werte für die rechte Nierenarterie waren ebenfalls höher für die Gadofosveset Trisodium-Gruppe, allerdings war die Differenz nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Gadofosveset Trisodium Gruppe zeigte signifikant geringere RK-Werte in zwei Gefäßen der Region III und IV (A. femoralis communis und A. poplitea) ( $p < 0,05$ ), während die Unterschiede zwischen beiden Kontrastmitteln in den anderen zwei Gefäßen der respektiven Regionen (A. femoralis superficialis und A. tibialis anterior) nicht signifikant waren ( $p > 0,05$ ). Die mittleren RK-Werte, die Standardabweichungen und die Signifikanz-Level sind in Tabelle 22 dargestellt. Abbildung 10 zeigt repräsentative MIP-Rekonstruktionen mit Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin.

Tabelle 22: Quantitative Evaluation der First-Pass MRA mit dem extrazellulären Kontrastmittel Gadopentetat Dimeglumin und dem intravasalen Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium. Dargestellt sind die relativen Kontrastwerte (RK), die Standardabweichung (in Klammern) sowie die Signifikanz (mittels Mann-Whitney-U-Test)

Gefäßregion	Gadopentetat Dimeglumin	Gadofosveset Trisodium	Signifikanz
Ia	0,66 (0,10)	0,73 (0,09)	p=0,005
Ib	0,76 (0,10)	0,81 (0,04)	p=0,040
IIa	0,67 (0,08)	0,74 (0,07)	p=0,009
Iib	0,68 (0,09)	0,73 (0,06)	p=0,081
IIIa	0,76 (0,05)	0,74 (0,07)	p=0,001
IIIb	0,82 (0,05)	0,73 (0,06)	p=0,056
IVa	0,70 (0,11)	0,60 (0,10)	p=0,010
IVb	0,64 (0,11)	0,60 (0,08)	p=0,114

Abbildung 10: Koronare zusammengesetzte (composed) MIP-Rekonstruktionen von First-Pass GK-MRA nach einer Einzelinjektion von 30 ml Gadopentetat Dimeglumin (A) – (C) und von 10 ml Gadofosveset Trisodium (D). Bild (D) zeigt höhere arterielle Kontrastwerte in der supraaortalen/thorakalen Region als Bilder (A) – (C).





### 3.5 Zeitliche Verzögerung beim Start der Datenakquisition beim Testbolus-Vorgang

Wie im Kapitel Untersuchungsablauf beschrieben, wurde für ein optimales Bolus-Timing ein Testbolus appliziert und die individuelle Kreislaufzeit (Start Testbolus-Injektion bis zum Start der Bildakquisition) für jeden Studienteilnehmer berechnet.

Die Gesamtzeit („in-room-Zeit“) der GK-MRA betrug im Mittel 60 Minuten (SD 11 Minuten).

Nach Testbolusinjektion betrug die mittlere Kreislaufzeit 29,4 Sekunden (Standardabweichung 4,2 Sekunden; Minimum 24 Sekunden; Maximum 32 Sekunden).

Nach Akquisition der First-Pass MRA-Bilder in nativen und kontrastmittelgestützten Phasen erfolgte die Steady-State Bildgebung in den 5 beschriebenen Untersuchungsetagen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Zeitliche Verzögerung bei der Akquisition von Steady-State Bilddatensätzen

	<b>Level 1 (min)</b>	<b>Level 2 (min)</b>	<b>Level 3 (min)</b>	<b>Level 4 (min)</b>	<b>Level 5 (min)</b>
<b>Mittelwert</b>	10,4	13,2	16,6	20,7	25,3
<b>SD</b>	5,7	3,8	2,1	1,9	1,8
<b>Minimum</b>	2	5	10	15	23
<b>Maximum</b>	27	23	19	23	30

(Abkürzungen: SD: Standardabweichung)

## 3.6 Qualitative Evaluation

### 3.6.1 Bildqualität der First-Pass MRA

Die mittlere Bildqualität der First-Pass MRA-Untersuchungen in den vier Untersuchungsregionen (supraaortale Gefäße, abdominelle Gefäße, Oberschenkelgefäße, Unterschenkelgefäße) ist in Tabelle 24 dargestellt.

Die Bildqualität wurde mit 34,5% bei 200 ausgewerteten Untersuchungsregionen am häufigsten als „gut“ bewertet. Darauf folgen „moderate“ (21,5%) und „exzellente“ (20,5%) Bildqualität.

Die Bildqualität war in der zuerst akquirierten Untersuchungsregion (supraaortale Untersuchungsregion) am höchsten und nahm relativ zum Zeitpunkt der Bildakquisition ab. In der supraaortalen Gefäßregion wurde am häufigsten die Bildqualität „gut“ (52%, 26/50) erreicht, in der abdominellen Gefäßregion ebenfalls die Bildqualität „gut“ (36% 18/50), in der Oberschenkelregion wurde die Bildqualität am häufigsten als „moderat“ (30%, 15/50) und in der Unterschenkelregion am häufigsten als „schlecht“ (20%, 10/50) eingestuft.

In 12% der ausgewerteten First-Pass Untersuchungsregionen wurde die Bildqualität als „nicht diagnostisch“ eingestuft. Die Anzahl der nicht-diagnostischen Untersuchungsregionen war in der Unterschenkeletage am höchsten. Gründe für die suboptimale Bildqualität waren an erster Stelle diagnostisch einschränkende venöse Überlagerungen, gefolgt von ungenauem Bolus-Timing und Atem- bzw. Bewegungsartefakten. Weniger bedeutend waren technische Probleme (Fehler in der Datenspeicherung etc.).

Tabelle 24: Bildqualität der First-Pass MRA

Score	Bildqualität der First-Pass MRA									
	Supraaortal		Abdomen		Oberschenkel		Unterschenkel		Kumuliert	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
1 (exzellent)	30,00	15	24,00	12	22,00	11	6,00	3	20,50	41
2 (gut)	52,00	26	36,00	18	24,00	12	26,00	13	34,50	69
3 (moderat)	12,00	6	26,00	13	30,00	15	18,00	9	21,50	43
4 (schlecht)	2,00	1	8,00	4	10,00	5	20,00	10	10,00	20
5 (nicht diagnos.)	4,00	2	6,00	3	12,00	6	26,00	13	12,00	24
nicht verfügbar	0,00	0	0,00	0	2,00	1	4,00	2	1,50	3
Summe	100	50	100	50	100	50	100	50	100	200

### 3.6.2 Bildqualität der Steady-State MRA

In der Steady-State MRA wurden insgesamt 202 Untersuchungsregionen ausgewertet. Ausgewertet wurden die fünf Untersuchungsregionen supraaortale Gefäße, abdominelle Gefäße, Oberschenkelgefäße, Unterschenkelgefäße sowie Fußgefäße (Tabelle 25).

Von der Gesamtanzahl der 202 ausgewerteten Untersuchungsregionen in der Steady-State Phase wurden 184 (91,1%) als suffizient eingestuft und 18 (8,9%) als nicht suffizient für das 3D-Postprocessing. Die höchste Bildqualität (95,3%; 41/43) wurde in der Oberschenkelregion erreicht, gefolgt von der abdominellen und Unterschenkelregion (beide 93,0%; beide 40/43). Die Fußregion wurde mit 90,0% als suffizient bewertet (27/30), den geringsten Wert erreichte die supraaortale Gefäßregion (83,7%; 36/43). Der häufigste Grund für eine nicht-suffiziente Einstufung waren Bewegungsartefakte gefolgt von technischen Problemen anderer Ursache sowie patientenbezogenen Ursachen.

Tabelle 25: Bildqualität der Steady-State MRA

Score	Bildqualität der Steady-State MRA											
	Supraaortal		Abdomen		Oberschenkel		Unterschenkel		Füße		Kumuliert	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
1 (suffizient)	83,7	36	93,0	40	95,3	41	93,0	40	90,0	27	91,1	184
2 (nicht suffizient)	16,3	7	7,0	3	4,7	2	7,0	3	10,0	3	8,9	18
Summe	100	43	100	43	100	43	100	43	100	30	100	202

### 3.6.3 Qualitative Evaluation der First-Pass MRA: Vergleich von Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin

Die Gadofosveset Trisodium gestützte First-Pass MRA wurde in folgenden Gefäßregionen in allen drei Kriterien signifikant besser bewertet als die gadopentetate gestützte First-Pass MRA: Region I (supraaortale Gefäße) und Region II (abdominelle

Gefäßregion). Die Werte für die Region III und IV waren durchgängig höher für Gadofosveset Trisodium, allerdings zeigte sich hier keine statistische Signifikanz. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzlevel sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse des qualitativen Vergleichs der Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimegluminin der First-Pass MRA. Die Werte repräsentieren die mittlere Bewertung der jeweiligen Gefäßregion, Werte in Klammern die Standardabweichung. *Abkürzungen: Art: arterieller Kontrast, Ven: Venöse Überlagerung, Ges: Gesamtbildqualität.*

Gefäßregion		Gadopentetat Dimeglumin	Gadofosveset Trisodium	Signifikanz
I	<b>Art</b>	3,4 (0,80)	4,5 (0,74)	<0,001
	<b>Ven</b>	2,6 (0,66)	3,6 (0,66)	<0,001
	<b>Ges</b>	3,05 (0,67)	4,1 (0,62)	<0,001
II	<b>Art</b>	2,7 (0,95)	4,05 (0,67)	<0,001
	<b>Ven</b>	2,5 (0,67)	3,65 (0,65)	<0,001
	<b>Ges</b>	2,55 (0,74)	3,85 (0,57)	<0,001
III	<b>Art</b>	3,9 (0,3)	4,25 (0,77)	0,102
	<b>Ven</b>	3,1 (1,04)	3,45 (1,12)	0,414
	<b>Ges</b>	3,55 (0,59)	3,95 (0,97)	0,127
IV	<b>Art</b>	3,45 (0,67)	3,8 (0,93)	0,221
	<b>Ven</b>	2,75 (1,09)	2,8 (1,12)	0,968
	<b>Ges</b>	3,15 (0,73)	3,2 (1,12)	0,925

### 3.7 Änderung des Patientenmanagements (Therapie Planung) durch die GK-MRA

Die Änderung der therapeutischen Strategie der eingeschlossenen Studienpatienten umfasste konventionelle Therapieformen (einschließlich Pharmakotherapie und physikalischer Therapie) mit der so genannten „wait and watch“-Strategie (regelmäßige Kontrolluntersuchungen in festgelegten Zeitintervallen), interventionelle Gefäßeingriffe (z.B. perkutane transluminale Angioplastie [PTA] mit oder ohne Implantation endovaskulärer Stents) sowie offen-chirurgische Operationen.

Bei 12 von 49 Patienten (24,5% der Studienpatienten) führte die GK-MRA zu einer Therapieänderung. Zusätzliche PTA wurde in 5 Fällen durchgeführt: Die vom interdisziplinären Team erarbeiteten Therapieänderungen sind in Tabelle 27 dargestellt. PTA mit der Implantation eines endovaskulären Gefäßstents einer neu detektierten Nierenarterienstenose wurde bei drei Patienten durchgeführt, ein Patient wurde mit einem beschichteten Gefäßstent versorgt, nachdem mit Hilfe der GK-MRA ein asymptomatisches Endoleak (nach Implantation eines endovaskulären Gefäßstents persistierende Perfusion eines ausgeschalteten Gefäßabschnitts) der A. iliaca detektiert wurde. Bei einem Patienten wurde die PTA-Strategie verändert, nachdem zusätzliche Nierenarterienstenosen in der GK-MRA detektiert wurden. Bei vier Patienten wurde die chirurgische Therapie nach Auswertung der GK-MRA verändert: Bei zwei Patienten mit paVK und geplanter Therapie wurden zusätzlich asymptotische schwere Restenosen der A. carotis interna (ICA) erfasst. Diese Patienten erhielten aufgrund der zusätzlich erhobenen GK-MRA-Befunde eine Thrombendarterektomie (TEA) der A. carotis vor der Therapie der paVK.

Bei einem Patienten mit bekanntem infrarenalem abdominellen Aortenaneurysma und geplantem gefäßchirurgischen Eingriff wurde zusätzlich eine schwere Stenose der A.iliaca detektiert und mit einem elongierten Gefäßstent therapiert. Bei drei Patienten wurden Folgeuntersuchungen in kurzen Zeitintervallen empfohlen, nachdem in der GK-MRA ein vorher unbekanntes Endoleak, ein infrarenales Aortenaneurysma und eine schwere asymptotische A.carotis interna Stenose detektiert wurden.

Bei 7 von 12 Patienten wurde die Therapieänderung durch eine außerhalb der Primärläsion lokalisierte Gefäßveränderung verursacht.

Tabelle 27: Änderungen im therapeutischen Patientenmanagement vor und nach der durchgeführten GK-MRA

Patient	Krankengeschichte	Therapie-Konzept ohne MRA	Zusätzliche Befunde der MRA	Referenzstandard der Zusatzbefunde	Änderung des therapeutischen Konzepts
49 Jahre/ Männlich	Hyperlipoproteinämie, Okklusion der ICA, Verdacht auf Stenose der rechten ICA	Fortsetzung LDL-Apherese, reguläre Nachkontrolle der ICA Stenose (50%)	Detektion eines infrarenalen abdominalen Aneurysmas	FKDS	“wait and watch” Strategie mit 6-monatiger Ultraschallkontrolle des Aneurysmas
48 Jahre/ Männlich	Hyperlipoproteinämie, schwere Atherosklerose mit KHK, Z.n. Myokardinfarkt, CABG, Bifurkationsendoprothese bei abdominellem Aortenaneurysma, TEA der A.carotis links mit 80% Reststenose, Femoropoli-tealer Bypass links	Fortsetzung LDL-Apherese, reguläre Nachkontrolle der ICA Stenose (80%)	Iliaca-Cava-Fistel ohne Symptomatik	DSA	Endvaskulärer Eingriff mit beschichtetem Stent in der rechten A. iliaca communis
60 Jahre/ Männlich	Hyperlipoproteinämie, KHK, Bifurkationsendoprothese bei abdominellem Aortenaneurysma (bis in die Aa iliacae communes)	Pharmakologische cholesterinsenkende Therapie, reguläre Nachkontrollen der Stenose (50%) der rechten A. femoralis superficialis	Endoleak der Bifurkations-Endoprothese mit Aneurysma beider Aa iliacae communes	CTA	“wait and watch” Strategie mit 6-monatiger CTA-Kontrolle auf eventuelle Aneurysma-Progression
68 Jahre/ Männlich	paVK Stadium 2a mit Stenose in der Becken-Oberschenkelregion	Offene OP oder PTA der rechten A. femoralis superficialis	Asymptomatische 90% Stenose der rechten ICA	FKDS	Endarterektomie der rechten A.carotis, konventionelle Therapie der paVK
43 Jahre/ Männlich	paVK Stadium 2a, Bifurkationsendoprothese, Revision der Prothese nach bilateraler Thrombose, Protein C Mangelsyndrom	“Wait and Watch” – Strategie der Bifurkations-Endoprothese	80% Stenose der linken ICA	FKDS	“wait and watch”-Strategie mit 3-monatiger Kontrolluntersuchung (FKDS), antihypertensive und antithrombotische Pharmakotherapie
57 Jahre/ Weiblich	Hyperlipoproteinämie, Resektion der linken Niere nach nicht erfolgreicher Stentimplantation der Nierenarterie	“wait and watch”-Strategie der elongierten Aa. Iliacae	Doppelanlage der linken Nierenarterie. Hochgradige Stenose der kranialen linken Nierenarterie	DSA	PTA der linken Nierenarterie mit endovaskulärem Stent Graft.
64 Jahre/ Weiblich	paVK Stadium 2b, infrarenales abdominelles Aortenaneurysma	Offene Operation mit Bifurkationsendoprothese mit distaler Anastomose in den Aa. iliacae	Bestätigung des Aortenaneurysmas (55 mm Durchmesser), zusätzliche bilaterale Stenose der Aa. Iliacae communes	Chirurgische Intervention	Bifurkationsendoprothese mit distaler Anastomose in den Aa. femorales
61 Jahre/ Weiblich	paVK Stadium 2b mit bilateraler Okklusion der A. femoralis superficialis	keine PTA, intensivierte körperliche Aktivität	Doppelanlage der rechten Nierenarterie, 70% Stenose der Hauptnierenarterie rechts, 50-60% Stenose der linken Nierenarterie	DSA	PTA und Stent-Implantation der rechten Hauptnieren-Arterie, PTA der linken Nierenarterie
76 Jahre/ Weiblich	Hyperlipoproteinämie, V. a. bilaterale ICA Stenose	“wait and watch” Strategie der 65% Stenose ICA links und 40% Stenose	Quantifikation der ICA Stenose links 80% und ICA Stenose rechts		TEA der linken ICA, Bestätigung der schweren Stenose der ICA links im

		ICA rechts nach FKDS	50%		histologischen Präparat
<b>52 Jahre/ Weiblich</b>	Hyperlipoproteinämie, PTA linke A. subclavia, infrarenales abdominelles Aortenaneurysma (40 mm Durchmesser)	“wait and watch“-Strategie des Aortenaneurysmas und Stentgraft der A. subclavia	Hypoplasie der rechten Niere, 80% Stenose Nierenarterie links	DSA	PTA mit Stentimplantation Nierenarterie links
<b>69 Jahre/ Männlich</b>	paVK Stadium 2b links, Z.n. TEA der ICA links	PTA linkes Bein bei paVK	80% Re-Stenose der rechten ICA	FKDS und chirurgische Intervention	Revision der TEA der ICA rechts
<b>69 Jahre/ Männlich</b>	Bekanntes abdominelles Aortenaneurysma	Gefensterter endovaskulärer Stent geplant aufgrund direkt infrarenaler Lage des Aneurysmas	Bilaterale proximale Nierenarterienstenose	CTA	PTA mit gefensterterem Stent und Stent in beiden Nierenarterien

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde das Konzept der GK-MRA mit dem Einsatz des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium zur Diagnostik systemischer arterieller Gefäßerkrankungen untersucht. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese systemischer arterieller Gefäßerkrankungen nimmt die Atherosklerose ein [77].

Die häufigsten mit der Atherosklerose assoziierten Erkrankungen im arteriellen Gefäßsystem sind die KHK, die zerebrale arterielle Gefäßerkrankung sowie die paVK [78]. Eine internationale interdisziplinäre Arbeitsgruppe, die sich aus Gefäßchirurgen, Internisten, Kardiologen und Radiologen zusammensetzt, hat ein Konsensus zum Management der paVK beschlossen, den International Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) [79]. Es wurden Risikofaktoren, Klassifikationen der Erkrankungsstadien, die Koexistenz weiterer vaskulärer Erkrankungen und das therapeutische Management von paVK-Patienten standardisiert erfasst. Zudem wurden Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik von paVK-Patienten herausgearbeitet. Die kontrastmittelgestützte MRA wird von der TASC II-Gruppe zur Diagnostik der paVK gleichrangig mit den Modalitäten FKDS, CTA und DSA als lokale Modalität empfohlen [79]. In unserer Arbeit wurde das Konzept der TASC II-Gruppe aufgegriffen, die MRA als Methode zur Detektion atherosklerotischer peripherer Gefäßläsionen einzusetzen. Ergänzend zur Empfehlung der TASC II-Gruppe wurde das Konzept der MRA in dieser Arbeit vom lokalen auf einen systemischen Einsatz zur Detektion atherosklerotischer Läsionen erweitert. Dabei wurde gezielt der Ansatz verfolgt, die Atherosklerose als Systemerkrankung zu erfassen.

Zwei große Multicenterstudien, die die Atherosklerose und Therapieformen der resultierenden thrombotischen Gefäßläsionen evaluierten, zeigten übereinstimmend den Systemcharakter der Atherosklerose auf: In der CAPRIE („Clopidogrel Versus Aspirin In Patients At Risk Of Ischemic Events“)-Studie, die an 19.185 Patienten durchgeführt wurde, wurde eine Überschneidung der verschiedenen Manifestationsorte der atherosklerotischen Erkrankung gesichert. 26 Prozent der Patienten hatten eine systemische Beteiligung von mindestens 2 Gefäßbetten [80].

In der AGATHA („A Global Atherothrombosis Assessment“)-Studie wurden 7.099 Patienten mit Gefäßerkrankungen und 1.792 Patienten mit erhöhtem Risiko für eine zukünftige Gefäßerkrankung mittels Knöchel-Arm-Index untersucht. Beim Knöchel-Arm-Index handelt es sich um eine einfache und kostengünstige Methode, bei der eine



dopplergestützte Öffnungsdruckmessung an den Extremitäten durchgeführt wird. Es wird ein Quotient aus den systolischen Öffnungsdrücken an unterer und oberer Extremität nach Öffnen einer angelegten Blutdruckmanschette gebildet. In der AGATHA-Studie konnte gezeigt werden, dass 34,7% der bereits gefäßerkrankten Patienten Gefäßpathologien in mehr als einem Gefäßbett aufwiesen [81].

Die systemische Natur von Gefäßerkrankungen, insbesondere der Atherosklerose, legt nahe, dass Gefäßpathologien in mehr als einem Gefäßgebiet auftreten, obwohl Symptome der Erkrankung meist nur lokal begrenzt auftreten. An diesen fokalen symptomatischen Läsionsorten ist die Erkrankung meist schon weit fortgeschritten. Eine atherosklerotische Läsion in einem Gefäßterritorium, z.B. in den zerebralen Arterien, den Koronarien, den Nierenarterien oder peripheren Becken-Beinarterien lässt umgekehrt vermuten, dass andere Regionen des arteriellen Stromgebiets schon systemisch durch ähnliche pathologische Prozesse betroffen sind, auch wenn diese noch klinisch unauffällig sind. Die hohe Prävalenz der Erkrankung in den westlichen Industrieländern und die bekannten Risikofaktoren, die zur Atheroskleroseentstehung beitragen, eröffnen die Möglichkeit, die GK-MRA als sekundärpräventiven Ansatz einzusetzen: Caplan definierte bereits 1964 die Sekundärprävention als Senkung der Prävalenzrate von Krankheit durch im Krankheitsverlauf frühe Diagnose und Behandlung [82]. Gutzwiller et al. erweiterten 1999 den Begriff der Sekundärprävention als möglichst frühzeitige Erfassung von Veränderungen, die zu Krankheiten führen. Sie greift in Risikosituationen ein und versucht diese abzuwenden [83]. Wichtige Parameter für ein effektives Screeningverfahren zur Sekundärprävention sind eine hohe diagnostische Genauigkeit und damit eine hohe Aussagekraft des Verfahrens. In dieser Arbeit wurde die diagnostische Genauigkeit durch die Parameter Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert definiert. Die hohe Aussagekraft des Verfahrens führte zu weniger unklaren Befunden und zu weniger Folgeuntersuchungen. Des Weiteren ist die Nicht-Invasivität des Verfahrens ein entscheidender Faktor in sekundärpräventiven Untersuchungen. Nur so kann gewährleistet werden, dass das Nebenwirkungsrisiko des Screeningverfahrens nicht das Risiko der Erkrankung selber übersteigt. Die GK-MRA als nicht-invasives Verfahren führte in dieser Arbeit zu keiner im Zusammenhang mit der Untersuchung stehenden Nebenwirkung und konnte vom Sicherheitsaspekt einer sekundärpräventiven Screeninguntersuchung zugerechnet werden. Kürzlich erschienene Berichte über Fälle von NSF, die im Zusammenhang mit der Administration von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln stehen, führten zu

vorsichtigerem Einsatz dieser Kontrastmittel. Zwei Faktoren scheinen für das Auftreten von NSF nach Administration von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln entscheidend zu sein: So korrelieren eine hohe Dosis des applizierten Kontrastmittels als auch eine GFR von  $<30\text{ml/min}$  mit einer erhöhten Inzidenz von NSF. Prince et al werteten MRT-Untersuchungen von 74.124 Patienten aus, die eine Standarddosis Gadolinium-haltigen Kontrastmittels ( $0,1\text{ mmol/KG}$  Körpergewicht) erhielten und eine GFR von  $>30\text{ml/min}$  aufwiesen [84]. In dieser Population erkrankte kein Patient an NSF. Für diese Patientengruppe ist somit das Nebenwirkungsprofil einer MRA geringer einzustufen als für eine vergleichbare CTA-Untersuchung. So liegt das Risiko eines plötzlichen Todes nach CT-Kontrastmittelapplikation bei 3 pro 100.000 CT-Untersuchungen [85,86], das Risiko einer CT-Kontrastmittel induzierten Nephropathie bei 1% - 6% [87,88]. Die in unserer Studie verwendete Kontrastmitteldosis von durchschnittlich  $0,035\text{ mmol/KG}$  Körpergewicht liegt unter der empfohlenen Standarddosis für Gadolinium-haltige Kontrastmittel. Eine erneute Sicherheitsevaluation von Gadofosveset Trisodium ( $0,03\text{ mmol/KG}$  Körpergewicht Dosis) unter Ausschluss schwer niereninsuffizienter Patienten zeigte maximal transiente milde bis moderate Nebenwirkungen [89]. In unserer Patientenpopulation, die durchweg eine GFR von  $>30\text{ml/min}$  aufwies, ist das Risiko einer Kontrastmittelinduzierten NSF somit als gering zu bewerten. Als Sicherheitsfaktor zur Minimierung von schweren Kontrastmitteln Nebenwirkungen sollten jedoch auch bei der Gadofosveset Trisodium gestützten GK-MRA die Nierenfunktion in Form von Serum-Kreatinin/GFR bei allen Patienten bestimmt werden. Bei Patienten, bei denen die GFR  $<30\text{ml/min}$  ist, sollte eine Applikation von Gadofosveset Trisodium sorgfältig im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen abgewogen werden. Bei schwer niereninsuffizienten Patienten, die Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhalten haben, scheint eine Hämodialyse innerhalb der ersten zwei Stunden nach Kontrastmittelapplikation das Risiko des Auftretens von NSF deutlich zu minimieren [84].

Die Darstellung aller Gefäßläsionen atherosklerotischer Patienten in einer Untersuchung ist das Ziel der GK-MRA. Eine Limitation der stationären MRA stellte die begrenzte Untersuchungsregion dar. Mit schnelleren Gradienten- und Spulensystemen sowie Lagerungs- und Tischverschiebetechniken konnte die Untersuchungsregion sukzessive erweitert werden: Mit der in dieser Arbeit vorgestellten GK-MRA Methode war es möglich, das arterielle Stromgebiet von den supraaortalen Gefäßen bis zu den Fußarterien in einer Untersuchung darzustellen.

Die nach bestem Wissen erste Studie, die die Anzahl mit Hilfe von GK-MRA zusätzlich detektierter relevanter vaskulärer Läsionen unabhängig von der Indexläsion beschreibt, wurde im Jahr 2004 publiziert [90]. Bei 180 Patienten mit paVK fanden Ruehm et al. in dieser Studie 42 zusätzliche arterielle Läsionen.

Ladd et al. zeigten, wie oft GK-MRA-Untersuchungen Begleitpathologien des arteriellen Gefäßsystems bei KHK-Patienten detektierten. Dazu wurde eine Subpopulation von 166 Patienten mit KHK aus der Heinz Nixdorf-Recall-Studie untersucht [91]. Bei 77 dieser Patienten (48,1%) wurde eine arterielle Stenose (>50%) in mindestens einer extrazerebralen Arterie (exklusive der Koronargefäße) erfasst. In den letzten beiden beschriebenen Studien waren die Mehrzahl der Läsionen in der A. carotis und den Nierenarterien lokalisiert.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Blood-pool Kontrastmittel gestützte GK-MRA eine sichere, robuste und genaue Modalität darstellt, die den breiten klinischen Einsatz bei Atherosklerosepatienten rechtfertigt. Im Kontext der Detektion von arteriellen Gefäßläsionen konnte diese Arbeit zeigen, dass die GK-MRA lokaler Gefäßdiagnostik überlegen ist, indem zusätzlich zur Indexläsion das gesamte periphere arterielle Stromgebiet erfasst werden konnte. Dabei konnte die Empfehlung der TASC II-Arbeitsgruppe zur MRA für paVK-Patienten von einer lokalen Diagnostik auf einen systemischen Ansatz erweitert werden. Wenn die Weiterentwicklung der MR-Tomographen und der Sequenzparameter eine zusätzliche Darstellung der Koronargefäße in einer Untersuchung ermöglicht, kann die KHK als wichtige atherosklerotische Erkrankung ebenfalls detektiert werden. Somit können zukünftig die häufigsten Manifestationsorte der Atherosklerose mit einer Untersuchung erfasst werden und Einklang in die Empfehlung zur Diagnostik und Früherkennung atherosklerotisch bedingter Gefäßerkrankungen finden.

In dieser Arbeit wurde zusätzlich zum Ganzkörper-Einsatz das intravasale Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium eingesetzt, um weitere Limitationen der GK-MRA zu überwinden: Die GK-MRA ist insofern limitiert, als dass die Bildakquisition an die Kontrastmittelinjektion angepasst werden muss. Dies führt zu einem sehr kurzen Bildgebungszeitfenster, in dem für eine hohe Bildqualität optimaler arterieller Kontrast erreicht werden muss sowie möglichst wenig Artefakte und venöse Überlagerungen auftreten dürfen. Die intravasale Signalintensität ist entscheidend von der Gadolinium-Konzentration während der Akquisition der zentralen k-Raum-Daten abhängig [92]. Obwohl technische Weiterentwicklungen, insbesondere parallele Bildgebung [93], die

Akquisitionszeiten von 3D-Gradientenecho-Sequenzen für die MRA deutlich verkürzt haben, ist ein optimales Bolus-Timing mit einer einzelnen Kontrastmittelinjektion schwer möglich, da die Kreislaufzeiten in den verschiedenen Gefäßregionen unterschiedlich sind [94,95]. Die klinische Einführung des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium konnte diese Limitation überwinden. Die reversible Bindung von Gadofosveset Trisodium an humanes Albumin steigert den Relaxationseffekt des Gadolinium-Komplexes. Aus diesem Grund konnte die Gadolinium-Dosis des applizierten Kontrastmittels reduziert werden. Weiterhin führte die beschriebene Proteinbindung zu einer verlängerten intravasalen Halbwertszeit verglichen mit extrazellulären Kontrastmitteln. Somit konnte das Bildgebungszeitfenster verlängert sowie Ortsauflösung und Kontrast erhöht werden.

Es wurden quantitative und qualitative Auswertungen der GK-MRA-Untersuchung vorgenommen, um die klinische Durchführbarkeit der Methode zu evaluieren. Dabei wurde die GK-MRA-Untersuchung getrennt für die zwei verschiedenen Untersuchungsabschnitte – die First-Pass MRA und die Steady-State MRA – untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die GK-MRA mit Gadofosveset Trisodium mit einer kombinierten First-Pass- und Steady-State-Bildgebung der GK-MRA mit alleiniger First-Pass-Bildgebung überlegen ist. Die quantitativen Parameter diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität stützen diese Analyse. Die Schlußfolgerung kann getroffen werden, dass die Blood-pool gestützte GK-MRA eine wichtige Rolle bei der Diagnostik arterieller Gefäßerkrankungen einnehmen kann. Zum einen können dem Patienten zahlreiche Zusatzuntersuchungen erspart bleiben, ein systemischer arterieller Gefäßstatus kann mit der GK-MRA mit hoher diagnostischer Qualität erhoben werden. Dies vereinfacht das therapeutische Patientenmanagement: So kann die Gesamtdauer der Gefäßdiagnostik für den Patienten verkürzt werden, indem weitere Zusatzuntersuchungen entfallen. Dies bedeutet für den gefäßkranken Patienten weniger strapazierende Untersuchungstermine. Für den behandelnden Arzt ergeben sich zudem weitere Vorteile durch den Einsatz der GK-MRA: Im Laufe der Behandlung müssen nicht verschiedene gefäßdiagnostische Modalitäten angefordert, verglichen und deren therapeutische Konsequenz evaluiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die GK-MRA präzise diagnostische Befunde liefert, die innerhalb desselben Tages für den Kliniker verfügbar sind. Die GK-MRA kann somit bei therapeutischen Entscheidungen wie z. B. der Operationsplanung mit Hilfe der GK-MRA eine deutliche Zeitersparnis erreichen. Zwar müssen künftige prospektive Studien die

Kosten der GK-MRA und den Nutzen für die Risikopopulationen atherosklerotischer Gefäßkrankungen genau evaluieren. Jedoch kann bereits mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass die technischen Voraussetzungen für einen klinischen Einsatz mit hoher Aussagekraft geschaffen worden sind, und die Blood-pool gestützte GK-MRA das Therapiekonzept gefäßkrankter Patienten beeinflussen kann.

## 4.1 Population

In unserer Studie wurden Patienten mit verschiedenen Vorerkrankungen des arteriellen Gefäßsystems eingeschlossen. Einen großen Anteil der Studienteilnehmer (32/50 Studienpatienten) stellt die Gruppe der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) dar. Die REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)-Studie zeigte, dass die paVK eine der Hauptmanifestationen der Atherosklerose ist [78]. In der REACH-Studie wurden 67.888 Patienten auf Risikofaktoren und Therapieoptionen der Atherosklerose untersucht. 15,5% der Atherosklerosepatienten zeigten eine Gefäßerkrankung in mehr als einem Gefäßterritorium, 7,5% der Patienten hatten eine paVK zusammen mit einer anderen Gefäßerkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung).

Patienten mit verschiedenen Schweregraden der paVK mit Schwerpunkt auf dem Fontaine-Stadium 2b (20/50 Patienten) wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Diese Verteilung simuliert das klinische Patientenkollektiv: Insbesondere bei Patienten im Fontaine-Stadium 2b oder 3 kommt der diagnostischen Bildgebung eine entscheidende Rolle zu: So ändert sich die Prognose von paVK-Patienten mit einer intermittierenden Claudicatio, einem ischämischen Ruheschmerz bis hin zur kritischen Ischämie der Beine: Das Risiko von schweren Gefäßzwischenfällen bis hin zur Amputation steigt deutlich. So beträgt die Mortalität von Patienten mit kritischer Beinischämie 25%, die Amputationsrate 25% [96]. Aus diesem Grund ist es gerade bei Patienten im Fontaine 2b-Stadium erstrebenswert, eine Gefäßtherapie einzuleiten, um die Progression zu komplikationsreichen paVK-Stadien aufzuhalten. Die Entscheidung zur Revaskularisierungstherapie sowie deren Planung erfordert genaue Lokalisation und Quantifikation der Gefäßpathologie [79]. Die GK-MRA in dieser Arbeit zeigte, dass sie für dieses Patientenkollektiv ein qualitativ genaues und robustes Verfahren zur Diagnostik und Planung von arteriellen Gefäßläsionen darstellt.

Die Indikation für eine GK-MRA-Untersuchung zur Erkennung und Stratifizierung von Systemerkrankungen wie der Atherosklerose wird zumeist bei Patienten mit bekannten Gefäßerkrankungen und mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren gestellt. Daher stellt unsere Studienpopulation, die ähnlich wie andere neuere GK-MRA-Studien mit einer paVK-Patientenpopulation arbeiteten [1,97], eine Simulation klinischer Bedingungen dar.

Frühere Studien, die den GK-MRA-Ansatz untersuchten, hatten oft eine im Bezug auf Vorerkrankungen homogene Patientenpopulation bzw. führten Studien an gesunden

Probanden durch [26,27]. Dies spiegelt nicht die klinische Alltagssituation wieder, da ein korrektes Bolus-Timing und somit eine gute Kontrastierung der Arterien bei gefäßgesunden Patienten technisch leichter durchführbar ist als bei einer gefäßkranken Patientenpopulation. Insbesondere gilt dies für die Bildgebung der peripheren Beinarterien, was auf die deutlich veränderten Blutströmungseigenschaften atherosklerotisch veränderter Gefäße, auf erhebliche venöse Überlagerungen durch AV-Shunts und auf die schmerzbedingt eingeschränkte Kooperationsfähigkeit der Patienten zurückzuführen ist.

## 4.2 Diagnostische Genauigkeit

Um einen breiteren Einsatz der GK-MRA in der klinischen Routine zu rechtfertigen, wird von dieser Methode eine hohe diagnostische Genauigkeit sowie eine hohe Robustheit gefordert.

Im Speziellen für die Therapieplanung von Atherosklerosepatienten ist die hohe diagnostische Genauigkeit und Robustheit der bildgebenden Methode entscheidend. Nur so kann der Kliniker präzise Informationen zur Operationsplanung und weiteren Therapiestrategie erhalten. Kann die Bildqualität und die Robustheit der Methode noch weiter erhöht werden, so können weitere teure und invasive Zusatzuntersuchungen entfallen. Janka et al. führten eine Studie durch, in der evaluiert wurde, wie oft nach einer MRA von Klinikern eine DSA angefordert wurde, um diagnostisch relevante Fragestellungen zur Therapieplanung zu beantworten, die mit der MRA nicht eindeutig geklärt werden konnten [98]. Es konnte gezeigt werden, dass die Frage „Anforderung von zusätzlicher Gefäßdiagnostik“ oder „Therapieentscheidung aufgrund des MRA-Befundes“ entscheidend von der diagnostischen Genauigkeit und somit der Bildqualität der MRA abhängt. Die GK-MRA konnte durch die zusätzliche Steady-State Phase die Genauigkeit und Robustheit der Untersuchung erhöhen. Aufgrund dieser Steigerung der Robustheit der Untersuchung kann die Schlußfolgerung getroffen werden, dass die Blood-pool gestützte GK-MRA die Therapieplanung von gefäßkranken Patienten verbessern konnte. In den folgenden Kapiteln wird die diagnostische Genauigkeit separat für die First-Pass MRA und die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA diskutiert.



### 4.3 First-Pass MRA

In der First-Pass MRA sind die Parameter diagnostische Genauigkeit und Robustheit von der Ortsauflösung und der homogenen ausschließlichen Kontrastierung der Arterien im jeweiligen arteriellen Stromgebiet abhängig.

Die höchste arterielle Kontrastierung in der First-Pass MRA wird durch ein exaktes Bolus-Timing mit Auslesung des zentralen k-Raumes bei maximalem Kontrastmittelvolumen im arteriellen Akquisitionsfenster erreicht. Der k-Raum ist eine graphische Bezeichnung, die Streifen-Funktionen angibt, welche durch Summation zu einem Bild zusammengefügt werden können und somit durch den Reader in anatomischer Darstellung betrachtet werden kann. Die für die MRA entscheidenden Bildinformationen befinden sich im zentralen k-Raum, da hier die Bildkontrastinformationen enthalten sind. So gelingt eine genaue Abgrenzung des kontrastierten arteriellen Gefäßes vom umgebenden Gewebe. Erfolgt die Bildakquisition zu früh, ist der Kontrastmittel-Bolus noch nicht im Zielgefäß angekommen, der Relaxationseffekt des Kontrastmittels kann somit nicht ausgenutzt werden, das Gefäß stellt sich nicht kontrastiert dar. Erfolgt die Datenakquisition hingegen zu spät – z. B. durch inkorrektes Kontrastmittel-Bolus-Timing – zeigen auch venöse Gefäße einen Kontrastmitteleffekt. Die Bildqualität kann durch venöse Überlagerungen stark eingeschränkt werden, eine Differenzierung zwischen Arterie und Vene wird somit erschwert. Eine diagnostische Aussage in der First-Pass MRA kann bei zu starker venöser Überlagerung unter Umständen nicht mehr getroffen werden, Gefäßpathologien können durch venöse Überlagerung somit nicht detektiert werden.

Bei der Auswertung von First-Pass MRA werden häufig MIP-Rekonstruktionen erstellt, die eine DSA-ähnliche Darstellung der Gefäße erlauben [35] und zusätzlich die Datenmenge der auszuwertenden Bilder reduzieren. Für die Erstellung dieser reformatierten Bilddaten ist eine homogene ausschließliche arterielle Kontrastierung in der First-Pass MRA entscheidend. Werden venöse Bilddaten in Berechnung der MIP-Datensätze miteingeschlossen, resultieren fehlerhafte Rekonstruktionen: Venen oder andere umgebende Gewebe zeigen eine höhere Signalintensität als das eigentlich darzustellende arterielle Gefäß und die entstehenden Artefakte können Gefäßstenosen imitieren und somit zu einer Überbewertung von Gefäßstenosen führen.

Der zweite Faktor, der eine hohe diagnostische Genauigkeit der First-Pass MRA ermöglicht, ist die Ortsauflösung. Eine hohe Ortsauflösung wird in der First-Pass MRA durch eine möglichst kleine Voxel-Größe erreicht. Die Ortsauflösung der First-Pass

MRA in dieser Arbeit betrug  $1,6 \times 1,6 \times 1,0$  mm. Hnatiuk et al. konnten zeigen, dass durch eine Verdopplung bzw. Verdreifachung der Ortsauflösung in der First-Pass MRA die Genauigkeit bei der Quantifikation von A. carotis Läsionen erhöht werden kann [99]. Jedoch ist zu beachten, dass mit steigender Ortsauflösung das SNR sowie die Bildschärfe ab einem bestimmten Zeitpunkt abnimmt sowie die Akquisitionszeit deutlich zunimmt. Daher muss bei der Wahl der Ortsauflösung ein Kompromiss zwischen optimaler Voxelgröße, SNR und Akquisitionszeit eingegangen werden. Für die GK-MRA im First-Pass ist die Akquisitionszeit und eine Steigerung der Ortsauflösung aufgrund der Größe der Untersuchungsregion limitiert. Die gewählte Auflösung von mehr als einem Millimeter könnte die geringe erzielte Sensitivität von 67,6% in der alleinigen First-Pass MRA erklären. Die Basis einer guten Sensitivität ist eine gute Ortsauflösung, die höher sein muss als der Durchmesser des evaluierten Gefäßes, weil ein Voxel nicht ein Gefäß repräsentieren sollte. Zwei große Multi-Zenter-Studien mit einer großen Variationsbreite im Hinblick auf die verwendete technische Ausrüstung und die verblindeten Auswertungen zeigten vergleichbar geringe Sensitivitäten bei der Detektion relevanter Stenosen der Nierenarterien, der A. mesenterica inferior und der A. iliaca interna [100,101]. Faktoren, die eine geringere diagnostische Leistungsfähigkeit erklären könnten, sind auch hier eine zu geringe Ortsauflösung (zwischen  $3,1$  und  $5,9$  mm<sup>3</sup>) sowie der Einsatz eines zu geringen Kontrastmittelvolumens (Verwendung einer Einzeldosis).

Ein weiterer Grund, warum die Sensitivität der First-Pass MRA niedriger ist als in anderen MRA Studien, ist der Einschluss nicht-diagnostischer Segmente in die Analyse, die somit als falsch-negativ eingestuft wurden. Dieser Ansatz wurde bewusst gewählt, um die klinische Situation korrekt zu simulieren. Ein verpasster Kontrastmittel-Bolus in der First-Pass MRA und ein daraus resultierendes nicht-diagnostisches Gefäßsegment kann während einer MRA-Untersuchung auftreten und sollte daher in der Analyse der diagnostischen Genauigkeit berücksichtigt werden. Um die direkte Korrelation der FP-MRA und der mittels Referenzstandard erfassten Gefäßsegmente zu evaluieren, wurde der Spearman Korrelations-Koeffizient für die FP-MRA und den Referenzstandard ermittelt ( $r=0,91$ ,  $p<0,01$ ). In dieser Analyse wurden die nicht-diagnostischen Segmente aus der Analyse ausgeschlossen, wodurch sich die im Vergleich zur Sensitivität hohe Korrelation erklärt. Im Gegensatz zur Sensitivitätsanalyse, bei der eine dichotomisierte Auswertung (gesund/krank) vorgenommen wurde, berücksichtigt der Spearman-Koeffizient die Rangfolge des Fünf-Punkt-Scores. Somit kann eine präzise Aussage

über die Übereinstimmung der FP-MRA und der Referenzstandards getroffen werden. Die Korrelations-Analyse macht deutlich, dass die diagnostische Genauigkeit der FP-MRA hoch ist, nicht-diagnostische Segmente jedoch entscheidend zur Erniedrigung der Sensitivität beitragen.

Zahlreiche Studien sind durchgeführt worden, um die diagnostische Leistungsfähigkeit der peripheren MR Angiographie zu evaluieren. So zeigte eine Meta-Analyse für die MRA mit der Indikation pAVK aus dem Jahr 2000 Sensitivitäten von 81% - 100% und Spezifitäten von 83% - 99% beim Einsatz von 3D-contrastmittelgestützten Techniken zur Detektion arterieller Stenosen [102]. Eine weitere Meta-Analyse, die die Detektion und Quantifikation von Stenosen der A. carotis untersucht, zeigt, dass die MRA eine hohe Genauigkeit mit einer gepoolten Sensitivität von 95% sowie einer gepoolten Spezifität von 90% bei der Unterscheidung zwischen Stenosen <70% und Stenosen zwischen 70% und 99% aufweist [103]. Im Vergleich zur DSA als dem bevorzugten Referenzstandard weist die diagnostische Gesamtleistung der MRA über viele dieser in den Meta-Analysen untersuchten Studien eine große Varianz auf. Diese Varianz der Ergebnisse ist wesentlich von folgenden Kriterien anhängig:

(1) Dem Patientenkollektiv: Studien, die mit einem Patientenkollektiv mit höhergradigen Gefäßerkrankungen durchgeführt wurden, zeigten höhere Sensitivitäten und Spezifitäten in der First-Pass MRA als Studien mit einem großen Anteil geringgradiger Gefäßerkrankungen.

(2) Der eingesetzten MRA-Technik: Unterschiedliche Bildgebungsparameter, unterschiedliche Ortsauflösung und unterschiedliche Kontrastmittel erschweren die Vergleichbarkeit verschiedener MRA-Studien.

(3) Den Auswertungskriterien: Heterogenität beim Vergleich von peripheren MRA-Studien zeigte sich durch unterschiedliche Evaluationsmethoden der erhobenen Bilddaten. Dabei wurde zum Teil verblindet ausgewertet, d.h. die Reader hatten keine Informationen über die Patientendaten, -diagnosen und Referenzstandardbilder. Zum Teil wurden die Auswertungen jedoch nicht-verblindet durchgeführt, und führten somit zu einem „Investigator-Bias“: Ein Reader mit Kenntnis der Erkrankung eines Studienpatienten wird auf den erhobenen Studienbildern intensiver nach der assoziierten Pathologie suchen. Weiterhin wurden verschiedene Bilddaten zur Analyse herangezogen: MIP, MPR und Rohdaten wurden in verschiedenen Kombinationen verwendet. Dies führte zu verschiedenen Ergebnissen in Sensitivität und Spezifität der MRA-Studien [35].

Nikolaou et al. untersuchten 10 gesunde Probanden und 10 Patienten mit bekannter pavK in einer Multistationstechnik MRA unter Einsatz des Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium [104]. Die Untersuchungstechnik und die Untersuchungsregionen in der First-Pass MRA und im Steady-State sind ähnlich wie in unserer Studie konzipiert und kommen unserem Ganzkörper-Ansatz nahe. Nikolaou et al. ermittelten bei der Detektion von Stenosen eine Sensitivität von 100% für die Gefäßregion A. carotis sowie von 97% für die peripheren Becken-Bein-Gefäße. Diese Sensitivitäten sind deutlich höher als die von uns ermittelten Werte. Nikolaou et al. bewerteten die Sensitivität allerdings nur für die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA und nicht für die First-Pass MRA alleine. Das bedeutet, dass bei insuffizienter First-Pass Bildgebung durch Hinzunahme der Steady-State-Bilddaten die Sensitivität sich nicht erniedrigt. Des Weiteren wurden Stenosen erst bei höhergradiger Obstruktion (>75%) als in unserer Analyse (>50%) zur Sensitivitätsberechnung herangezogen, was die höheren ermittelten Sensitivitäten von Nikolaou et al. erklären kann.

#### 4.4 Kombinierte First-Pass und Steady-State MRA

Die Hypothese unserer Studie wurde bestätigt, durch die Einführung der Steady-State-Bildgebung erstens eine hohe räumliche Auflösung zu realisieren und zweitens durch Kombination mit der First-Pass-Bildgebung ein im First-Pass nicht diagnostisches Gefäßsegment mittels der Steady-State-Bilddaten evaluieren zu können. Um diesen Ansatz zu verfolgen, wurde das intravasale Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium verwendet, das aufgrund seiner Blood-pool Eigenschaften eine Steady-State-Bildgebung ermöglicht.

In der Steady-State MRA wird die Bildgebung im Gegensatz zur First-Pass MRA in der Equilibrium-Phase des Kontrastmittels durchgeführt, d.h. das Kontrastmittel befindet sich größtenteils im intravasalen Kompartiment des arteriellen und venösen Gefäßsystems. Arterielle und venöse Gefäße zeigen in dieser Phase einen vergleichbaren Kontrastmittelanteil und kommen parallel zur Darstellung. Bei der Auswertung der Steady-State MRA-Bilder muss somit explizit zwischen Arterie und Vene unterschieden werden.

Im Gegensatz zur First-Pass MRA war die arteriovenöse Differenzierung in der Steady-State MRA leichter möglich: Die Ortsauflösung der Steady-State MRA war deutlich höher als die der First-Pass MRA. Die hochaufgelösteren Steady-State Bilder erlaubten somit eine präzisere Differenzierung von Venen und Arterien. Trotz der hohen Bildqualität war die Auswertung der Steady-State-Bilddaten durch die parallele Darstellung von Arterien und Venen zeitaufwendig. So mussten arterielle Gefäße eindeutig von venösen Strukturen abgegrenzt werden. Dabei erfolgte die Auswertung zumeist anhand axialer Datensätze, die Schicht für Schicht analysiert wurden. Aufgrund der hohen Ortsauflösung entstanden zudem große Datenvolumina, deren Auswertung zusätzlich Zeit in Anspruch nahm. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie bei der Auswertung der Steady-State Bilddaten eine Kombination aus First-Pass MRA und Steady-State MRA Bilddaten verwendet: Somit konnten die First-Pass MRA-Daten als Gefäßkarte zur Identifizierung arterieller Strukturen genutzt werden, um anschließend hochaufgelöste Steady-State MRA-Bilder für die Gefäßdiagnostik zu verwenden.

Dieser Ansatz könnte in Zukunft weiter automatisiert werden, indem dynamische First-Pass oder alternativ Phasenkontrastdaten akquiriert werden, die eine Flussbestimmung erlauben, mit deren Hilfe eine arterielle Gefäß-Maske erstellt werden könnte. Diese arterielle Gefäß-Maske könnte dann benutzt werden, um – nach Subtraktion der

Steady-State MRA-Daten – Arterien von umgebendem Gewebe und Venen zu separieren. Somit könnte die Auswertungszeit der Steady-State MRA verkürzt werden. Prinzipiell stehen für die Steady-State MRA weitere Möglichkeiten zur Verfügung, um eine Separation von arteriellen und venösen Gefäßen zu erreichen: Erstens halbautomatische arteriovenöse (AV) Separations-Software, die mit Hilfe eines Software-Algorithmus potentiell eine Subtraktion des arteriellen und venösen Gefäßsystems ermöglicht. In dieser Studie wurde bewußt auf den Einsatz von AV-Separationssoftware verzichtet. Fehlerhafte Separationen, aufwendige Zusatzsoftware, lange Rechenzeiten und klinisch nicht standardisierte Bildnachbearbeitungsprozesse führen bislang zu nicht-reproduzierbaren Bilddaten, die noch weitere präliminäre Studien erfordern, um den klinischen Einsatz einer solchen Software rechtfertigen zu können. Zudem ist eine weitere Steigerung der Ortsauflösung für den Einsatz einer AV-Separationssoftware notwendig.

Zweitens besteht die Möglichkeit, sogenannte targeted MIP-Projektion zu verwenden, die eine gezielte arterielle Darstellung ermöglichen sowie der Ansatz, 3D-Kolonoskopie-Methoden für die Gefäßdarstellung zu verwenden. Weitere Studien sind nötig, um diese Techniken benutzerfreundlich und weniger zeitintensiv zu implementieren. Insgesamt sind AV-Separationstechniken derzeit technisch limitiert, könnten jedoch in Zukunft mit technischer Weiterentwicklung aussichtsvolle Möglichkeiten für die Steady-State MRA bieten.

Im Gegensatz zu den vorgestellten AV-Separationstechniken liefert die gleichzeitige Darstellung von Arterien und Venen in der Steady-State MRA zusätzliche diagnostische Informationen, die bei einer AV-Separation verloren gehen: hochaufgelöste Darstellung venöser Strukturen sowie die Darstellung von arteriovenösen Shunts und Dissektionen sind mit der Steady-State MRA möglich. Weiterhin kann die präoperative gefäßchirurgische Planung durch die Darstellung möglicher arteriovenöser Anastomosen vereinfacht werden. Beispielhaft konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mit Hilfe der Gadofosveset Trisodium gestützten GK-MRA in der Steady-State Phase eine bislang unbekannte arteriovenöse ilacocavale Fistel detektiert werden konnte.

Bewusst wurde in unserer Studie die First-Pass MRA und die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA separat evaluiert. Durchgeführt wurde diese separate Evaluation, um den zusätzlichen Benefit des Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium unter der Annahme zu evaluieren, dass die First-Pass MRA nach Applikation von

Gadofosveset Trisodium der First-Pass MRA nach Applikation eines unspezifischen gadoliniumhaltigen Kontrastmittels mindestens gleichwertig ist. Diese Annahme konnte der durchgeführte Vergleich einer Subpopulation der First-Pass MRA mit Gadofosveset Trisodium (Blood-pool Kontrastmittel) und der First-Pass MRA mit Gadopentetat Dimeglumin (unspezifisches gadoliniumhaltiges Kontrastmittel) bestätigen. Er zeigte eine leichte Überlegenheit des Blood-pool Kontrastmittels.

Die beschriebene Überlegenheit der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA Untersuchung ist zum Teil zurückzuführen auf die höhere Ortsauflösung, welche eine präzisere Quantifikation von Stenosen erlaubt, zum Teil aber auch auf die höhere Robustheit der Steady-State MRA-Untersuchung, die nicht auf ein absolut exaktes Bolus-Timing angewiesen ist und somit auch wiederholte Bilddatenakquisitionen ermöglicht.

Die Unterscheidung zwischen nicht-stenotisch, kompletter Okklusion oder aneurysmatischen Arterien zeigte sich in unserer Studie schon in der First-Pass MRA als äußerst robust mit einer Ortsauflösung von  $\geq 2 \text{ mm}^3$ . Eine noch genauere Unterscheidung der Stenosegrade ermöglichte die hochaufgelöste MRA mit einer Ortsauflösung von  $\leq 1 \text{ mm}^3$  in der Steady-State Phase. Belegt wird diese Hypothese durch eine erhöhte Korrelation der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA mit dem Referenzstandard ( $r=0,98$ ;  $p=0,01$ ) im Vergleich zur First-Pass MRA alleine verglichen mit dem Referenzstandard ( $r=0,91$ ;  $p=0,01$ ). Da die meisten etablierten therapeutischen Entscheidungen von einer genauen Quantifizierung des Stenosegrades abhängen, wie z. B. die NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)- oder ESCT (European Carotid Surgery Trial)-Kriterien für die Arteria carotis und die TASC (Transatlantic Inter-Society Consensus)-Kriterien für periphere Arterien [75,105,106], ist eine höhere Genauigkeit eine der bedeutendsten Anforderungen an die moderne Bildgebung.

#### 4.5 Referenzstandard-Evaluation

Zur Evaluation der Genauigkeit der GK-MRA-Untersuchungen wurde gegen einen Referenzstandard evaluiert. Die eingesetzten Methoden für den Referenzstandard waren die DSA (121 Segmente), CTA (68 Segmente) sowie die FKDS (342 Segmente). Insgesamt wurden 531 Segmente mit dem Referenzstandard ausgewertet. Mit 64 ausgewerteten Segmenten stellte die Arteria carotis das am häufigsten bewertete Segment dar, gefolgt von den Becken-Bein-Arterien (Arteria iliaca, Arteria femoralis superficialis und Arteria femoralis profunda mit 56 Segmenten, 57 und 53 evaluierten Segmenten). Diese Verteilung spiegelt die Hauptmanifestationsorte der Erkrankungen der eingeschlossenen Studienpopulation dar: Die Prävalenz für atherosklerotische Gefäßveränderungen ist neben den nicht erfaßten Koronararterien und intrazerebralen Arterien für die Bifurkation der Arteria carotis, die abdominelle Aorta sowie die Becken-Beingefäße besonders hoch.

Der bei der Stenosequantifizierung am häufigsten vergebene Score war der Score 1 (0 – 50% Stenose) mit 74,39% aller bewerteten Segmente, gefolgt von Score 4 (100% Stenose/Okklusion) mit 9,79% aller bewerteten Segmente. Diese Verteilung spiegelt wiederum das zugrunde liegende Patientenkollektiv wieder. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Einteilung der Stenosegrade in Scoresysteme keine Ideallösung für die Quantifikation von Stenosen ist. So musste in unserer Studie ein durchgängiges Score-System (Score 1-5) verwendet werden, um die Vergleichbarkeit der Stenosen zu gewährleisten. Dabei konnte die Verschiedenheit der zugrunde liegenden Pathomechanismen bei der Entstehung arterieller Stenosen an verschiedenen Körperregionen (z.B. Arteria carotis und Nierenarterie) nicht berücksichtigt werden, eine individuellere und potentiell genauere Stenosequantifizierung mit eigenen Score-Systemen für jede Gefäßregion war somit nicht möglich. Zum anderen gibt es für einige Gefäßregionen (z.B. Arteria carotis) standardisierte Evaluationsscores [74], die in klinischen Studien erfolgreich und reproduzierbar angewendet werden, für andere Gefäßregionen existieren (z.B. Aorta abdominalis) jedoch keine einheitlichen Richtlinien. In unserer Studie wurden für Regionen mit uneinheitlichen Richtlinien die Scores anderer Gefäßregionen bestmöglich adaptiert. Die Einstufung in Stenosegrade 1 – 5 erfolgte nach den Kriterien des European Carotid Surgery Trial (ECST) [75]. Im Gegensatz zu der verwendeten ECST-Methode verfolgt der „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)“ einen anderen Ansatz: Es wird nicht wie beim ECST der Quotient aus maximal eingengtem Gefäßdurchmesser und



normalem Gefäßlumen, sondern der Quotient aus maximal eingengtem Gefäßdurchmesser und dem Gefäßdurchmesser distal der Stenose gebildet [105]. Da es nach signifikanten Stenosen im arteriellen System regelmäßig zu einer poststenotischen Dilatation kommt, wird der Quotient Durchmesser in der Stenose / Durchmesser poststenotisch kleiner sein, als beim ESCT-Ansatz [107]. In unserer Studie haben wir uns für die Methode nach ESCT entschieden, da die Messung poststenotisch dilatierter Gefäße zu einer größeren Ergebnisvarianz geführt hätte.

Eine Limitation dieser Studie stellt das große Spektrum mit DSA, CTA und FKDS als zugelassenen Referenzstandards dar. Dieses Spektrum spiegelt jedoch den klinischen Alltag wieder, in dem alle dieser aufgeführten Modalitäten breiten Einsatz finden. Durch die Einführung einer Rangfolge beim Einsatz der verschiedenen Modalitäten als Referenzstandard wurde in dieser Studie versucht, die Untersuchungsabläufe zu standardisieren, ohne dabei den klinischen Routineablauf zu verändern.

Zusätzlich zeigten sich bei der Auswertung der Referenzstandarduntersuchungen Limitationen, die in der Methodik der jeweiligen Modalität begründet sind: Die FKDS zeigte zum Teil eine große Varianz der Bilder. So ist die Sensitivität bei der Detektion arterieller Stenosen mit der FKDS maßgeblich von der Untersuchungsregion abhängig. Ein Review zeigt eine gepoolte Sensitivität bei der Detektion signifikanter arterieller Stenosen in den peripheren Beinarterien von lediglich >89% sowie eine Spezifität von >50% [108], wohingegen die Detektion von Stenosen im extrakraniellen Stromgebiet der Arteria carotis mit der FKDS höchste Sensitivitäten und Spezifitäten aufweist [72]. In unserer Studie wurde die FKDS vorwiegend als Referenzstandard zur Evaluation von arteriellen Stenosen der Arteria carotis eingesetzt.

Die Limitation der für unsere Studie eingesetzten CTA-Untersuchungen liegt im Einsatz von verschiedenen Scanprotokollen sowie unterschiedlichen Scannern. Dieser Ansatz zeigt wiederum den klinischen Ansatz unserer Studie, die einen Routinearbeitsablauf an 16 Zeilen MSCT-Scannern voraussetzt, nicht jedoch an einem einzigen Gerät der höchsten Ausbaustufe. Um eine Standardisierung zu erreichen, wurden allerdings Mindestanforderungen an die CTA-Untersuchungen gestellt, um eine möglichst präzise Evaluation von Stenosen zu ermöglichen.

## 4.6 Bildqualität in der First-Pass und Steady-State MRA

Ein Vorteil von Blood-pool Kontrastmitteln in der GK-MRA ist die gesteigerte Robustheit, die durch eine hohe Bildqualität bei einer hohen Prozentzahl diagnostisch verfügbarer Segmente in dieser Studie bestätigt werden konnte. Ein absolut exaktes Bolus-Timing, eine ausreichende Boluslänge, eine Akquisitionsgeschwindigkeit, die eine individuelle Passagezeit bis in die peripheren Unterschenkelarterien ermöglicht, sowie das Vermeiden von venösem Enhancement stellten bislang große Herausforderungen an die GK-MRA dar. In den folgenden Kapiteln wird separat für die zwei MRA-Phasen (First-Pass MRA und Steady-State MRA) diskutiert, wie die Bildqualität der Blood-pool gestützten GK-MRA gesteigert werden konnte.

### 4.6.1 Bildqualität First-Pass MRA

Die Bildqualität war in den jeweils zuerst akquirierten Gefäßetagen am höchsten und nahm sukzessive mit jeder weiteren akquirierten Region ab. Dies ist darauf zurückzuführen, dass mit der Länge der Akquisitionszeit die Problematik des korrekten Bolus-Timings zunimmt. Erklärbar ist dies Phänomen durch die Zunahme der Transitzeit des Kontrastmittels in periphere Körperregionen und damit ein erschwertes zeitlich exaktes Bolus-Timing. Zusätzlich ist der Vergleich der Ergebnisse der Bildqualität der First-Pass MRA unserer Studie mit anderen Studienansätzen aufgrund der unterschiedlichen eingesetzten Kontrastmittel problematisch. Um einen direkten Vergleich der First-Pass MRA mit einem Blood-pool Kontrastmittel und einem extrazellulärem Kontrastmittel zu ermöglichen, wurde daher eine Subpopulation unter Einsatz beider Kontrastmittel (Gadofosveset Trisodium und Gadopentetat Dimeglumin) untersucht. Mit Gadofosveset Trisodium wurden in 2 Gefäßregionen (3 von 4 Gefäßsegmente zeigten signifikante Unterschiede, siehe auch Tabelle 22) höhere relative Kontrastwerte (RK) erreicht, die zu einer signifikant besseren Bildqualität in diesen Gefäßregionen führten (Tabelle 26). In den oberen Anteilen der Ober- und Unterschenkelregionen waren die RK für Gadofosveset Trisodium leicht niedriger als für Gadopentetat Dimeglumin (signifikante Unterschiede in 2 von 4 Gefäßsegmenten). Diese geringeren RK führten jedoch nicht zu einer geringeren Bildqualität der Gadofosveset Trisodium First-Pass MRA. Die Bildqualität war für Gadofosveset Trisodium in den jeweiligen Etagen immer noch höher als für Gadopentetat Dimeglumin, allerdings waren die Unterschiede geringer und zeigten keine statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse zeigen, dass Gadofosveset Trisodium im Hinblick auf den

arteriellen Kontrast und die Bildqualität in der First-Pass GK-MRA mit dem extrazellulären Kontrastmittel Gadopentetat Dimeglumin vergleichbar ist. Diese Schlussfolgerung wird durch die Tatsache gestützt, dass Gadofosveset Trisodium in der Standarddosis eingesetzt wurde, wohingegen Gadopentetat Dimeglumin in einer Dosis von weit über der Einfachdosis von 0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht appliziert wurde (Spanne 0,18 – 0,27 mmol Gd/kg Körpergewicht). Bei den quantitativen und qualitativen Ergebnissen war Gadofosveset Trisodium in der supraaortalen/Thoraxregion und der abdominellen/Beckenregion Gadopentetat Dimeglumin überlegen. Dies ist wahrscheinlich auf die höhere Relaxivität von Gadofosveset Trisodium zurückzuführen, die auf der Plasmaproteinbindung dieses intravasalen Kontrastmittels beruht. Es kann angenommen werden, dass die schlechteren RK-Werte in den proximalen Ober- und Unterschenkelregionen durch das geringere injizierte Kontrastmittelvolumen von Gadofosveset Trisodium (11 ml Gadofosveset Trisodium versus 30 ml Gadopentetat Dimeglumin) erreicht wurden. Ein geringeres Kontrastmittelvolumen führt zu einer kürzeren Kontrastmittelbolus-Länge und kann somit den Kontrast und die Bildqualität beeinträchtigen.

Ingesamt konnte festgestellt werden, dass die kürzere Bolus-Länge von Gadofosveset Trisodium, die deutlich reduzierte Injektionsgeschwindigkeit und die geringere Gadolinium-Dosis ein exaktes Timing in allen Akquisitionsebenen, besonders in der Unterschenkeletage, erschwerte. Die Schwierigkeit des Kontrastmittel-Timings in der Unterschenkeletage kann durch äußerst variable Transitzeiten in den peripheren Beingefäßen erklärt werden, wie Fleischmann et al. zeigten. So kann die aortopopliteale Transitzeit (zeitliche Differenz der maximalen Kontrastmittelanreicherung in der abdominellen Aorta und der A.poplitea) erheblich variieren (4 bis 24 Sekunden). Bei Patienten mit paVK konnten Fleischmann et al. zeigen, dass die Kontrastmittelkinetik durch die Gefäßläsionen bei paVK-Patienten beeinflusst wird. So verlangsamte sich die Transitgeschwindigkeit erheblich und zeigte eine große Varianz (29 bis 177 mm/Sekunde) [109].

Eine Möglichkeit, das Risiko eines verpassten Kontrastmittelbolus zu minimieren, ist den Kontrastmittelbolus zu verlängern, indem die Gesamtkontrastmitteldosis erhöht wird. Dabei muss beachtet werden, dass eine Überschreitung der Standardkontrastmitteldosis das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen erhöht. Perreault et al. zeigten, dass bei einer Steigerung der Gadofosveset Trisodium

Kontrastmitteldosis von 0,03 mmol/kg auf 0,07 mmol/kg die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen zunahm [46].

Weiterhin könnte eine individuelle Anpassung der Injektionsgeschwindigkeit die Limitation der kurzen Boluslänge überwinden und folglich die Bildqualität der Gadofosveset Trisodium gestützten First-Pass MRA noch weiter steigern. Somit könnte für jeden Patienten ein ausreichend langer Kontrastmittelbolus erreicht werden, was weniger nicht-diagnostische Segmente zur Folge hätte. Carrol et al. konnten zeigen, dass sich beim Einsatz von niedrigen Injektionsgeschwindigkeiten die Ankunftszeit des Kontrastmittelbolus am Zielgefäß in der Peripherie verlängert und somit die Injektionsgeschwindigkeit einen direkten Einfluss auf die arterio-venöse Transitzeit und damit auf venöse Überlagerungen und letztendlich die Bildqualität hat [110]. Dabei ist die arterio-venöse Transitzeit die Zeit, die ein Kontrastmittelbolus benötigt, um eine venöse Kontrastmittelanreicherung zu erreichen. Allerdings ist die Methode individuell unterschiedlicher Injektionsparameter unter klinischen Bedingungen schwer zu realisieren, da das Injektionsprotokoll für jeden Patienten neu definiert werden müsste, und steht im Gegensatz zu dem klinisch orientierten Ansatz dieser Studie. Aus diesem Grund stellt die eingesetzte Standarddosis von 11 ml Gadofosveset Trisodium und das verwendete Injektionsprotokoll einen guten Kompromiss aus klinischer Anwendbarkeit und Bildqualität dar. Der Vergleich mit der Subpopulation, die das extrazelluläre Kontrastmittel Gadopentetat Dimeglumin erhalten hat, stützt diese Aussage insofern, als dass selbst mit einem geringeren Gesamtkontrastmittelvolumen bzw. mit einem kürzeren Gadofosveset Trisodium Kontrastmittelbolus eine vergleichbare First-Pass-Bildqualität erreicht werden konnte.

Im Gegensatz zu dieser Arbeit zeigte eine von Ruehm et al. durchgeführte Studie eine höhere Bildqualität der GK-MRA. Bei 180 Patienten, die mit der AngioSurf-Technik in Kombination mit einer Einzelinjektion (eine Kontrastmittelinjektion zur Darstellung der gesamten Untersuchungsregion) von 0,2 mmol/kg Körpergewicht eines extrazellulären paramagnetischen Kontrastmittels untersucht wurden, zeigte sich, dass 98,3% der Gefäßsegmente in diagnostischer Bildqualität dargestellt werden konnten [90]. Analog berichten Nael et al., dass durch den Einsatz eines Doppelinjektionsprotokolls (zwei Kontrastmittelinjektionen für zwei Untersuchungsregionen in einer Untersuchung) 97% aller untersuchten Gefäßsegmente in diagnostischer Qualität dargestellt werden konnten [111]. Diese Ergebnisse erscheinen höher als unser Ergebnis diagnostisch eingestuft Gefäßsegmente. Dies könnte zum einen auf verschiedene

Bildgebungsmodalitäten zurückzuführen sein: So setzten Nael et al. bei ihrer Studie einen 3 Tesla (T)-MR-Scanner ein, wir verwendeten ein 1,5 T Gerät. Die doppelte Feldstärke der 3T-Scanner führt theoretisch zu einer Steigerung der Signalintensität, des SNR und des CNR. Somit kann potentiell die Auflösung und damit die Bildqualität verbessert werden oder alternativ die Untersuchungszeit verkürzt werden. Allerdings führen hohe Feldstärken des MR-Magneten zu Limitationen: So steigt bei hohen Feldstärken die so genannte Suszeptibilität (Grad der Magnetisierung eines Körpers, welche durch das Magnetfeld hervorgerufen wird) linear an, was eine Minderung der Bildbeurteilbarkeit durch Artefakte nach sich ziehen kann. Die auftretenden Artefakte sind in der thorakalen und abdominellen Etage besonders ausgeprägt. Weiterhin nimmt mit steigender Feldstärke die SAR zu, was zu einer vermehrten Gewebeerwärmung beim Patienten führen kann [112]. SAR-Grenzwerte werden somit bei 3T schneller erreicht, wodurch die 3T-Bildgebung limitiert wird. Leiner et al. konnten bei einem Vergleich von 1.5T mit 3T in einem GK-MRA Ansatz bei 10 Patienten zeigen, dass SNR und CNR zwar in Teilen der Ober- und Unterschenkelarterien bei 3T höher war als bei 1.5T. In den aortoiliacalen Gefäßen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen 3T und 1,5T. Die höhere Feldstärke bei 3T erforderte zudem veränderte Untersuchungsparameter (Injektionsprotokoll, kurze Echozeiten), um die beschriebenen Limitationen der hohen Feldstärken zu überwinden [113]. Verglichen mit den Ergebnissen unserer Arbeit könnte der Einsatz eines 3T-Scanners die Qualität der Ober-, Unterschenkel- und Fußetage sowie der supraaortalen Gefäße erhöhen. Wenn die Parameter zur Optimierung des Injektionsprotokolls und 3T-optimierte Sequenzen routinemäßig verfügbar werden, wird die 3T-MRA breitere klinische Anwendung finden können. Weitere Studien müssen jedoch durchgeführt werden, um die Überlegenheit von 3T-MRA für die GK-MRA in allen Gefäßterritorien zu belegen. Dabei muß abgewogen werden, ob eine Steigerung des SNR/CNR die beschriebenen Limitationen und die derzeit erheblich höheren Kosten der 3T-MRA überwiegen kann. Des Weiteren ist die Verfügbarkeit von 3T-MR-Scannern bislang begrenzt, weshalb in dieser Studie mit dem klinisch standardmäßig eingesetzten 1.5T-Gerät eingesetzt wurde.

Zum anderen könnte die von Nael erzielte höhere diagnostische Genauigkeit auf den Einsatz verschiedener Evaluationsscores gründen. Generell ist die Evaluation der Bildqualität von der Qualität des Scoresystems abhängig. Es besteht die Problematik einer objektiven und reproduzierbaren Kategorisierung der arteriellen Stenosegrade. Nael et al. schlossen die Qualität der arteriellen Kontrastierung und der Gefäßschärfe

mit in ihren Qualitätsauswertung ein, allerdings berücksichtigte ihr Bewertungssystem die venöse Überlagerung nicht. Ihre Evaluation der Gesamtbildqualität ist vergleichbar mit unserer Kontrastierungs-Beurteilung. Die venöse Überlagerung sollte jedoch in die Evaluation der Bildqualität mit einfließen, da es die Beurteilbarkeit der arteriellen Gefäße stark beeinflusst. So führen stark venös überlagerte Bilddaten zu einer deutlich reduzierten diagnostischen Qualität.

#### 4.6.2 Bildqualität Steady-State MRA

Die hohe diagnostische Bildqualität der Steady-State MRA kann durch die hohe räumliche Auflösung und die Robustheit der Steady-State-Untersuchung erklärt werden. Lediglich 9% der evaluierten Gefäßsegmente zeigten in dieser Arbeit eine „nicht-suffiziente“ Bildqualität. Bewegungsartefakte waren die häufigsten Ursachen, die zu einer Einschränkung der Beurteilbarkeit der Steady-State-Bilder führten. Dies liegt zum einen an der zum Teil langen Untersuchungsdauer (mittlere Untersuchungsdauer 60 Minuten, SD 11 Minuten) mit den Steady-State-Sequenzen am Ende der Untersuchung. Dabei muss besonders beachtet werden, dass 32 Patienten mit paVK, davon 6 Patienten mit einer Ruheischämie, untersucht wurden, bei denen die Ruhigstellung der Extremitäten schmerzbedingt erschwert war. Zum anderen wurden in dieser Arbeit nicht speziell für die Steady-State-Phase entwickelte Sequenzen eingesetzt. Zum Zeitpunkt unserer Studie waren diese Sequenzen zum Teil noch für reine First-Pass MRA optimiert.

Die Anzahl der als „insuffizient“ eingestuft Steady-State-Bilder unserer Studie wird durch die Publikation von Janka et al. gestützt [98]: Diese Arbeitsgruppe wertete 13/81 (16%) der MR-Angiographien als qualitativ nicht suffizient. 34 von 81 Patienten hatten nach TASC-Kriterien eine kritische Ischämie der arteriellen Versorgung eines Beines, es wurde ein Drei-Stations-Ansatz (Becken-, Unterschenkel- und Oberschenkelregion) verwendet unter Einsatz von insgesamt 35 ml gadopentetate dimenglumine und individuellem Bolus-Timing in der infrarenalen Aorta. Die Auswertung anhand von drei Parametern als entscheidende Faktoren für die Bildqualität – Gefäßanatomie, Bewegungsartefakte und venöse Überlagerung – ist mit der Methodik unserer Studie vergleichbarer. Die Gesamtbildqualität in diesem Studienansatz kann daher nicht schlechter sein als der schlechteste erreichte Wert einer dieser drei untersuchten Parameter.

In unserer Arbeit wurde auf die Problematik der parallelen Darstellung von arteriellem und venösem Gefäßsystem in der Steady-State-Phase des Blood-pool Kontrastmittels eingegangen. Es wurde berücksichtigt, dass trotz der stets vorhandenen Darstellung des venösen Systems nicht zwangsläufig die Bildqualität eingeschränkt sein muss. Dafür wurde evaluiert, ob das venöse Enhancement die diagnostische Beurteilbarkeit des Bildes einschränkt. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass trotz der parallelen arteriellen und venösen Gefäßdarstellung venöse Überlagerungen selten zu einer Beeinträchtigung der diagnostischen Qualität führten. Es kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass weniger die venöse Überlagerung als die Bewegungsartefakte zu einer Einschränkung der Bildqualität führten. Durch verbesserte Sequenztechnik, schnellere Gradientensysteme, höhere Feldstärke des MR-Magneten und den Einsatz paralleler Bildgebungstechniken könnte in Zukunft die Untersuchungszeit weiter verkürzt werden, um Bewegungsartefakte zu reduzieren.

In unserem Kollektiv mit 64% der Patienten mit pavK nahmen die nicht-diagnostischen Gefäßsegmente von 15,5% auf 0,5% ab. Der Grund für diese Abnahme ist die Möglichkeit der Wiederholung der Bildgebung von Gefäßsegmenten, die während der First-Pass Akquisition insuffizient abgebildet wurden, durch eine separate Steady-State-Bildgebungsphase. Aus diesem Grund stellt das Blood-pool Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium eine Methode dar, die Qualität der MRA mit großem „Field-Of-View“ zu verbessern. Die Prozentzahl der nicht-diagnostischen Segmente könnte in Zukunft weiter reduziert werden, wenn in der klinischen Standardroutine ausschließlich nicht-diagnostische First-Pass-Segmente oder Segmente, in denen eine exaktere Stenosequantifizierung erwünscht ist, mittels zeitaufwendiger Steady-State-Sequenzen untersucht werden.

#### 4.7 Änderungen der therapeutischen Strategie

Das Therapiemanagement von Atherosklerosepatienten ist aufgrund des Systemcharakters der Erkrankung schwierig. Oftmals sind bei gefäßerkrankten Patienten singuläre Läsionen bekannt, die sich durch eine lokale Symptomatik bemerkbar machen. Diese Läsionen können routinemäßig durch lokale bildgebende Verfahren wie FKDS, CTA und MRA mit erfasst werden. Symptomatische Gefäßläsionen sind jedoch in ihrer Pathologie zumeist bereits weit fortgeschritten. Somit können atherosklerotische Pathologien oftmals nur im Spätstadium erfasst werden. Die sich anschließende Therapie ist lokal-symptomatisch, oftmals invasiv und nicht komplikationslos.

Eine ideale Bildgebungsmodalität wäre eine umfassende ganzheitliche, nicht-invasive Diagnostik, die atherosklerotische Läsionen im Frühstadium detektieren kann. Somit wären frühinterventionelle Therapiekonzepte kausaler Natur möglich, die eine dauerhafte Verbesserung der Grunderkrankung versprechen.

In unserer Studie wurde untersucht, inwieweit die Ausdehnung der Untersuchungsregion von der lokalen Indexläsion auf das gesamte arterielle Gefäßgebiet die Therapie von Atherosklerosepatienten beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie aufgrund zusätzlich detektierter Läsionen in der GK-MRA in 24,4% der untersuchten Patienten verändert wurde: 18,4% (9/49) erhielten eine zusätzliche Gefäßintervention (offene Operation bei vier Patienten, PTA bei 5 Patienten), bei 6,1% (3/49) der Patienten wurde eine diagnostische Nachfolgeuntersuchung in regelmäßigen Zeitintervallen empfohlen, nachdem vorher unbekannte Gefäßpathologien mit der GK-MRA detektiert wurden. Insofern belegt diese Studie die Annahme, ein ganzheitliches Konzept zur Detektion von Gefäßerkrankungen ermöglichen zu können. Patienten mit einer bereits symptomatischen Gefäßläsion können frühzeitig einem umfassenden Therapiekonzept zugeführt werden, um eine weitere Progression der Atherosklerose verhindern zu können.

Diese klinisch relevanten Ergebnisse stützen die Daten, die von Goyen et al. erhoben worden sind: Goyen et al. konnten eine Änderung im Patientenmanagement bei 3,6% der mit GK-MRA untersuchten Patienten feststellen [114].



## 4.8 Limitationen unserer Studie und Ausblick

Unsere Studie weist Limitationen auf, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

Erstens war die Ortsauflösung, die bei der Steady-State MRA verwendet wurde, nicht optimal. Kürzlich erschienene Publikationen zeigen eine erreichbare Ortsauflösung von bis zu  $0,074 \text{ mm}^3$  mit isotropen Voxeln [104]. Der Fokus unserer Studie war jedoch nicht, die höchst mögliche Ortsauflösung in der „Region-of-Interest“ zu erreichen, sondern die Gesamtdurchführbarkeit der GK-MRA mit dem Kompromiss einer geringeren Ortsauflösung zugunsten einer tolerablen Akquisitionszeit.

Die Ortsauflösung beim zukünftigen Einsatz von Gadofosveset Trisodium gestützter hochaufgelöster MRA kann weiter erhöht werden, indem klassische 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen verwendet werden. In unserer Studie wurden isometrische 3D-VIBE-Sequenzen verwendet. Die Gründe, warum in dieser Studie keine 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen zum Einsatz kamen, waren begrenzte Erfahrungen mit der hochaufgelösten Steady-State MR-Bildgebung zum Zeitpunkt der Studie und weiterhin die Intention, sowohl das Gefäßlumen als auch die direkte Gefäßumgebung inklusive potentieller Plaques und der Gefäßwand detailliert zur Darstellung zu bringen. Mit einer Änderung der Protokolle könnte die MR Angiographie mit vergleichbarer Ortsauflösung arbeiten wie die DSA. Somit könnte eine noch detailliertere Charakterisierung von arteriellen Läsionen mit Unterscheidung zwischen exzentrisch und konzentrischen Stenosen sowie der Beurteilung von wandständigen Plaques erreicht werden, deren Ausbreitung in der Gefäßwand und deren Zusammensetzung. Eine Abschätzung der Gefährlichkeit eines arteriellen Plaques mit Plaquerupturen und vulnerablen Plaques könnte dargestellt werden und ähnlich wie bereits in der Koronararteriendarstellung erfolgreich zur Risikostratifizierung eingesetzt werden.

Eine zweite Limitation stellt die lange Gesamtuntersuchungsdauer von zum Teil über 60 min dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nach den First-Pass MRA Sequenzen Steady-State-Sequenzen in allen 4 Stationen akquiriert wurden, um einen einheitlichen Studienablauf gemäß unserem Studienprotokoll zu gewährleisten. Es kam jedoch mit zunehmender Untersuchungsdauer häufiger zu Bewegungsartefakten durch Patientenbewegungen, die zu einer Minderung der Gesamtbildqualität führten. Ein zukünftiger Ansatz könnte sein, First-Pass MRA-Sequenzen in Ganzkörper-Technik zu akquirieren, um dann nur in suspekten Segmenten gezielt Blood-pool Steady-State-Sequenzen für eine exakte Stenosequantifizierung einzusetzen. Dies würde die Untersuchungszeit deutlich reduzieren, ebenso wie die anfallenden Datenmengen.

Technische Weiterentwicklungen der Datenverarbeitung werden in Zukunft die Bearbeitung der Untersuchungsdaten beschleunigen. Damit werden Rechenzeiten während der Untersuchung verkürzt und tragen somit zu einer Verringerung der Gesamtuntersuchungsdauer bei. Durch die Einführung von Techniken, die eine kontinuierliche Tischverschiebung während der Bildakquisition ermöglicht (tim CT, Total Imaging Matrix with Continuous Table movement, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), kann in Zukunft die Untersuchungszeit bei gleicher Bildqualität weiter reduziert werden.

Drittens kann die Tatsache, dass die Dosis des applizierten Gadofosveset Trisodium nicht an das Körpergewicht der Studienpatienten adaptiert wurde als Limitation der Studie gewertet werden. Die Standarddosis von 11ml (entsprechen im Mittel 0,038 mmol/kg bei unserer Studienpopulation) wurde gewählt, weil die individuelle Variation der ohnehin schon geringen Kontrastmittelmenge (empfohlen wird vom Hersteller die Dosis von 0,03 mmol/KG Körpergewicht) unter klinischen Umständen zu kompliziert wäre. Es wäre eine unterschiedliche Injektionsgeschwindigkeit für jeden Patienten zu ermitteln, um eine ausreichende Boluslänge zu garantieren, die für die GK-MRA essentiell ist. Aus Gründen der Praktikabilität wurde die Gabe einer Standarddosis von 11ml Gadofosveset Trisodium favorisiert. Bei der verwendeten Standarddosis wurde eine individuell applizierte Höchstdosis von 0.052 mmol/kg nicht überschritten. Aus einer Phase II-Studie ist ersichtlich, dass bis zu einer Dosis von 0,07 mmol/KG Körpergewicht keine ernstesten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Applikation von Gadofosveset Trisodium auftraten [46].

Die körperlsgewichtsadaptierte Kontrastmittelapplikation weist weiterhin folgende Limitationen auf: So zeigte sich, dass das Körpergewicht nicht unmittelbar proportional zum zirkulierenden Blutvolumen ist. Physikalische Faktoren wie das Herzzeitvolumen, der Hydratationsstatus des Patienten sowie die Muskel- und Fettanteile variieren interindividuell sehr stark. Es existieren verschiedene Körpergewebe, die Kontrastmittel mit verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeiten aufnehmen und verstoffwechseln [24]. Dies führt dazu, dass nicht das Körpergewicht alleine als Maßstab für die applizierte Kontrastmitteldosis dienen sollte. Auch aus diesem Grund wurde in unserer Arbeit auf die Anwendung einer körperlsgewichtsadaptierten Kontrastmitteldosis verzichtet und statt dessen ein Standardvolumen von 11 ml appliziert.

Viertens könnte der Einsatz von navigator-getriggerten Sequenzen die Genauigkeit der Methode im Abdomen weiter erhöhen. In unserer Studie war die Bildqualität in einigen

Fällen durch Atemexkursionen beeinträchtigt, die sich hauptsächlich in der abdominellen Gefäßetage bemerkbar machten. Durch eine konsequente Weiterentwicklung auf sequenztechnischer Seite z. B. mit navigator-getriggerten Sequenzen könnten störende Bewegungsartefakte durch die Atmung vermieden werden. Bei navigatorgetriggerten Sequenzen wird eine anatomische Region ausgewählt, und deren atemsynchrone Bewegung erfasst. Die Bildakquisition kann nun aufgrund der Kenntnis der Atemexkursion in Atemruhelage erfolgen, Bewegungsartefakte können reduziert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine hohe diagnostische Genauigkeit der Gefäßdarstellung bei sehr niedriger Kontrastmitteldosis. Dies könnte perspektivisch die GK-MRA zu einem der nebenwirkungsärmsten ganzheitlichen Bildgebungsverfahren machen. Unsere Studie zeigt die Durchführbarkeit der GK-MRA mit Einsatz von nur 11ml Gadofosveset Trisodium und einer Kontrastmittelboluslänge von 10 Sekunden des intravenös injizierten Kontrastmittels. Die verwendete Kontrastmittelmenge konnte daher im Mittel auf 0,0348 mmol/kg Körpergewicht reduziert werden. Die Sicherheitsevaluation unserer Studie zeigte keine unerwünschten im Zusammenhang mit der Kontrastmittelinjektion stehenden Nebenwirkungen in einer Studienpopulation mit 12% (6/50) der Patienten mit leicht erhöhten Serum-Kreatinin-Spiegeln. Aus diesem Grund bestätigen wir den Schluss von Shamsi et al., dass das Sicherheitsprofil von Gadofosveset Trisodium dem Sicherheitsprofil von anderen in klinischen Studien eingesetzten gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ähnlich ist [47]. Die Verminderung der applizierten Gadoliniummenge konnte somit dazu beitragen, das Risiko dosisabhängiger MR-Kontrastmittel Nebenwirkungen, wie z. B. die nephrogene systemische Fibrose (NSF), zu minimieren, wie bereits durch Sadowski et al. beschrieben [115].

Fünftens kann die Verfügbarkeit des Referenzstandards in durchschnittlich 10,8 Segmenten pro Patient zu einer Unterschätzung der falsch-negativen Ergebnisse führen. Die Ergebnisse der Sensitivitäts- und Spezifitätsuntersuchungen sollten in künftigen Studien mit strengeren Referenzstandardkriterien validiert werden. Der Einsatz von Referenzstandarduntersuchungen wurde jedoch bewusst auf die klinischen, im Verlauf der Therapieplanung ohnehin durchgeführten Untersuchungen beschränkt. Somit wurde zum einen gewährleistet, dass unsere Studie ihrem minimal-invasiven Studienansatz gerecht wurde, zum anderen, dass keine artifiziellen Veränderungen der

klinischen Routinebedingungen durch zusätzliche Referenzstandarduntersuchungen geschaffen wurden.

## 5 Fazit

In dieser Arbeit wurde die klinische Machbarkeit der Blood-pool Kontrastmittel-verstärkten GK-MRA gezeigt. Die Methode stellt einen sicheren und klinisch einsetzbaren Ansatz zur Detektion arterieller Stenosen des gesamten arteriellen Stromgebietes und somit zur Therapieplanung von Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen dar.

Der Einsatz des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium zeigte beim Vergleich der First-Pass MRA mit dem extrazellulären Kontrastmittel gadopentetate dimeneglumine eine leichte Überlegenheit in der quantitativen und qualitativen Analyse. Die eingesetzte Gadofosveset Trisodium Kontrastmitteldosis eignet sich somit gut für den Einsatz in der First-Pass MRA-Bildgebung.

Es konnte mit der Blood-pool gestützten MRA gezeigt werden, dass die kombinierte First-Pass- und Steady-State-Bildgebung der First-Pass MRA alleine überlegen war. Maßgeblich dafür ist einerseits die höhere erreichbare Ortsauflösung, die nicht an ein starres Bolus-Timing und ein schmales Akquisitionszeitfenster gebunden ist. Zum anderen kann die Steady-State-Bildgebungsphase genutzt werden, um die in der First-Pass Phase nicht-diagnostischen Segmente in einem Untersuchungsablauf mit suffizienter Bildqualität darzustellen.

Als weiteren Vorteil des eingesetzten Ganzkörper-Ansatz zeigte sich die Möglichkeit, zusätzlich zur Indexläsion weitere Gefäßpathologien in einer Untersuchung darzustellen. Die Blood-pool Kontrastmittel-verstärkte GK-MRA stellt einen wertvollen klinischen Ansatz dar, der beim Einsatz gefäßerkrankter Patienten den weiteren Therapieverlauf maßgeblich beeinflussen kann. So zeigte sich in dieser Studie eine Änderung des therapeutischen Patientenmanagements in 24,5% der untersuchten Studienpatienten.

Durch die Optimierung des Sequenz- und Untersuchungsprotokolls, konsequenter Weiterentwicklung der Hardware und zunehmender Erfahrung bei der Verwendung von Blood-pool Kontrastmitteln und Steady-State-Bildgebung kann die Blood-pool Kontrastmittel-verstärkte GK-MRA einen wichtigen Platz in der systematischen Diagnostik arterieller Gefäßerkrankung einnehmen.

## 6 Zusammenfassung

Die GK-MRA-Methode mit Einsatz des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium und deren klinische Anwendbarkeit wurde in dieser Arbeit untersucht. Als Primärvariable wurde die diagnostische Genauigkeit der GK-MRA in der First-Pass Phase und in der kombinierten First-Pass und Steady-State Phase nach Injektion des Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium mit einem Referenzstandard bewertet. Die diagnostische Genauigkeit wurde evaluiert, um eine Aussage zur Fähigkeit der Detektion und Quantifikation von Stenosen im arteriellen Gefäßsystem mit der GK-MRA und dem Einsatz eines Blood-pool Kontrastmittels treffen zu können.

Als zusätzliche Endpunkte der Studie wurde die Bildqualität der GK-MRA in der First-Pass und der Steady-State Phase, die zusätzlich mittels des Ganzkörper-Ansatzes detektierten Stenosen im arteriellen Stromgebiet, sowie der Einfluss der GK-MRA auf das therapeutische Patientenmanagement bei gefäßerkrankten Patienten ausgewertet. Dazu wurde eine prospektive Investigator-Sponsored-Study (ISS) mit 50 Patienten durchgeführt, bei denen der Verdacht oder der Nachweis einer signifikanten arteriellen Stenose (>50%) in einer der folgenden Arterien besteht: supraaortale Gefäße, Aorta, Nierenarterien, Becken- und Beinarterien gezeigt durch den Referenzstandard.

Alle Studienpatienten wurden mit einem 1,5T MR-Scanner mit einem GK-MRA-Untersuchungsansatz mit einer Einzel-Bolus-Injektion des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium untersucht. Eine First-Pass Phase in vier unterschiedlichen Tischpositionen unter Einsatz eines Testbolus-Ansatzes, bei dem für jeden Studienteilnehmer die individuelle Kreislaufzeit berechnet wird, wurde mit einer Auflösung von 1,6x1,0x1,5 mm durchgeführt. Anschließend wurde eine Steady-State Phase in allen vier Tischpositionen durchgeführt und dabei eine Auflösung von 1,0 x 1,0 x 1,0 mm verwendet. In jedem Gefäßsegment wurde der bevorzugte Referenzstandard zur Evaluation des Stenosegrades unter Anwendung eines 5-Punkte-Scores eingesetzt. Sämtliche Bilddaten wurden verblindet von zwei unabhängigen Auswertern evaluiert. Unterschiede in der Stenose Quantifikation zwischen der First-Pass MRA alleine und der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA Untersuchung wurden mit einem 95% Konfidenzintervall-Ansatz mit einem adjustierten modifizierten  $\chi^2$  Test evaluiert. Die Gesamtbildqualität wurde in der First-Pass MRA in einem Score-System ausgewertet. Die zusätzlich zur Indexläsion mit Hilfe der GK-MRA-Methode erfassten Läsionen wurden evaluiert. In einer Konferenz mit einem Radiologen und einem Gefäßchirurgen

wurden die Ergebnisse der durchgeführten GK-MRA-Untersuchungen diskutiert und Änderungen des therapeutischen Patientenmanagements, die sich aus der GK-MRA-Untersuchung ergeben haben, bewertet.

Die diagnostische Genauigkeit der First-Pass MRA (531 Segmente bei 49 untersuchten Patienten) betrug 81,7% (95% KI 73,7 – 89,8%), die diagnostische Genauigkeit der kombinierten First-Pass und Steady-State MRA war 94,7% (95% KI 92,4 – 97,1). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls war 5,6%. Die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA zeigte eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion arterieller Stenosen als die First-Pass MRA alleine. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose erkrankter Gefäßsegmente betrug 67,6% (95% KI 52,8 – 82,5) und 88,6% (95% KI 81,9 – 95,4) für die First-Pass MRA, sowie 93% (95% KI 89,8 – 97,0) und 98% (95% KI 96,3 – 99,6) für die kombinierte First-Pass und Steady-State MRA. Die Anzahl nicht-diagnostischer Gefäßsegmente betrug 14/191 (7,3%) für die First-Pass MR Angiographie. In 13 von 14 dieser Gefäßsegmente wurde die Steady-State MR Angiographie als diagnostisch eingestuft und konnte so die Anzahl an nicht-diagnostischen Segmenten auf 1/191 (0,5%) senken.

Die Bildqualität zeigte sich in der First-Pass Phase am häufigsten als gut (34,5% der ausgewerteten Segmente), moderat (21,5%) und exzellent (20,5%) in der Steady-State Phase in 91% als diagnostisch sowie in 8,9% als nicht-diagnostisch.

Das therapeutische Patientenmanagement wurde bei 11/49 (22%) der Patienten aufgrund der Ergebnisse der GK-MRA geändert.

Die GK-MRA mit Einsatz des Blood-pool Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium steigerte die Genauigkeit bei der Quantifikation arterieller Stenosen durch die Zusatzinformationen der hochaufgelösten Steady-State Bildgebung. Der GK-MRA-Ansatz nach Injektion von Gadofosveset Trisodium stellt eine robuste Untersuchungstechnik bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen dar und eignet sich für den breiten klinischen Einsatz zur Diagnose systemischer arterieller Gefäßerkrankungen. Die Bildqualität der GK-MRA war in der First-Pass MRA und Steady-State MRA großenteils gut. Eine Optimierung des Sequenzprotokolls und der zu untersuchenden Körperregionen könnten in Zukunft die Ortsauflösung weiter steigern. Die Ergebnisse der GK-MRA-Untersuchungen bei 50 Patienten haben das therapeutische Management gefäßerkrankter Patienten in 22% der Fälle verändert.

## 7 Quellenangabe

1. Rapp JH, Wolff SD, Quinn SF, et al. Aortoiliac occlusive disease in patients with known or suspected peripheral vascular disease: safety and efficacy of Gadofosveset-enhanced MR angiography--multicenter comparative phase III study. *Radiology* 2005;236:71-78
2. Bluemke DA, Stillman AE, Bis KG, et al. Carotid MR angiography: phase II study of safety and efficacy for MS-325. *Radiology* 2001;219:114-122
3. Meaney JF, Weg JG, Chenevert TL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-1427
4. Prince MR. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 1994;191:155-164
5. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:477-484
6. Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, et al. Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology* 1995;197:785-792
7. Goyen M, Debatin JF, Ruehm SG. Peripheral magnetic resonance angiography. *Top Magn Reson Imaging* 2001;12:327-335
8. Meaney JF. Non-invasive evaluation of the visceral arteries with magnetic resonance angiography. *Eur Radiol* 1999;9:1267-1276
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809
10. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004;109:2617-2625
11. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-795
12. Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004;109:III20-26
13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979
14. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-2011



15. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998;97:2307-2315
16. Hasenstab D, Lea H, Hart CE, et al. Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models thrombosis and progression of advanced atherosclerosis. *Circulation* 2000;101:2651-2657
17. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-1262
18. Prince MR, Meaney JF. Expanding role of MR angiography in clinical practice. *Eur Radiol* 2006;16 Suppl 2:B3-8
19. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1655-1661
20. Johnson KM, Leavitt GD, Kayser HW. Total-body MR imaging in as little as 18 seconds. *Radiology* 1997;202:262-267
21. Goyen M, Goehde SC, Herborn CU, et al. MR-based full-body preventative cardiovascular and tumor imaging: technique and preliminary experience. *Eur Radiol* 2004;14:783-791
22. Cury RC, Houser SL, Furie KL, et al. Vulnerable plaque detection by 3.0 tesla magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2006;41:112-115
23. Yang PC, Nguyen P, Shimakawa A, et al. Spiral magnetic resonance coronary angiography--direct comparison of 1.5 Tesla vs. 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:877-884
24. Ho KY, Leiner T, de Haan MW, et al. Peripheral vascular tree stenoses: evaluation with moving-bed infusion-tracking MR angiography. *Radiology* 1998;206:683-692
25. Meaney JF, Ridgway JP, Chakraverty S, et al. Stepping-table gadolinium-enhanced digital subtraction MR angiography of the aorta and lower extremity arteries: preliminary experience. *Radiology* 1999;211:59-67
26. Goyen M, Quick HH, Debatin JF, et al. Whole-body three-dimensional MR angiography with a rolling table platform: initial clinical experience. *Radiology* 2002;224:270-277

27. Ruehm SG, Goyen M, Quick HH, et al. [Whole-body MRA on a rolling table platform (AngioSURF)]. *Rofo* 2000;172:670-674
28. Quick HH, Vogt FM, Maderwald S, et al. High spatial resolution whole-body MR angiography featuring parallel imaging: initial experience. *Rofo* 2004;176:163-169
29. Sodickson DK, Manning WJ. Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. *Magn Reson Med* 1997;38:591-603
30. Heidemann RM, Griswold MA, Haase A, et al. VD-AUTO-SMASH imaging. *Magn Reson Med* 2001;45:1066-1074
31. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002;47:1202-1210
32. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, et al. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 1999;42:952-962
33. Kyriakos WE, Panych LP, Kacher DF, et al. Sensitivity profiles from an array of coils for encoding and reconstruction in parallel (SPACE RIP). *Magn Reson Med* 2000;44:301-308
34. Anderson CM, Saloner D, Tsuruda JS, et al. Artifacts in maximum-intensity-projection display of MR angiograms. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:623-629
35. Hany TF, Schmidt M, Davis CP, et al. Diagnostic impact of four postprocessing techniques in evaluating contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:907-912
36. Dong Q, Hurst DR, Weinmann HJ, et al. Magnetic resonance angiography with gadomer-17. An animal study original investigation. *Invest Radiol* 1998;33:699-708
37. Schnorr J, Wagner S, Abramjuk C, et al. Comparison of the iron oxide-based Blood-pool contrast medium VSOP-C184 with gadopentetate dimeglumine for first-pass magnetic resonance angiography of the aorta and renal arteries in pigs. *Invest Radiol* 2004;39:546-553
38. Wagner S, Schnorr J, Pilgrimm H, et al. Monomer-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as contrast medium for magnetic resonance imaging: preclinical in vivo characterization. *Invest Radiol* 2002;37:167-177

39. Goyen M, Debatin JF. Gadopentetate dimeglumine-enhanced three-dimensional MR-angiography: dosing, safety, and efficacy. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:261-273
40. Caravan P, Cloutier NJ, Greenfield MT, et al. The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates. *J Am Chem Soc* 2002;124:3152-3162
41. Jenkins BG, Armstrong E, Lauffer RB. Site-specific water proton relaxation enhancement of iron(III) chelates noncovalently bound to human serum albumin. *Magn Reson Med* 1991;17:164-178
42. Lauffer RB, Parmelee DJ, Dunham SU, et al. MS-325: albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology* 1998;207:529-538
43. Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 2005;40:715-724
44. Schmiedl U, Ogan MD, Moseley ME, et al. Comparison of the contrast-enhancing properties of albumin-(Gd-DTPA) and Gd-DTPA at 2.0 T: and experimental study in rats. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:1263-1270
45. Grist TM, Korosec FR, Peters DC, et al. Steady-state and dynamic MR angiography with MS-325: initial experience in humans. *Radiology* 1998;207:539-544
46. Perreault P, Edelman MA, Baum RA, et al. MR angiography with Gadofosveset Trisodium for peripheral vascular disease: phase II trial. *Radiology* 2003;229:811-820
47. Shamsi K, Yucel EK, Chamberlin P. A Summary of safety of Gadofosveset (MS-325) at 0.03 mmol/kg body weight dose: Phase II and Phase III clinical trials data. *Invest Radiol* 2006;41:822-830
48. Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/cder/guidance/iche6.htm>, Rockville, 1997
49. Klessen C, Asbach P, Hein PA, et al. [Whole-body MR angiography: comparison of two protocols for contrast media injection]. *Rofo* 2006;178:484-490
50. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie S2 zur Diagnostik von chronischen Stenosen und Verschlüssen der A. tibialis anterior, -posterior und der A.peronea. AWMF-Leitlinien Register 2008;004/12

51. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie: Erkrankungen der Nierenarterien. AWMF-Leitlinien Register 2008;004/008
52. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie: Bauchaorten- und Beckenarterienverschlüsse. AWMF-Leitlinien Register 2008;004/009
53. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie zur Diagnostik und Behandlung der zerebrovaskulären und der Arminsuffizienz bei abgangsnahen Stenosen und Verschlüssen der Aortenbogenäste. AWMF-Leitlinien Register 2008;004/004
54. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie zur Diagnostik und Therapie von Stenosen, Verschlüssen und Aneurysmata der A. poplitea. AWMF-Leitlinien Register 2008;004/011
55. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie zur Diagnostik und Therapie von Stenosen und Verschlüssen der Arteria femoralis superficialis und profunda femoris. AWMF-Leitlinien Register 2008;004/010
56. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology* 1981;138:273-281
57. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-246
58. Silvennoinen HM, Ikonen S, Soenne L, et al. CT Angiographic Analysis of Carotid Artery Stenosis: Comparison of Manual Assessment, Semiautomatic Vessel Analysis, and Digital Subtraction Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:97-103
59. Bucek RA, Puchner S, Haumer M, et al. CTA quantification of internal carotid artery stenosis: application of luminal area vs. luminal diameter measurements and assessment of inter-observer variability. *J Neuroimaging* 2007;17:219-226
60. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, et al. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000;31:2168-2174
61. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182
62. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401-411

63. Kaatee R, Beek FJ, de Lange EE, et al. Renal artery stenosis: detection and quantification with spiral CT angiography versus optimized digital subtraction angiography. *Radiology* 1997;205:121-127
64. Galanski M, Prokop M, Chavan A, et al. [Accuracy of CT angiography in the diagnosis of renal artery stenosis]. *Rofo* 1994;161:519-525
65. Wittenberg G, Kenn W, Tschammler A, et al. Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography. *Eur Radiol* 1999;9:546-551
66. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-563
67. Heuschmid M, Krieger A, Beierlein W, et al. Assessment of peripheral arterial occlusive disease: comparison of multislice-CT angiography (MS-CTA) and intraarterial digital subtraction angiography (IA-DSA). *Eur J Med Res* 2003;8:389-396
68. Martin ML, Tay KH, Flak B, et al. Multidetector CT angiography of the aortoiliac system and lower extremities: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1085-1091
69. Portugaller HR, Schoellnast H, Hausegger KA, et al. Multislice spiral CT angiography in peripheral arterial occlusive disease: a valuable tool in detecting significant arterial lumen narrowing? *Eur Radiol* 2004;14:1681-1687
70. Rieker O, Duber C, Schmiedt W, et al. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:269-276
71. Willmann JK, Baumert B, Schertler T, et al. Aortoiliac and lower extremity arteries assessed with 16-detector row CT angiography: prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2005;236:1083-1093
72. Tola M, Yurdakul M, Cumhur T. Combined use of color duplex ultrasonography and B-flow imaging for evaluation of patients with carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1856-1860
73. Landwehr P, Schulte O, Voshage G. Ultrasound examination of carotid and vertebral arteries. *Eur Radiol* 2001;11:1521-1534
74. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190-198

75. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337:1235-1243
76. Obuchowski NA. On the comparison of correlated proportions for clustered data. *Stat Med* 1998;17:1495-1507
77. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 1:1-6
78. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama* 2006;295:180-189
79. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33 Suppl 1:S1-75
80. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339
81. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, et al. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 2006;27:1861-1867
82. Caplan G. Principles of preventive psychiatry. New York: Basic Books; 1964
83. Gutzwiller F, Jeanneret O. Sozial- und Präventivmedizin, Public Health. 2 ed. Bern: Huber; 1999
84. Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* 2008;248:807-816
85. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:825-832
86. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1385-1388
87. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-149
88. Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. *Curr Opin Urol* 2007;17:70-76

89. Bosch E, Kreitner KF, Peirano MF, et al. Safety and efficacy of Gadofosveset-enhanced MR angiography for evaluation of pedal arterial disease: multicenter comparative phase 3 study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:179-186
90. Ruehm SG, Goehde SC, Goyen M. Whole body MR angiography screening. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:587-591
91. Ladd SC, Debatin JF, Stang A, et al. Whole-body MR vascular screening detects unsuspected concomitant vascular disease in coronary heart disease patients. *Eur Radiol* 2007;17:1035-1045
92. Maki JH, Prince MR, Londy FJ, et al. The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:642-651
93. Weiger M, Pruessmann KP, Kassner A, et al. Contrast-enhanced 3D MRA using SENSE. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:671-677
94. Kim JK, Farb RI, Wright GA. Test bolus examination in the carotid artery at dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 1998;206:283-289
95. Heverhagen JT, Funck RC, Schwarz U, et al. Kinetic evaluation of an i.v. bolus of MR contrast media. *Magn Reson Imaging* 2001;19:1025-1030
96. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1239-1312
97. Fenchel M, Scheule AM, Stauder NI, et al. Atherosclerotic disease: whole-body cardiovascular imaging with MR system with 32 receiver channels and total-body surface coil technology--initial clinical results. *Radiology* 2006;238:280-291
98. Janka R, Wenkel E, Fellner C, et al. Magnetic resonance angiography of the peripheral vessels in patients with peripheral arterial occlusive disease: when is

- an additional conventional angiography required? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:220-229
99. Hnatiuk B, Emery DJ, Wilman AH. Effects of doubling and tripling the spatial resolution in standard 3D contrast-enhanced magnetic resonance angiography of carotid artery disease. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:71-77
  100. Schaefer PJ, Schaefer FK, Mueller-Huelsbeck S, et al. Value of single-dose contrast-enhanced magnetic resonance angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in therapy indications in abdominal and iliac arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:376-382
  101. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;141:674-682; discussion 682
  102. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, et al. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105-114
  103. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332
  104. Nikolaou K, Kramer H, Grosse C, et al. High-spatial-resolution multistation MR angiography with parallel imaging and Blood pool contrast agent: initial experience. *Radiology* 2006;241:861-872
  105. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325:445-453
  106. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296
  107. Wardlaw JM, Lewis S. Carotid stenosis measurement on colour Doppler ultrasound: agreement of ECST, NASCET and CCA methods applied to ultrasound with intra-arterial angiographic stenosis measurement. *Eur J Radiol* 2005;56:205-211
  108. Collins R, Cranny G, Burch J, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the



- diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. Health Technol Assess 2007;11:iii-iv, xi-xiii, 1-184
109. Fleischmann D, Rubin GD. Quantification of intravenously administered contrast medium transit through the peripheral arteries: implications for CT angiography. Radiology 2005;236:1076-1082
  110. Carroll TJ, Korosec FR, Swan JS, et al. The effect of injection rate on time-resolved contrast-enhanced peripheral MRA. J Magn Reson Imaging 2001;14:401-410
  111. Nael K, Fenchel M, Krishnam M, et al. High-spatial-resolution whole-body MR angiography with high-acceleration parallel acquisition and 32-channel 3.0-T unit: initial experience. Radiology 2007;242:865-872
  112. Collins CM, Smith MB. Calculations of B(1) distribution, SNR, and SAR for a surface coil adjacent to an anatomically-accurate human body model. Magn Reson Med 2001;45:692-699
  113. Leiner T, de Vries M, Hoogeveen R, et al. Contrast-enhanced peripheral MR angiography at 3.0 Tesla: initial experience with a whole-body scanner in healthy volunteers. J Magn Reson Imaging 2003;17:609-614
  114. Goyen M, Herborn CU, Kroger K, et al. Total-body 3D magnetic resonance angiography influences the management of patients with peripheral arterial occlusive disease. Eur Radiol 2006;16:685-691
  115. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. Radiology 2007;243:148-157

### *Abbildungsnachweis*

Abbildung 1 Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland

Abbildung 2 Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland

## 8 Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
A	Arteria
Aa	Arteriae
Abdom	Abdominalis
AGATHA	A Global Atherothrombosis Assessment (Studie)
AMG	Arzneimittelgesetz
AV	arteriovenös(e)
BB	Bandbreite
BMI	Body-Mass-Index
CAPRIE	Clopidogrel Versus Aspirin In Patients At Risk Of Ischemic Events
CE-MRA	kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
Coel	Coelicus
CRP	C-reaktives Protein, akute Phase Protein
CTA	Computertomographie Angiographie
Da	Dalton
DOTA	tetraazacyclododecanetetraacetic acid
DO3A	10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triaceticacid
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DTPA	Diethylene triamine pentaacetic acid
EDV	Endiastolic Velocity (Enddiastolische Geschwindigkeit)
ECST	European Carotid Surgery Trial
EKG	Elektrokardiogramm
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FLASH	Fast Low Angle Shot
Flip	Flip-Winkel
FOV	Field-Of-View
FP	First-Pass
G	Gauge
Gd	Gadolinium
GK-MRA	Ganzkörper-Magnetresonanztomographie
GRE	Gradientenecho
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
ICA	Arteria carotis interna
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ISS	Investigator Sponsored Study
KG	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAO	Left-Anterior-Oblique (Links-Anterior-Schräg)
M	Meter
Mes. Sup	Mesenterica Superior, Arteria
MIN	Minute
MIP	Maximum Intensity Projection
ML	Milliliter

MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MR	Magnetresonanz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Millisekunde
MSCT	Multi-Slice-Computertomographie
MTRA	Medizinisch-Technisch-Radiologische Assistentin
N	Anzahl
NaCl	Natrium Chlorid
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
Nr	Nummer
PAT, iPAT	parallele Bildgebungstechnik
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Phasen-Contrast
PSV	Peak Systolic Velocity
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
Px	Pixel
V	Vena
Vv	Venae
VICAM-1	Vascular Intercellular Adhesion Molecule 1
VR	Velocity Ratio
R	Reduktionsfaktor
RAO	Right-Anterior-Oblique (Rechts-Anterior-Schräg)
RIME	Receptor induced magnetisation effect
RK	Relativer Kontrast
ROI	Region-Of-Interest
S	Sekunde
SAR	Spezifische Absorptionsrate [W/kg]
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SOR	Standard-Of-Reference (Referenzstandard)
StSt	Steady-State
T	Tesla
TA	Akquisitionszeit
TE	Echozeit
TEA	Thrombendarterektomie
Thor	thoracalis
TIA	Transiente Ischämische Attacke
TIM	Total Imaging Matrix
TIM CT	Total Imaging Matrix with continuous table movement
TOF	Time-of-flight
TR	Repetitionszeit, Truncus
Überlag	Überlagerung
USPIO	Ultrasmall Particle of Iron Oxide
VEN	Venös
VIBE	Volumetric Interpolated Breath-Hold Examination

## 9 Danksagung

Ohne die Hilfe eines großartigen Teams wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Arbeit fertigzustellen.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Professor Dr. Bernd Hamm für die Überlassung des Themas bedanken.

Für die Hilfe bei der Auswertung und Analyse der Studienuntersuchungen möchte ich mich bei Professor Dr. Matthias Taupitz, Dr. Christian Klessen und Dr. Patrick Assbach aus dem Institut für Radiologie der Charité Berlin, Campus Mitte, herzlich bedanken, die bei der Durchführung der Studien mitgewirkt haben und mir beim Erstellen dieser Arbeit maßgeblich geholfen haben.

Für Hilfe bei der Durchführung der Studienuntersuchungen danke ich Professor Dr. Ralf-Jürgen Schröder, PD Dr. Ralph Rückert, Professor Dr. Thomas Albrecht, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Dr. Antje-Susanne Casper sowie Dr. Anja Vogt und Dr. Bernd Frericks. Für Hilfe bei der statistischen Analyse bedanke ich mich bei Dr. Carsten Schwenke.

Für Hilfe bei der Nachbearbeitung der Bilddatensätze sowie für die technische Durchführung der Studienuntersuchungen danke ich Tanja Nentwig aus dem Imaging Science Institute Charité Berlin – Siemens (ISI).

Ich bedanke mich bei Dr. Matthias Voth und seinem Team der Bayer Schering Pharma AG für die hilfreiche und konstruktive Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Alexander Huppertz, der meine Arbeit betreut hat und mir über die Dauer dieser Disserationsschrift stets hilfreich zur Seite stand. Seine Erfahrung, Hilfestellungen, Korrekturen und fachlichen Anmerkungen haben mir diese Arbeit erst ermöglicht.

Als letztes möchte ich meinen Eltern, Dr. Dorothea und Dr. Hans-Ulrich Kroll, danken, die mich während meines Studiums und besonders während dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben und mit deren Hilfe dieses Projekt zu einem erfolgreichen Abschluss kommen konnte.

## **10 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11 Erklärung

„Ich, Hannes Kroll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Blood-pool Kontrastmittel-verstärkte Ganzkörper MR Angiographie‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift