

**Aus dem medizinischem Zentrum für Radiologie
Klinik für Strahlendiagnostik
der Phillipsuniversität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. K. J. Klose**

**des Fachbereichs Medizin der Phillips-Universität Marburg und des Universitätsklinikum
Gießen und Marburg, Standort Marburg**

**MR-Angiographie: Prospektive, randomisierte Studie zum Einfluß verschiedener
Kontrastmittelmengen auf das vaskuläre Signalverhalten nach i. v. Bolusinjektion**



**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Phillips-Universität Marburg
vorgelegt von**

Isabelle Kokenge, geb. Reitz aus Elmshorn

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich der Humanmedizin der Philipps-Universität am: 18.11.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. J. T. Heverhagen

Korreferent: Prof. Dr. Strauch

2. Korreferent: PD Dr. Alter

Abstract

In this study we wanted to show the effects of different concentrations of contrast agent on signaltime curves and image contrast of the abdominal aorta, vena cava, portal vein, liver, spleen and kidneys in comparison to each other.

60 patients (32 women, 28 men, mean age 56 +/- 14 years) were included and divided into three dosage groups (0,1 mmol/kg bodyweight, 0,2 mmol/kg bw, 0,3 mmol/kg bw). The patients were randomized by a randomization list created prior of the start of the study. Neither the patient nor the evaluating researchers were informed about the administered dose.

Imaging was carried out in a 1.0 Tesla clinical scanner. All patients were scanned using a time-resolved 3 D Flash sequence acquiring 58 phases with a 3,75 second acquisition time per phase. The application of the contrast agent was carried out using a power injector. Imaging started at the same time as the application of the contrast agent. Signal intensity time curves were generated with a region of interest placed in the structures of interest. Further variables were derived from the evaluated signal intensity time curves. Beside the peak signal intensity (peak SI – maximum SI during entire examination), arrival time (time from start of injection to time when SI increased at least 200% of the baseline SI), peak SI time (time to reach peak), wash-out-time (time when SI dropped to 50% of the maximum SI) and relative SI after ten minutes were determined.

Statistical analyses were performed by using the freeware software R (<http://www.R-project.org>). The mean differences between the three contrast agent groups for weight, age, SI and image contrast parameters were investigated. Analyzed SI parameters were arrival time, relative peak SI, time to peak SI, wash out time and relative SI after ten minutes. Image contrast was calculated between the aorta and all other vessels and organs. The statistically significant mean differences between the three contrast agents groups were identified by a one-way ANOVA and corresponding p-values were corrected using Bonferroni correction.

Comparing the three contrast agent groups referring to the main criterion wash out time one can find a significant difference between the portal vein and the abdominal aorta with increasing contrast agent dose leading to a longer wash out time. This should not be significant in the practical use, because wash out time with a single dose is sufficient for a good contrast in first pass imaging.

The largest peak SI with triple dose of contrast agent could only be determined in the abdominal aorta. The other vessels showed no significant difference of peak SI with increasing contrast agent dose. Considering the organs, the only significant difference in peak SI could be found for the kidneys using double dose instead of single dose. All other organs did not show significant results.

However, we must notice that the absolute distance of the significant results is very small, so the benefit is uncertain. For some organs (spleen, kidneys, liver) we could even find a decrease of peak SI with higher dosage.

Our findings suggest that a single dose seems to be sufficient for high quality in abdominal MRA.

1. Einleitung	1
1.1. MR-Angiographie	2
1.1.1. Technik der nicht-kontrastmittelverstärkten MR-Angiographie	2
1.1.3. Kurzer Vergleich der drei Methoden	6
1.2. MR-Angiographie in der klinischen Anwendung	7
1.2.1. Allgemeine Gesichtspunkte	7
1.2.2. Nierenarterien	8
1.2.3. Arteria Carotis	10
1.2.4. Beckenbeinarterien	11
1.3. MR-Kontrastmittel	13
1.3.1. Paramagnetische Substanzen	13
1.3.2. Supermagnetische Substanzen	14
1.3.3. Ferromagnetischen Substanzen	15
1.4. Verteilung von MR-Kontrastmitteln im Körper	16
1.4.1. Extrazelluläre Kontrastmittel	16
1.4.2. Intravaskuläre Kontrastmittel	17
1.4.3. Intrazelluläre Kontrastmittel	18
2.1. Studienziel	20
2.2. Statistische Planung der Studie	21
2.3. Patientenkollektiv	21
2.4. Ein- und Ausschlußkriterien	22
2.4.1. Einschlußkriterien	22
2.4.2. Ausschlußkriterien	23
2.5. Aufklärung der Probanden	23
2.6. Zusätzliche Belastung und Risiko für teilnehmenden Patienten	24
2.7. Aufnahme in die Studie	25
2.8. Ablauf der Untersuchung	25
2.8.1. Einteilung der Patienten	25
2.8.2. Technische Durchführung	25
2.9. Auswertung der Bilder	27
2.10. Statistische Auswertung	28
2.11. Statistischer Test	30
3. Ergebnisse	32
3.1. Patienten und Aufnahme in die Studie	32
3.2. Quantitative Ergebnisse	34
3.2.1. wash-out-Zeit (WO)	35
3.2.2. Relative Signalintensität (RSI)	36
3.2.3. Spitzensignalintensität (SSI)	38
3.2.4. Anstiegszeit	39
3.2.5. Relative Signalintensität nach 10 Minuten – RSI (10)	41
4. Diskussion	43
4.1. Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	43
4.2. Einfluss der Menge des Kontrastmittels auf die Länge des KM- Bolus	45

4.3. Dynamisches Verhalten verschiedener KM-Mengen	49
4.4. Standardisierung der Kontrastmittelapplikation in der MRT	54
4.5. Offene Fragen	56
5. Ausblick	58
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis	63
8. Anhang	71
8.1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrastmittelgruppen	71
8.2. Untersuchungsbogen	75
8.3. Informationsblatt zur Patientenaufklärung	76
8.4. Einwilligungserklärung	77
8.5. Akademische Lehrerinnen und Lehrer	78
8.6. Danksagung	79

1. Einleitung

Die Literatur der Computer-Tomographie (CT) beschreibt ausführlich die Forschung auf dem Gebiet der Kontrastmitteldynamik und Bolusgeometrie (Dawson P et al.,1993, Burgener FA et al. 1981, Claussen CD et al. 1984, Dean PB et al. 1980, Bae KT et al. 1998, Harmon BH et al. 1997, Berland LL et al.1988). Die räumliche und zeitliche Verteilung des jodhaltigen Kontrastmittels in den Gefäßen und im Weichteilgewebe ist sehr genau bekannt. Speziell in der CT-Angiographie werden große Mengen an Kontrastmittel (bis zu 250 ml pro Untersuchung) appliziert. (Miles KA et al., 1991). Derzeit dienen diese CT-Timing-Ergebnisse als Referenz für dynamische Magnetresonanz (MR)-Untersuchungen, z.B. MR-Angiographien. Allerdings gibt es zwischen beiden Untersuchungen und den beiden verwendeten Arten von Kontrastmitteln erhebliche Unterschiede, welche durchaus vermuten lassen, dass auch die Kontrastmitteldynamik beider Untersuchungen verschieden ist.

Diese Unterschiede sind:

- 1) die Menge an Kontrastmittel (CT: bis zu 250 ml; MR bis zu 60 ml),
- 2) die Viskosität von Gd-DTPA (MR) ist wesentlich geringer als die von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel,
- 3) Gd-DTPA erzeugt im Gegensatz zum Röntgenkontrastmittel keinen eigenen Kontrast, sondern es verkürzt die Relaxationszeiten (T1 und T2) der Atomkerne des umgebenden Gewebes.

Zusätzlich ist bekannt, dass Röntgenkontrastmittel eine Gefäßkonstriktion hervorrufen, während Gd-DTPA keinen Einfluss auf die Gewebedurchblutung hat. Diese Unterschiede lassen vermuten, dass beide Kontrastmittel einen unterschiedlichen Einfluss auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Untersuchungen haben.

Im folgenden wird auf die verschiedenen Methoden zur Gefäßdarstellung in der MRT, ihre klinische Bedeutung sowie in der MR-Bildgebung verwandte Kontrastmittel eingegangen.

1.1. MR-Angiographie

Die MR-Angiographie bezeichnet die nicht-invasive Darstellung von Gefäßen und Gefäßregionen mit oder ohne Kontrastmittel mit der in der MR-Bildgebung üblichen Abfolge von HF-Anregungen und Magnetfeldgradienten zur räumlichen Selektion und Kodierung.

Derzeit gibt es drei unterschiedliche angiographische Techniken in der MR-Bildgebung.

1.1.1. Technik der nicht-kontrastmittelverstärkten MR-Angiographie

1.1.1.1. Time-of-flight-Angiographie (TOF)

Die Technik der „time-of-flight“-Angiographie beruht auf dem sogenannten „inflow“-Effekt. Das bedeutet, dass der Effekt ausgenutzt wird, dass immer wieder frisches Blut

in das gewählte Bildgebungsvolumen einfließt.

Aus einer schnellen Abfolge von HF-Anregungen ergibt sich eine Sättigung des stationären Gewebes. Die Schicht wird also immer wieder mit kurzer Repetitionszeit und hohem Flipwinkel angeregt. Das stationäre Gewebe liefert durch die Sättigung nur noch ein schwaches Signal, das Bild wird dunkel. Das Blut hingegen unterliegt dieser Sättigung nicht, da immer wieder „frisches“, also noch nie angeregtes und damit vollkommen relaxiertes Blut in die gewählte Schicht nachfließt. So wirkt das Blut als endogenes Kontrastmittel, und es ergibt sich aus jeder Anregung das volle Signal, wodurch sich die Gefäße leuchtend hell darstellen.

Das Ganze setzt voraus, dass die Sequenz schnell genug ist, um ein Signal vom fließenden Blut zu bekommen, daraus ergibt sich eine kurz zu wählende Echozeit.

Nachteile entstehen bei diesem Prinzip, wenn das Blut sehr langsam fließt, da nicht genügend ungesättigtes Blut nachfließen kann. Dadurch kommt es zum Signalverlust. Weiterhin kann es durch bestimmte Verlaufsrichtungen der Gefäße zum Signalverlust kommen. Weist ein Gefäß in der betroffenen Schicht beispielsweise einen schleifenförmigen Verlauf auf, so kann die Schicht von demselben Gefäß zweimal getroffen werden, wodurch das Signal abnimmt. Ähnlich verhält es sich bei einem planen Verlauf in einer Schicht, bei dem das Blut mehrere Anregungsimpulse erfährt und so an Signal verliert. Frische Thromben bergen die Gefahr, da sie ein kurzes T1 haben, dass sie nicht ausreichend gesättigt werden können und so hell erscheinen, sich

somit nicht vom fließenden Blut abheben. (Weishaupt D et al., 2001)

1.1.1.2. Phasenkontrasttechnik (PC-Angiographie)

Die Phasenkontrasttechnik stellt wie die Time-of-flight-Angiographie das fließende Blut hell, also signalreich dar. Deshalb wird sie auch als „bright-blood“-Technik bezeichnet.

Bei dieser Technik ist es notwendig, eine Referenzmessung zu erheben. Dabei wird ein Bild ohne und ein Bild mit zwei zusätzlichen Gradienten aufgenommen. Diese zusätzlichen Magnetfeldgradienten führen dazu, dass die in Bewegung befindlichen Spins eine Phasenverschiebung aufgrund ihrer Bewegung entlang dieser Gradienten im Vergleich zu den stationären Spins erfahren. Stationäre Spins erfahren keine Phasenverschiebung, da sie sich zwischen der Applikation der Gradienten nicht bewegen. Aus der Subtraktion der beiden Datenpaare resultiert eine Auslöschung des Hintergrundsignals. Dadurch bleibt das fließende Blut sichtbar. (Ruehm SG et al., 2002)

Ein Vorteil gegenüber der TOF ergibt sich bei der Phasenkontrasttechnik dadurch, dass Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit aus den erhobenen Daten berechnet werden können, weil die Phasenverschiebung der sich in Bewegung befindlichen Spins proportional zu ihrer Geschwindigkeit ist.

Die lange Messzeit durch die Referenzmessungen wirkt sich nachteilig aus. Außerdem hängt die Bildqualität stark von der Einstellung der Flusssensitivierung ab, so dass es

nötig ist, schon im voraus in etwa die Größenordnung der Geschwindigkeit zu kennen. (Heiland S et al., 2001)

1.1.2. Kontrastmittelverstärkte MRA (contrast enhanced MR angiography, ce MRA)

Bei dieser Technik bildet sich die zu untersuchende Gefäßregion aufgrund des Durchganges eines Kontrastmittelbolus ab. Dabei wird eine schnelle Gradientenechosequenz mit kurzen Repetitions(TR)- und Echozeiten (TE) angewendet, während paramagnetisches Kontrastmittel intravenös appliziert wird. (Ruehm SG et al., 2002)

Die kurze TE ermöglicht die Wahl einer kurzen TR, somit ist es möglich, ein 3D-Volumen in einer Zeitspanne aufzunehmen, in der der Patient den Atem anhalten kann. Das Kontrastmittel führt dazu, dass sich die longitudinale Relaxationszeit des Blutes auf eine Zeit in der Größenordnung 50 ms verkürzt. Sättigungseffekte spielen keine Rolle mehr. (Nitz WR et al., 1999)

Bei dieser Methode führt nicht die Flusseffekte, sondern das applizierte Kontrastmittel zu einem hellen Signal innerhalb der untersuchten Gefäßregion. Wichtig ist bei dieser Aufnahmetechnik die Abstimmung zwischen Gabe eines Kontrastmittelbolus und Beginn der Datenakquisition. (Ruehm SG et al., 2002)

Eine im klinischen Alltag häufig verwendete Methode, um die Datenakquisition mit dem Anfluten des Kontrastmittels zu synchronisieren, ist das Prinzip des Testbolus. Dazu wird ein kleines Volumen (1-2 ml) an Kontrastmittel intravenös appliziert und die Transitzeit mittels einer ultraschnellen Turboflashsequenz ermittelt, die dann die Zeitspanne zwischen Bolusinjektion und Start der Datenakquisition bestimmt. (Weishaupt D et al., 2001)

1.1.3. Kurzer Vergleich der drei Methoden

Für die Time-of-flight-Angiographie spricht die gute Kontrastgebung und die relativ kurze Aufnahmezeit. Nachteilig wirkt sich, wie oben schon erwähnt, die Signalintensitätsabnahme z. B. bei langsamem Fluss oder abgewinkelten Gefäßverläufen aus.

Die Phasen-Kontrast-Angiographie ermöglicht die Bestimmung der Flussrichtung und der Flussgeschwindigkeit. Als problematisch bei diesem Verfahren erweisen sich die zeitaufwendigen Bildrekonstruktionen und die längeren Messzeiten aufgrund der notwendigen Referenzmessungen. (Weishaupt D et al., 2001)

Die kontrastmittelverstärkte MRA bietet gegenüber den beiden anderen Methoden den Vorteil der detaillierten Darstellung der untersuchten Blutgefäße (Lumina) auch bei turbulenten Flussverhältnissen, wie z. B. bei Stenosen oder Aneurysmen. (Heiland S et

al., 2001) Weiterhin ist dieses Verfahren weniger anfällig für Artefakte. (Ruehm SG et al., 2002)

Ein kritischer Punkt ist der Zeitpunkt der Datenakquisition. Zur Erreichung einer optimalen Bildqualität müssen die Kontrastmittelgabe und der Zeitpunkt der Datenerhebung zeitlich aufeinander abgestimmt werden. (Ruehm SG et al., 2002)

1.2. MR-Angiographie in der klinischen Anwendung

1.2.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Die Vorteile der MR-Angiographie beruhen insbesondere auf der nicht invasiven Natur der Methode im Vergleich mit Referenzmethoden wie beispielsweise der konventionellen Angiographie oder der digitalen Subtraktionsangiographie. Für die Datenerfassung, die sehr schnell erfolgt, werden bei der Darstellung beider Carotiden nur etwa 5 bis 10 Minuten benötigt. Die Nachbearbeitung kann im Nachhinein erfolgen, wenn der Patient den Magneten bereits wieder verlassen hat. (G. Bongartz, 1992)

Die Anwendung der verschiedenen MR-Angiographietechniken im klinischen Alltag sollen nachfolgend kurz an einigen Beispielen dargestellt werden.

1.2.2. Nierenarterien

Durch die Darstellung der Nierenarterien mittels MR-Angiographie ist es möglich, arterielle Stenosen, die zu einer sekundären Hypertonie führen können, nachzuweisen. Diese stenotischen Veränderungen der Nierenarterien sind in etwa 68% der Fälle arteriosklerotisch bedingt.

Während in der Vergangenheit zum Nachweis stenotischer Veränderungen der Nierenarterien TOF-Techniken verwendet wurden, können heute die verschiedenen Nachteile dieser Methode durch eine kontrastmittelverstärkte 3D-MR-Angiographie kompensiert werden. So war es bei den nicht-kontrastmittelverstärkten Techniken lediglich möglich, die proximalen Anteile der Nierenarterien darzustellen. Auch Einschränkungen durch Sättigungseffekte und Atemartefakte aufgrund der langen Datenakquisition sowie die limitierte räumliche Auflösung konnten so behoben werden.

Durch die Verwendung von Kontrastmittel ist es möglich, den gesamten Verlauf mit Segmentarterien und kleinen akzessorischen Nierenarterien verlässlich darzustellen. Schnelle Datenakquisition und hohe räumlich Auflösung sind zwei weitere Vorteile.

Die große diagnostische Genauigkeit dieser Methode im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie konnte in vielen Studien belegt werden. So besaß die 3D-MR-Angiographie in einer Studie von S.G. Ruehm et al. beim Nachweis von hochgradigen

Nierenarterienstenosen (Stenose > 50%) von 39 Patienten eine Sensitivität und Spezifität von 93% bzw. 98%. Auch andere Autoren haben von ähnlichen Resultaten berichtet.

Die MRT dient neben der hochqualitativen Darstellung der morphologischen Verhältnisse auch zur Darstellung funktioneller Parameter, denn mit einer EKG-getriggerten Phasenkontrast-MRA-Sequenz lassen sich auch die hämodynamischen Auswirkungen der morphologischen Veränderungen darstellen. Es können Flussprofile ähnlich der Doppler-Ultraschall-Untersuchung bestimmt werden. Das kann bei der Beurteilung der Erfolgsrate nach einer Revaskularisationstherapie herangezogen werden, wie S.G. Ruehm et al. in ihrer Studie feststellten. Dabei war der Signalverlust in der Phasenkontrast-MRA bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Nierenarterienstenose signifikant ausgeprägter als bei Patienten mit hämodynamisch unwirksamen Stenosen. Für die Abschätzung der Erfolgsrate konnten poststenotische Erweiterungen, Nierenparenchyndicke und Nierengröße als weitere Faktoren miteinbezogen werden.

Hilfreich kann die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie aufgrund der fehlenden Invasivität auch zur Untersuchung potentieller Nierenlebendspender eingesetzt werden. Die exakte Darstellung der Gefäßanatomie sowie die exakte Bestimmung von Nierenanzahl, Längenausdehnung und Lokalisation stellen sicher, daß der potentielle Spender eine normale Niere zurückbehält. (S.G. Ruehm et al., 2002)

1.2.3. Arteria Carotis

Zunehmend erhält auch die Darstellung der Aa. carotides mittels kontrastmittelverstärkter MR-Angiographie zur Abklärung von Gefäßveränderungen Bedeutung.

Trotzdem kommt auch heute noch die Technik der TOF-Angiographie zum Einsatz, denn sie liefert bei schnellen Blutflussgeschwindigkeiten ein ausreichendes Signal aus dem intraluminalen Raum. Insbesondere zur Differenzierung zwischen Stenose und hochgradigem Verschluß eines Gefäßes ist die TOF-Angiographie geeignet. Dennoch ist die genaue Quantifizierung des Stenosegrades bei Flussturbulenzen und dem damit verbundenen Signalverlust schwierig. Auch können bei sehr langsamen Flussgeschwindigkeiten und retrogradem Fluss bevorzugt distal von höhergradigen Stenosen Sättigungsartefakte auftreten. Um diese Probleme zu beheben, kann eine multiple überlappende Dünnschichtakquisition (multiple overlapping thin slab acquisition, MOTSA) herangezogen werden. Nachteile hieraus entstehen durch lange Akquisitionzeiten und den daraus folgenden vermehrten Bewegungsartefakten.

Die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie eignet sich zur genauen Klassifizierung von Stenosen in diesem Bereich, da sie sich durch ein hohes intravaskuläres Signal und fehlende Flussartefakte auszeichnet. Zur Darstellung der Aa. carotis bietet sich besonders die koronare Ebene an. Bei Karotisstenosen kann häufig auch eine Maximumintensitätsprojektion (MIP) hilfreich sein. Oftmals ist es jedoch schwierig, eine

in etwa zeitgleich auftretende Kontrastierung der begleitenden Jugularvenen zu verhindern. Denn bedingt durch die Blut-Hirn-Schranke, die die Extraktion des Kontrastmittels aus dem Gefäßsystem verhindert, ist die arteriell-venöse Rezirkulationszeit sehr kurz. MR-Angiographiesequenzen, die zeitlich aufgelöst sind, um die verschiedenen Gefäßphasen voneinander zu differenzieren, können dieses Problem beheben.

Zusätzlich zur Darstellung des morphologischen Status, also beispielsweise einer Stenose, durch die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie besteht mit Hilfe der Phasenkontrast-Angiographie die Möglichkeit, zusätzlich einen retrograden Fluss festzustellen und darüber hinaus zu quantifizieren.

Laut Link J. et al. (1997) und Rasanen et al. ist die diagnostische Aussagekraft der MR-Angiographie ausreichend hoch, so daß dem Einsatz eines invasiven Verfahrens wie der DSA nur unter bestimmten Umständen der Vorzug gegeben werden sollte. Dazu gehört beispielsweise eine geplante Einbringung eines Stents während einer solchen Intervention. (S. G. Ruehm et al., 2002)

1.2.4. Beckenbeinarterien

Bei der Beurteilung der relativ statischen Iliakalarterien lassen sich mit der TOF-

Angiographie gute Resultate erzielen. Dennoch ist die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie überlegen, da sie sich durch kürzere Meßzeiten und bessere Kontrastgebung auszeichnet. (W.R. Nitz et al., 1999)

Vorteile bietet die kontrastmittelverstärkte MRA gegenüber den konventionellen MRA-Techniken, die ohne Kontrastmittel arbeiten, auch bei der Darstellung der peripheren Gefäße. Diese Vorteile sind die schnellere Datenakquisition, die hohe räumliche Auflösung und das hohe Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Gerade die Darstellung des Gefäßsystems der unteren Extremität war lange Zeit problematisch, was an dem beschränkten Bildfeld und den Beschränkungen bezüglich des Kontrastmittels lag. Gelöst werden konnte dieses Problem durch die sogenannte Bolusverfolgung (bolus-chase) oder Tischverschiebetechniken, dabei werden zwei bis vier überlappende Datensätze akquiriert. Obwohl die räumliche Auflösung noch deutlich unter der konventionellen digitalen Subtraktionsangiographie liegt, lassen sich in der Regel relevante Gefäßpathologien darstellen. (S. G. Ruehm et al., 2002)

Ogleich die digitale Subtraktionsangiographie eine deutliche höhere räumliche Auflösung als die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie vorweisen kann, hat es sich doch gezeigt, daß es auch mit dieser Methode durchaus möglich ist, alle relevanten pathologischen Veränderungen des Gefäßsystems zuverlässig darzustellen. Die Werte für Sensitivität und Spezifität ergeben bezüglich des Nachweises relevanter Stenosen über 90%. (S.G. Ruehm et al., 2002)

1.3. MR-Kontrastmittel

Die in der MR-Bildgebung verwendeten Kontrastmittel dienen dazu, die Signalintensitäts-unterschiede zwischen den zu Geweben verbessern. Die Einteilung der verschiedenen Kontrastmittel kann sowohl nach ihrem Wirkungsmechanismus als auch nach ihrem Verteilungsmuster erfolgen, wobei es Überschneidungen zwischen den einzelnen Gruppen gibt.

MR-Kontrastmittel verändern die körpereigenen Eigenschaften der unterschiedlichen Gewebe und können direkt durch Beeinflussung der Protonendichte durch ihren eigenen magnetischen Dipol oder indirekt durch Veränderung des lokalen Magnetfeldes (also der T1- und T2-Zeiten) in Form von Wechselwirkungen zwischen ungepaarten Elektronenspins des Kontrastmittels und den umliegenden Wasserstoffkernen der Wasser-, Fett- oder Eiweißmoleküle wirken. Je nachdem welcher Effekt vorliegt werden sie als Relaxivitätskontrastmittel (Veränderung des lokalen Magnetfeldes) oder Suszeptibilitätskontrastmittel (Beeinflussung der Protonendichte) bezeichnet.

1.3.1. Paramagnetische Substanzen

Zu den paramagnetischen Relaxivitätskontrastmitteln gehören beispielsweise das am meisten verwendete Gadolinium [III], aber auch Mangan [II] oder Eisen [III]-Chelate.

Charakteristischerweise besitzt diese Art von Kontrastmitteln ungepaarte Elektronen, die dem Molekül einen Dipolcharakter verleihen. Diese ungepaarten Elektronen bestimmen

je nach ihrer Anzahl das magnetische Moment des Kontrastmittels, das wiederum die Relaxivität bestimmt. (Krombach GA et al., 2002)

Paramagnetische Kontrastmittel verkürzen als wesentliche Eigenschaft die T1-Zeit, indem sie die angeregten Spins dazu veranlassen ihre Energie schneller abzugeben, als es ohne Kontrastmittel der Fall wäre. Die Spins erholen sich zügiger und das Signal im MR-Bild nimmt zu. Deswegen werden diese Kontrastmittel auch positive Kontrastmittel genannt. (Weishaupt D et al.2001)

1.3.2. Supermagnetische Substanzen

Substanzen, die dieser Gruppe zugeordnet werden können, z.B. Dysprosium (III), besitzen besonders ausgeprägte paramagnetische Eigenschaften, durch welche sich eine Anordnung der paramagnetischen Ionen in einem Kristallgitter ergibt.

Supermagnetische Substanzen zeichnen sich durch eine Teilchensuspension aus kristallinem Eisenoxyd aus. Die magnetische Domäne wird jeweils aus den einzelnen kristallinen Partikeln gebildet. Umgeben wird das kristalline Eisenoxyd von einer Polymerhülle aus Dextran oder Stärke.

Größe, kristalline Struktur und Hüllsubstanzstruktur bestimmen die Relaxivität. Dabei verweilen kleinere Partikel länger im Blut, während größere Teilchen eher durch das

retikuloendotheliale System aufgenommen werden. (Krombach GA et al., 2002)

Supermagnetische Kontrastmittel verursachen lokale Feldinhomogenitäten und verkürzen die T2-Zeit. Gleiches gilt auch für die ferromagnetischen Substanzen. Besonders auf T2-gewichteten Bildern verursachen sie eine starke Signalabnahme, so dass sie auch als negative Kontrastmittel bezeichnet werden im Gegensatz zu den paramagnetischen Substanzen, die positive Kontrastmittel sind. (Weishaupt D et al., 2001)

Aufgrund der verursachten Inhomogenität des Magnetfeldes und dem T2-Signalverlust sind die supermagnetischen Kontrastmittel auch den Suszeptilitätskontrastmitteln zu zuordnen

1.3.3. Ferromagnetischen Substanzen

Das bekannteste Beispiel für eine ferromagnetische Substanz ist Eisen (Fe).

Bestandteile dieser Substanzgruppe sind Atomverbände mit magnetischen Momenten. Sie können auch ohne äußeres Magnetfeld ein permanentes magnetisches Moment aufweisen und stellen selbst einen Magneten dar.

Sie sind wie die supermagnetischen Kontrastmittel in der Lage, lokale Feldinhomogenitäten zu verursachen. Sie bewirken auf diese Weise am deutlichsten auf

T2-gewichteten Bildern eine Signalintensitätsabnahme. Auch ferromagnetische Kontrastmittel werden als negative Kontrastmittel bezeichnet. (Weishaupt D et al., 2001)

1.4. Verteilung von MR-Kontrastmitteln im Körper

Neben ihrem Wirkungsmechanismus können die verschiedenen MR-Kontrastmittel auch nach ihrer Verteilung und Elimination unterschieden werden. Diese beiden Eigenschaften werden durch Größe und Form der Moleküle bestimmt. Folglich lassen sich extrazelluläre, intravaskuläre und intrazelluläre Kontrastmittel unterscheiden.

1.4.1. Extrazelluläre Kontrastmittel

Hierbei handelt es sich um niedermolekulare wasserlösliche Verbindungen, die sich extrazellulär im Körper verteilen. Sie sind aufgrund der geringen Größe (Molekulargewicht <1500 Dalton) in der Lage aus dem Intravaskularraum in das Interstitium zu diffundieren. Dort binden sie nicht an andere Moleküle und passieren nicht intakte Zellmembranen. (Krombach GA et al., 2002)

Sie bewirken eine Signalzunahme aufgrund einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit.

Zu den klinisch verwendeten Substanzen gehört auch das in dieser Studie verwendete Gd-DTPA, ein Gadolinium (III)-Komplex.

1.4.2. Intravaskuläre Kontrastmittel

Intravaskuläre Kontrastmittel besitzen als höhermolekulare Verbindungen ein Molekulargewicht >30000 Dalton. Mit dieser Größe können sie nicht oder nur sehr langsam durch Kapillarwände diffundieren, daraus erklärt sich die lange intravaskuläre Verweildauer bei intakter Kapillarwand. Sie werden deshalb auch Blood-pool-Kontrastmittel genannt. (Bei geschädigter Kapillarbarriere, beispielsweise durch Trauma, Tumor oder Infektion, bleibt das Kontrastmittel nicht mehr strikt intravaskulär, sondern diffundiert auch in den extravaskulären Raum.)

Ein Vorteil dieser Substanzgruppe entsteht aus einer längeren Plasmahalbwertszeit (> 30 min.), folglich ergibt diese Halbwertszeit ein längeres Zeitfenster für die Durchführung einer MR-Untersuchung. Durch eine hohe T1-Relaxivität kommt es zu einer guten Dosis-Effektivitätsrate. Außerdem kann bei vorgeschädigter Kapillarbarriere eine Hyperpermeabilität erfasst werden. (Krombach Gaet al. 2002)

Pharmakologisch gehören u. a. Gd-Komplexe, welche beispielsweise an Dextran oder Polylysin gebunden sind oder selbst an Serumalbumine binden oder auch Eisenoxydpartikel mit Kohlenhydrathülle zu den intravaskulären Kontrastmitteln.

Die speziellen Eigenschaften machen die intravaskulären Kontrastmittel interessant für die Anwendung in der MR-Angiographie zur Darstellung mehrerer Gefäßgebiete in einer Sitzung. Allerdings kommt es nach der ersten arteriellen Phase zu einer starken

venösen Überlagerung, die eine Nachbearbeitung der Bilder nötig macht. (Weishaupt D et al., 2001)

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Studie befand sich diese Art der Kontrastmittel, beispielsweise das Kontrastmittel MS-325 Schering, Berlin, noch in Form von klinischen Studien in der Erprobung. Ihren Einsatz fanden diese Substanzen bis jetzt hauptsächlich in der MR-Angiographie und in der Perfusionssmessung am Myokard. (Krombach Gaet al., 2002)

Seit 2005 ist MS-325 als Vasovist® (Schering) für MR-Untersuchungen zugelassen.

1.4.3. Intrazelluläre Kontrastmittel

Freie Ionen bilden die Bestandteile der intrazellulären Kontrastmittel. Diese freien Ionen können über einen selektiven Membrantransport ins Zellinnere aufgenommen werden. Es gibt derzeit eine einzige zugelassene Substanz (Teslascan Nycomed Amersham, Oslo, Norwegen), die klinisch Anwendung findet. Bei dieser Substanz, die Mn-DPDP heißt, handelt es sich um Mangan in Form von Mn^{2+} , das zu einer Verkürzung der T1-Relaxitivität führt. Eingesetzt wird diese Substanz zur Funktionsbestimmung von Geweben. (Krombach GA et al., 2002)

So kann sie beispielsweise über spannungsgesteuerte Kalzium-Kanäle in funktionsfähige Myozyten aufgenommen werden, wozu nekrotische Myozyten nicht mehr in der Lage

sind, was zur Beurteilung der Vitalität des Myokards herangezogen werden kann.
(Bemerich J et al., 2000)

Die **Tabelle 1.1.** faßt die unterschiedlichen Kontrastmittel bezüglich Verteilungsvolumen und Einsatzbereiche zusammen.

	<i>Aktives</i>	<i>Kontrast-</i>	<i>Handels-</i>	<i>Einsatzbereiche</i>
	<i>Atom</i>	<i>mittel</i>	<i>name</i>	
Extrazellularraum	Gadolinium	z. B. Gadopentate dimeglumine Gd-DTPA, Gadodiamide Gd-DPTA-BMA	Magnevist®, Schering Omniscan®, Nycomed Amersham	1. Vitalitätsdiagnostik nach Myokardinfarkt 2. Perfusionsmessung, 3. Angiographie
Intrazellularraum	Mangan	Mangafodipir trisodium	Teslascan®, Nycomed Amersham	Funktionsbestimmung
Intravaskular- raum	Eisen	z. B. SH-U 555A, Ferumoxtran AMI-277	Resovist®, Schering, Combidex Advanced Magnetic	1. Untersuchung der mikrovaskulären Integrität 2. Angiographie

Tab. 1.1. Beispiele für Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Studie wurde als prospektive Untersuchung im Zeitraum von *Mai 2001 bis Mai 2002* am Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg in der Abteilung für Strahlendiagnostik durchgeführt.

Bei den teilnehmenden Probanden handelte es sich um Patienten, welche zu einer MR-Routineuntersuchung des Abdomens mit geplanter i.v.-Gabe von Gd-DTPA vorgesehen waren. Alle Patienten gaben vor der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis

Vor Beginn der Studie wurde das Studienziel in einem Studienprotokoll festgelegt.

Die Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg, der das Protokoll vorgelegt wurde, begutachtete dieses positiv.

2.1. Studienziel

Mit dieser Studie soll der Einfluß der Menge an Gd-DTPA auf das vaskuläre Signalverhalten nach einer Bolusinjektion festgestellt und die Hypothese geprüft werden, dass sich die Menge des Kontrastmittels auf die Länge des Kontrastmittelbolus auswirkt.

Es sollen statistisch verwertbare Grundlagen über das Kontrastmittelverhalten unterschiedlicher Mengen gewonnen werden, die dann dazu dienen sollen, die Kontrastmittelapplikation bei dynamischen MR-Untersuchungen zu standardisieren.

2.2. Statistische Planung der Studie

Die Fallzahl wurde auf der Basis Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test mit einem Fehler 1. Art von 0,05 und einem Fehler 2. Art von 0,1 berechnet.

Diese Berechnung ergab einen Stichprobenumfang von $n=20$ Patienten pro Gruppe, das bedeutet einen Gesamtumfang der Stichprobe von $n=60$ Patienten bei der Verteilung auf drei Gruppen.

2.3. Patientenkollektiv

Die im Rahmen der Studie untersuchten Probanden setzten sich aus stationären und ambulanten Patienten aus allen Abteilungen des Klinikums der Philipps-Universität Marburg zusammen.

Insgesamt wurden 77 Patienten (40 Frauen und 37 Männer, Durchschnittsalter 57 Jahre \pm 14 Jahre) untersucht, von denen 17 Patienten ausgeschlossen werden mussten. Somit konnten 60 Patienten (32 Frauen und 28 Männer, Durchschnittsalter 56 Jahre \pm 14 Jahre) in die Studie aufgenommen werden.

	<i>einfache KM- Menge</i>	<i>zweifache KM- Menge</i>	<i>dreifache KM- Menge</i>	<i>gesamt</i>
Geschlecht	8/12	10/10	10/10	28/32
männlich/weiblich				
Durchschnittsalter in Jahren \pm	54 \pm 13	57 \pm 14	57 \pm 16	56 \pm 14
Standardabweichung				
Durchschnittsgewicht (kg)	69 \pm 11	69 \pm 13	77 \pm 12	71 \pm 12
\pm Standardabweichung				

Tabelle 2.1. Demographische Daten der drei Untergruppen

Bei allen Patienten wurde die MR-Untersuchung des Abdomens als Routineuntersuchung im normalen Tagesprogramm durchgeführt.

Die Indikationsstellung für diese Untersuchung, ebenso wie Alter und Geschlecht der Probanden spielten keine Rolle bei der Aufnahme in die Studie.

2.4. Ein- und Ausschlußkriterien

2.4.1. Einschlußkriterien

Alle Patienten, die für eine MR-Routineuntersuchung des Abdomens mit geplanter i.v.-Kontrastmittelgabe vorgesehen waren, konnten nach schriftlicher Einwilligung in die Studie aufgenommen werden.

2.4.2. Ausschlußkriterien

Zu den Ausschlußkriterien gehörte eine vorbekannte Herzerkrankung, um Unterschiede in der Kontrastmitteldynamik aufgrund veränderter Kreislaufparameter zu vermeiden. Auch eine vorgesehene dynamische MR-Untersuchung, wie z.B. eine MR-Angiographie oder eine MR-Untersuchung der Nebennieren in demselben Untersuchungsgang, konnte mit einer Untersuchung im Rahmen dieser Studie nicht vereinbart werden, weil für die Erhebung der gewünschten Parameter eine Kontrastmitteldynamik notwendig war.

Weiterhin erfolgte ein Ausschluß, wenn es nicht möglich war, bei dem Patienten eine 18g-Braunüle zu legen.

Ebenfalls galten auch bei diesen Untersuchungen die allgemeinen Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung wie massive Klaustrophobie, Adipositas per magna und eine positive Metallanamnese, so z. B. Verletzung durch metallische Fremdkörper, Metallclips nach Gefäßoperationen, künstliche Herzklappen aus Metall, Herzschrittmacher, implantierte Medikamentenpumpen.

2.5. Aufklärung der Probanden

Am Tag vor der geplanten Untersuchung fand die Befragung der Probanden zur Teilnahme an der Studie statt.

In einem ausführlichen Gespräch erfolgte die Aufklärung über die Durchführung und

den Nutzen der Studie. Ebenso wurden die Risiken und die Nachteile, die mit der Teilnahme an der Studie verbunden waren, genau erläutert.

Ein den Patienten ausgehändigtes Informationsblatt fasste dann noch einmal alle wesentlichen Dinge zusammen. Es blieb ausreichend Zeit und Gelegenheit, um bis zum Zeitpunkt der Untersuchung noch offen gebliebene Fragen zu stellen.

Weiter wurden die Patienten zu vorliegenden kardialen Erkrankungen befragt.

2.6. Zusätzliche Belastung und Risiko für teilnehmenden Patienten

Es wurden nur Patienten inkludiert, bei denen eine Kontrastmittelgabe geplant war, so dass die Gabe des Kontrastmittels keine zusätzliche Belastung darstellte.

Das verwendete Kontrastmittel (Magnevist®, Schering, Berlin) ist in einer Dosierung bis zu 0,3 mmol/kg Körpergewicht zugelassen. Somit überstieg auch die Gabe der dreifachen Menge an Kontrastmittel im Vergleich zu der sonst üblichen Menge niemals die zugelassene Höchstdosis.

Zusätzlich potentiell belastend war die durch die zusätzliche Bilderfassung verlängerte Liegezeit im Magneten. Im Rahmen der Studie verlängerte sich die Liegezeit für jeden Patienten um ca. 10 Minuten.

2.7. Aufnahme in die Studie

Nach schriftlicher Einwilligung und Ausschluß einer kardialen Vorerkrankung konnten die Patienten in die Studie aufgenommen werden.

2.8. Ablauf der Untersuchung

2.8.1. Einteilung der Patienten

Die Patienten wurden randomisiert in drei Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Mengen an Kontrastmittel. Die erste Gruppe erhielt die Kontrastmittelmenge 0,1 mmol/kg Körpergewicht, Gruppe 2 0,2 mmol/kg Körpergewicht und die letzte Gruppe 0,3 mmol/kg Körpergewicht.

Die Zuteilung der Patienten zu den drei unterschiedlichen Kontrastmittelgruppen erfolgte anhand einer Randomisierungsliste, die vom Programm Bias (Abteilung Biomathematik, Klinikum der Universität Frankfurt) erstellt wurde.

2.8.2. Technische Durchführung

Die MR-Untersuchungen wurden alle einheitlich mit einem 1,0 Tesla supraleitenden Magnetresonanztomographen (Magnetom Expert, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Die

Schichtdicke betrug hier 5 mm, die Akquisitionszeit war 3,75 sec. Eine vom Hersteller bereitgestellte 3D-Gradienten-Echosequenz (3D-Flash: TR/TE: 5,7 ms/2,2 ms; FoV: 350*350 mm²; Matrix: 128*65) lieferte Bilder in coronarer Ebene parallel zum Verlauf der Aorta. Alle 10 sec. wurde eine Serie in 16 Bildern aufgenommen. Die gesamte Untersuchungszeit betrug 10 min. Dabei wurden aufgrund von Speicherplatzrestriktionen 58 Serien aufgenommen.

Die i.v.-Applikation des Kontrastmittels erfolgte durch einen Injektor (Spectris®, MedRad, Pittsburgh, PA) in einer Konzentration von 0,1 – 0,3 mmol/kg Körpergewicht. Die Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels betrug 2 ml/sec.

Die Verwendung einer 18g-Braunüle, welche in die Kubitalvene platziert wurde, war Voraussetzung, um die Probleme, die auf die Nadelgröße zurückzuführen sind, zu eliminieren. Diese Problematik wurde bereits von Saini et al. (Saini et al. 1991) beschrieben.

Nach jeder Gadoliniuminjektion wurden 20 ml Kochsalz mit der gleichen Injektionsgeschwindigkeit nachgespült.

Die Bildakquisition wurde zeitgleich mit dem Beginn der Kontrastmittelgabe gestartet.

Die Speicherung der gewünschten Bildsequenzen erfolgte auf einer Magneto-optical Disc.

2.9. Auswertung der Bilder

In der Auswertung der entstandenen Bilder wurden verschiedene Organe und Gefäße des Abdomens berücksichtigt. Dies waren im Einzelnen die Aorta, die Pfortader, die Vena cava, die Leber, die Milz und die Niere.

Verwendet wurde dazu ILAB4, ein Entwicklungs- und Untersuchungsprogramm zur Analyse medizinisch-radiologischer Bilder (MeVis, Bremen). Mit Hilfe dieses Programms konnte in die genannten Strukturen des Abdomens eine kreisförmige „region of interest“ (ROI) gelegt und so eine Signalintensitätszeitkurve erzeugt werden.

Neben diesen Kurven aus den jeweiligen Organen und Gefäßen wurde auch eine ROI in einem Bereich gelegt, der außerhalb der Strukturen des Abdomens lag. Diese Werte wurden mit „Luft“ bezeichnet und jeweils zum übereinstimmenden Zeitpunkt von den jeweiligen Organ- und Gefäßwerten abgezogen, um ein Hintergrundrauschen aus den jeweiligen Bildern zu eliminieren. Diese Werte dienten als Grundlage für alle weiteren Berechnungen.

Aus diesen Signalintensitätskurven für jedes einzelne Organ bzw. Gefäß ließen sich verschiedene Parameter ablesen, die dann zum Vergleich miteinander herangezogen werden konnten.

Bestimmt wurden die Basissignalintensität (BI), die 200%-Zeit (entspricht der Zeit vom Beginn der Injektion des Kontrastmittels bis zum Zeitpunkt, wenn die Signalintensität auf über 200% der Basissignalintensität angewachsen ist), die Spitzensignalintensität

(SSI entspricht dem Maximum der Signalintensität im Verlauf der Untersuchung) und die Spitzensignalintensitätszeit ($t(\text{SSI})$) entspricht der Zeit um SSI zu erreichen). Zusätzlich errechnet wurden die 50%-Zeit (entspricht dem Zeitraum von $t(\text{SSI})$ bis zum Zeitpunkt des SI-Abfalls auf 50% der SSI) und die Endsignalintensität, welche die Signalintensität am Ende der Untersuchung (zum Zeitpunkt 10 min.) wiedergibt.

Ausgehend von diesen Parametern konnten weitere benötigte Parameter (relative Spitzensignalintensität, relative Signalintensität nach 10 min., Wash-Out-Zeit) berechnet werden. So ergibt sich die relative Spitzensignalintensität aus der Division der Spitzensignalintensität durch die Basissignalintensität und die relative Signalintensität nach 10 min. aus der Division der Endsignalintensität (zum Zeitpunkt 10 min.) durch die Spitzensignalintensität.

2.10. Statistische Auswertung

Die drei Gruppen wurden hinsichtlich verschiedener Parameter ausgewertet.

Das Hauptzielkriterium war die Wash-out-Zeit, welche der Länge des Kontrastmittelbonus entspricht:

$$\text{Wash-out-Zeit} = 50\text{-Zeit} - t(\text{SSI}) \quad (1)$$

Die Nebenkriterien bestanden aus:

$$\text{Relativer Spitzensignalanstieg} = \text{SSI} / \text{BI} \quad (2)$$

$$t(\text{SSI}) \quad (3)$$

$$\text{Anstiegszeit} = t(\text{SSI}) - 200\text{-Zeit} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \text{relative Signalintensität (10 min.)} = \\ \text{Endsignalintensität (10 min.)} / \text{SSI} \quad (5) \end{aligned}$$

Hierbei wurden die Nebenkriterien verwendet, um das Hauptzielkriterium zu berechnen oder um Daten für die weitere Planung der Studie zu gewinnen.

Für jede der drei Kontrastmittelgruppen ergaben sich dann die Werte der Haupt- und Nebenkriterien für die jeweils sechs untersuchten Organe. Von den errechneten Werten wurden vor dem Fortsetzen der statistischen Berechnungen die jeweils für den Zeitpunkt der einzelnen Messung erhobenen Werte in der umgebenden Luft (Hier wurde die ROI in einen Bereich des Bildes gelegt, in dem Luft zu erwarten war.) subtrahiert. Um die große Anzahl an Daten etwas übersichtlicher zu gestalten, bot es sich zunächst an, die einzelnen Ergebnisse innerhalb der drei Kontrastmittelgruppen in Mittelwerte und Standardabweichungen zusammenzufassen, um dann mit diesen Werten

die weiteren Berechnungen durchzuführen. Es ergaben sich dann für jedes der sechs Organe in jeweils drei Kontrastmittelgruppen ein Mittelwert und eine Standardabweichung für die relative Signalintensität, die Spitzensignalintensität, die Anstiegszeit, die relative Signalintensität nach 10 min. und die wash-out-Zeit.

2.11. Statistischer Test

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Ergebnisse wurde eine Freeware Software genutzt (www.R-project.org). Es galt die Unterschiede zwischen den drei Kontrastmittelgruppen bezüglich Gewicht, Alter, Signalintensität und Bildkontrast zu untersuchen. Die betrachteten Signalintensitäten waren die wash-out-Zeit (Hauptzielkriterium), sowie die Ankunftszeit, die relative Signalintensität, die Spitzensignalintensitätszeit und die relative Signalintensität nach 10 min. Der Bildkontrast der Aorta wurde ins Verhältnis zu den fünf anderen Organen bzw. Gefäßen gesetzt.

Unter der Anwendung der one-way-ANOVA konnten die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kontrastmittelgruppen ermittelt werden. Wegen multiplem Testen wurden die errechneten p-Werte nach Bonferroni (Miller RG, 1981) korrigiert. Deswegen konnten die eigentlichen Ergebnisse der Studie zwischen den drei Kontrastmittelgruppen als signifikant betrachtet werden bei p-Werten für jeden

Parameter kleiner als 0,05 für Alter und Gewicht, da hier kein multiples Testen stattfand und weniger als $0,005/25=0,002$ für die Signalintensitätsparameter.

Wenn wenigstens zwei Kontrastmittelgruppen für einen betrachteten Parameter einen signifikanten Unterschied aufwiesen, wurde dieses als statistisch signifikant im Rahmen der one-way-ANOVA betrachtet. Um jedoch herauszufinden, welche Kontrastmittelgruppen statistisch signifikante Unterschiede aufweisen, wurden noch drei paarweise t-Tests zwischen allen möglichen Paarungen (1 vs. 2, 1 vs. 3, 2 vs. 3) durchgeführt. Die ermittelten p-Werte wurden weiterhin einer Korrektur nach Hommel (Hommel G, 1988) unterzogen, welche in diesem Fall weniger vorsichtig und mehr angemessen war als die Korrektur nach Bonferroni. Die korrigierten p-Werte für den jeweiligen paarweise durchgeführten t-Test wurden mit $\alpha=0.05$ festgelegt. Der Unterschied zwischen zwei Kontrastmittelgruppen wurde als signifikant bewertet, wenn der entsprechende korrigierte p-Wert unter dem signifikanten Niveau lag.

3. Ergebnisse

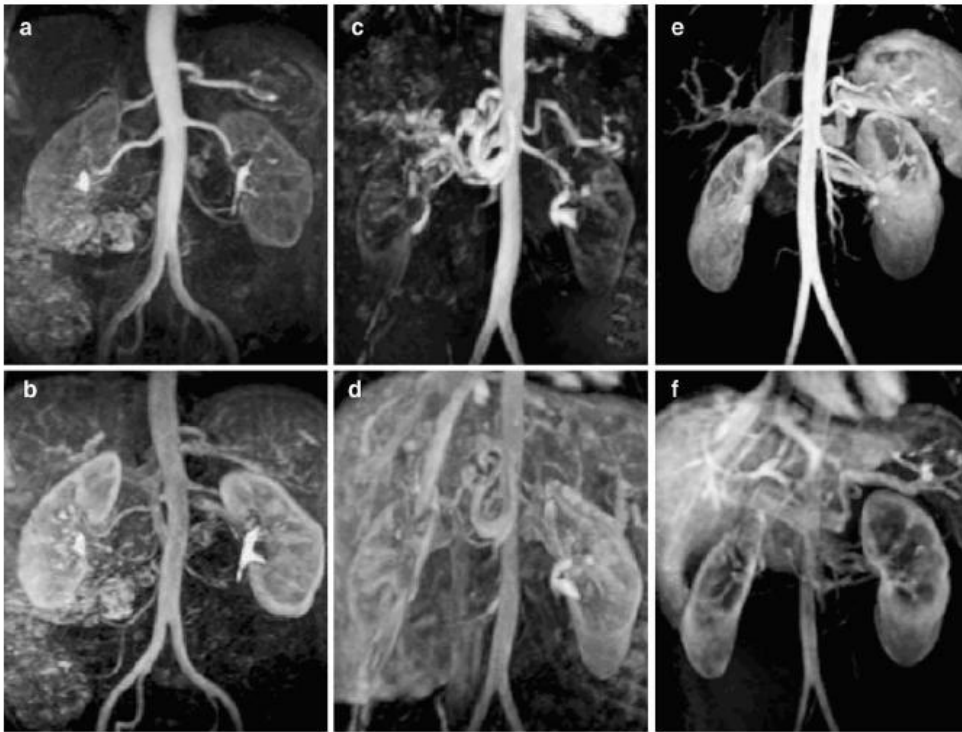


Abbildung 1 Maximale Signalintensitäten nach einfacher KM-Menge (a, d), nach zweifacher KM-Menge (b, e) und dreifacher KM-Menge (c, f)

3.1. Patienten und Aufnahme in die Studie

Zur Teilnahme an der vorliegenden Studie wurden insgesamt 86 Patientinnen und Patienten befragt, bei denen eine MR-Untersuchung des Abdomens im normalen Tagesprogramm geplant war.

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch lehnten 9 Patienten die Teilnahme an der Studie ab. Die anderen 77 Patienten, darunter 40 Frauen und 37 Männer im Alter

von 22 bis 82 Jahren (Durchschnittsalter 56,9 Jahre \pm 14,4) willigten schriftlich für die Aufnahme in die Studie ein.

Allerdings mussten von den 77 Patienten nach der schriftlichen Einverständniserklärung 17 Patienten wieder ausgeschlossen werden.

Eine Studienteilnehmerin zog vor der Untersuchung ihre Einwilligung zurück. Bei drei Patienten wurde die Untersuchung durch die Stationsärzte abgesagt und bei zwei Patienten, die bereits für eine Untersuchung mit Kontrastmittel aufgeklärt waren, wurde aus medizinischen Gründen entschieden, die Untersuchung ohne Kontrastmittel durchzuführen. Zwei weitere Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da bei ihnen die Untersuchung wegen massiver Klaustrophobie abgebrochen wurde.

Bei sechs Patienten gab es aufgrund der großen Datenmenge Probleme mit der Speicherkapazität des MR-Tomographen, so daß diese Daten aufgrund von technischen Problemen nicht vollständig vorlagen und deshalb nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

Probleme mit dem venösen Zugang (Paravasat des Kontrastmittels) waren bei drei anderen Patienten der Ausschlussgrund. Diese Patienten wurden mit einem einfachen Kompressionsverband behandelt. Des weiteren wurde eine Nachuntersuchung nach 24 Stunden durchgeführt. Die Schwellung war zu diesem Zeitpunkt bei allen Patienten

zurückgegangen und es bestanden keinerlei Beschwerden mehr.

Somit konnten die MR-Bilder des Abdomens von 60 Patienten eingeteilt in drei Kontrastmittelgruppen (32 Frauen und 28 Männer, Durchschnittsalter 56,1 Jahre \pm 14,1 Jahre) in die Auswertung einbezogen werden. Die drei unterschiedlichen Kontrastmittelgruppen zeigten keinerlei signifikante Unterschiede bei der Betrachtung von Alter ($p = 0,51$) und Gewicht ($p = 0,76$).

Bei keinem der untersuchten Patienten konnten nach der Untersuchung Einschränkungen aufgrund der zwei- bis dreifach höheren Kontrastmittelmenge festgestellt werden.

3.2. Quantitative Ergebnisse

Es ergeben sich für jede der drei Kontrastmittelgruppen 30 Mittelwerte und 30 Standardabweichungen aus sechs Organ- bzw. Gefäßwerten und den Parametern 1-5. Diese sind in den Tabellen 3.1. bis 3.3. bzw. 3.4. bis 3.7. im Anhang zusammengefasst.

Da die Spitzensignalintensität und die wash-out-Zeit in dieser Studie von besonderem Interesse sind, zeigen die untenstehenden Tabellen die maximale Intensität des Kontrastmittelsignales und die wash-out-Zeit in unterschiedlichen Geweben bzw. Gefäßen direkt im Vergleich der drei unterschiedlichen Kontrastmittelgruppen.

3.2.1 wash-out-Zeit (WO)

Das Hauptzielkriterium dieser Studie ist die Wash-out-Zeit, die den Zeitpunkt beschreibt, an dem die Signalintensität des Kontrastmittels um 50% im Vergleich zur Spitzensignalintensität abgefallen ist.

Die Werte lassen in der Aorta ein ansteigendes Verhalten von Gruppe 1 über Gruppe 2 nach Gruppe 3 erkennen. Die ANOVA ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,05$). So liegt der Wert für die erste Gruppe zunächst bei 39 ± 45 s, um in der zweiten Gruppe nicht signifikant ($p = 0,06$) auf 63 ± 33 s anzusteigen und in der dritten Gruppe den höchsten Wert von 137 ± 54 s zu erreichen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 und der dritten Gruppe waren jeweils signifikant ($p < 0,05$).

Während die Vena cava keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigt ($p = 0,72$), verhält sich die Pfortader genauso wie die Aorta. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p = 0,42$), aber zwischen den Gruppen 1 und 2 und der dritten Gruppe ($p < 0,05$).

Bei der Leber liegt WO im Mittel bei 503 ± 52 s in der ersten Kontrastmittelgruppe. Diese weist auch signifikante Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen auf ($p < 0,05$).

In der Gruppe 2 fällt WO auf 397 ± 146 s ab, um dann in der dritten Gruppe mit 423 ± 143 s relativ konstant zu bleiben. Zwischen der zweiten und dritten Gruppe gibt es dann keinen signifikanten Unterschied mehr ($p = 0,85$).

Milz und Nieren zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p = 0,87$ bzw. $p = 0,57$).

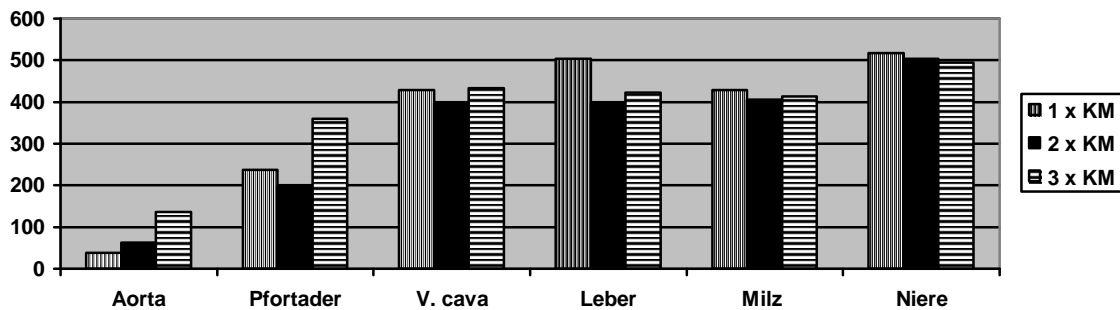


Diagramm 1 Mittelwerte wash-out-Zeit

3.2.2. Relative Signalintensität (RSI)

Die relative Signalintensität beschreibt das Verhältnis zwischen der Spitzensignalintensität und der Basissignalintensität. Die relative Signalintensität ist unabhängig von den Einstellungen des MR-Scanners und kann somit besser zwischen einzelnen Individuen verglichen werden.

Die Ergebnisse für die Auswertung der Aorta zeigen einen signifikanten Anstieg der relativen Signalintensität von Gruppe 1 zu Gruppe 2 mit 21 ± 7 und 41 ± 26 ($p < 0,05$). Im Vergleich zu Gruppe 3 zeigt sich dann kein weiterer Anstieg mehr ($p = 0,81$). Die Werte für diese Gruppe liegen dann bei 39 ± 27 .

Bei den Resultaten der Pfortader zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen in der ANOVA ($p < 0,05$). Dabei steigt RSI signifikant von Gruppe 1 zu Gruppe 2 ($p < 0,05$) und Gruppe 3 ($p < 0,05$) an. Zwischen den Gruppen 2 und 3 besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,16$). Dabei ist allerdings der Wert für Gruppe 2 auffallend hoch. Eliminiert man allerdings zwei extreme Ausreißer, so fällt der Mittelwert für diese Gruppe auf 16 ± 12 . Somit liegen die Werte der Gruppe 2 und 3 auf einem Niveau. Die Vena cava zeigt das gleiche Verhalten wie die Pfortader.

Die Leber zeigt einen konstanten Anstieg von RSI von Gruppe 1 zu Gruppe 3 ($p < 0,05$). Ebenso wie die Leber zeigt die Milz einen ebenfalls konstanten Anstieg, der allerdings nur signifikant zwischen den Gruppen 1 und 3 ist ($p < 0,05$). Die Niere weist lediglich einen signifikanten Anstieg von Gruppe 1 zu Gruppe 2 ($p < 0,05$) auf und bleibt dann für Gruppe 3 auf dem gleichen Niveau ($p = 0,41$).

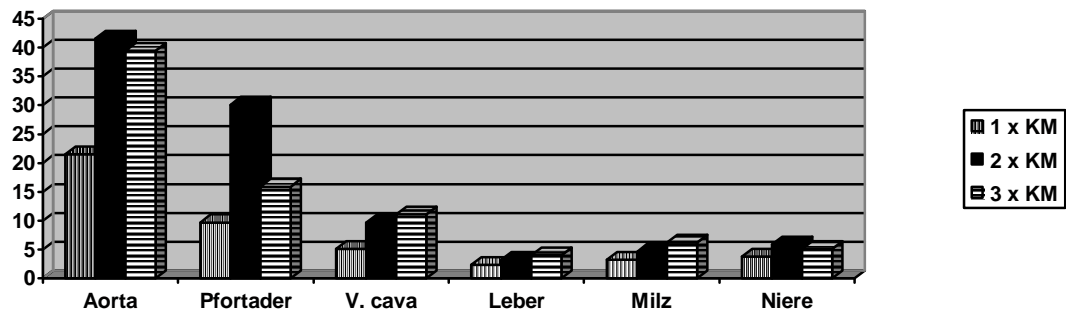


Diagramm 2 Mittelwerte RSI

3.2.3. Spitzensignalintensität (SSI)

Die Spitzensignalintensität entspricht dem Maximum der Signalintensität während der gesamten Untersuchung.

Bei der Betrachtung des Signalverhaltens der Aorta zeigt sich, dass mit steigender Kontrastmittelmenge die SSI von 26 ± 10 für Gruppe 1 über 28 ± 6 für Gruppe 2 auf 32 ± 5 für Gruppe 3 moderat ansteigt. Die Unterschiede sind allerdings nur signifikant zwischen der Gruppe 3 und den beiden anderen Gruppen ($p < 0,05$).

Sowohl Pfortader als auch Vena cava zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Pfortader: $p = 0,26$; Vena cava: $p = 0,11$).

Leber und Milz zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Leber: $p = 0,32$, Milz: $p = 0,13$).

Die erhobenen SSI für die Niere zeigen ein Ansteigen der SSI-Mittelwerte von Gruppe 1 zu den Gruppen 2 und 3 ($p < 0,05$). Die Unterschiede zwischen der zweiten und dritten Gruppe sind nicht signifikant ($p = 0,33$).

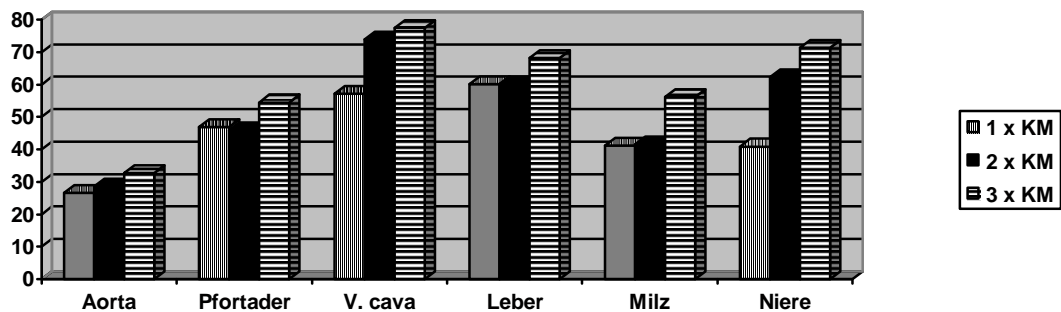


Diagramm 3 Mittelwerte SSI

3.2.4. Anstiegszeit

Als nächstes ist der zeitliche Verlauf des Anstieges der Kontrastmittelintensität im Vergleich der drei Kontrastmittelgruppen zu betrachten. Dieser Parameter ist die Anstiegszeit. Sie entspricht der Differenz zwischen dem Zeitpunkt, an dem das Signal die höchste Kontrastintensität aufzeigt und dem Zeitpunkt, an dem die Intensität des Kontrastes um 200 % im Vergleich zur Basissignalintensität angestiegen ist.

Bei der Betrachtung der Aorta zeigen sich Anstiegszeiten von 4 ± 6 s für Gruppe 1, für Gruppe 2 auf 8 ± 5 s ansteigend und schließlich 10 ± 3 s für Gruppe 3. Allerdings sind nur die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 signifikant ($p < 0,05$).

Für die Pfortader ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,19$).

In der Vena cava dagegen sind die Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und den Gruppen 2 und 3 signifikant ($p < 0,05$), allerdings der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 nicht ($p = 0,87$). Dabei ergeben sich Werte von $40 \text{ s} \pm 29$ (Gruppe 2) und $41 \text{ s} \pm 28$ (Gruppe 3), während die Anstiegszeit im Mittelwert für Gruppe 1 bei $18 \text{ s} \pm 17$ liegt.

Für die Anstiegszeiten bezüglich der Leber und der Niere ist wieder ein konstantes Anstiegsverhalten der Zeiten von Gruppe 1 über Gruppe 2 zu Gruppe 3 zu beobachten. Wobei in der Leber nur der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 signifikant ist ($p < 0,05$), in der Niere dagegen sind die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und den Gruppen 2 und 3 signifikant ($p < 0,05$) und der Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 nicht ($p = 0,65$).

Die Milz zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,10$).

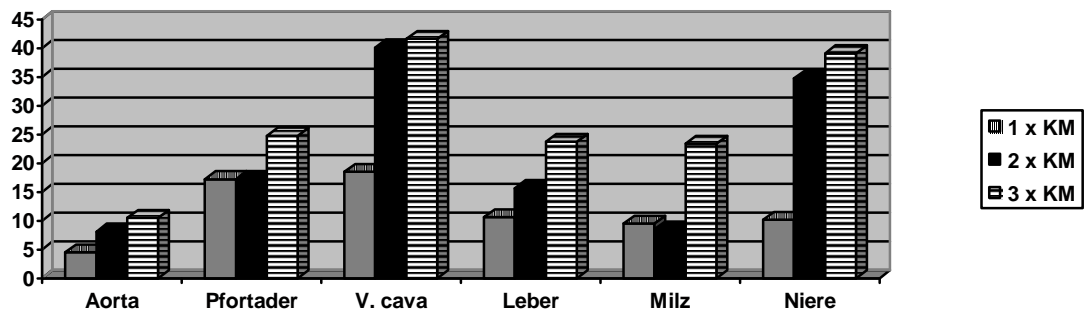


Diagramm 4 Mittelwerte Anstiegszeit

3.2.5. Relative Signalintensität nach 10 Minuten – RSI (10)

Die relative Signalintensität (10 min.) als Verhältnis aus der Endsignalintensität des Kontrastmittels nach 10 min. und der Spitzensignalintensität liegt in den einzelnen Organ- bzw. Gefäßgruppen immer relativ dicht beieinander.

RSI (10) steigt in der Aorta von 24 % \pm 8 % in der ersten Gruppe auf 28 % \pm 4 % in der zweiten Gruppe und schließlich auf 35 % \pm 5 % in der Gruppe 3 an. Dabei sind die Unterschiede zwischen der dritten und den beiden anderen Gruppen signifikant ($p < 0,05$), während der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 nicht signifikant ist ($p = 0,06$).

Ebensolche Anstiege zeigen sich in den Ergebnissen der RSI(10), welche die Pfortader betreffen (Gruppe 1: 47 % \pm 12 %; Gruppe 2: 46 % \pm 14 %; Gruppe 3: 56 % \pm 11 %). Dabei ergeben sich wiederum signifikante Unterschiede ($p < 0,05$ zwischen den Gruppen 1 und 2 und Gruppe 3, $p = 0,24$ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2).

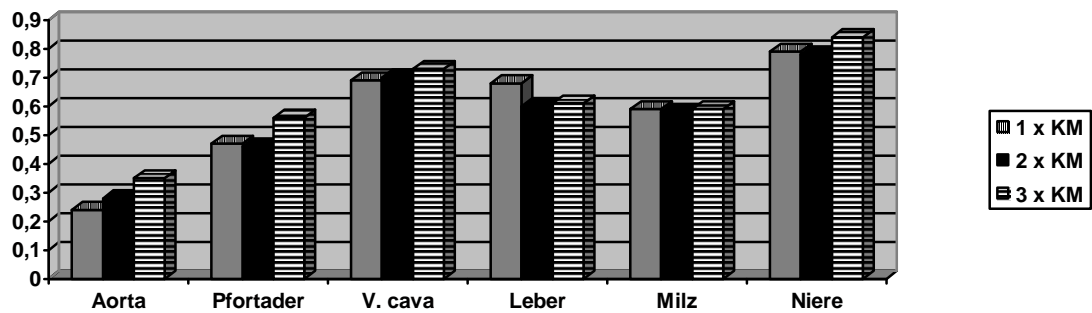
Für die Vena cava ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Bei den parenchymatösen Organen zeigt nur die Leber signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen ($p < 0,05$). Dabei sind die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und den Gruppen 2 und 3 signifikant ($p < 0,05$), während der Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 nicht signifikant ist ($p = 0,67$). In Gruppe 1 ist mit 68 %

$\pm 9\%$ der höchste Wert für RSI(10) zu finden. In der Gruppe 2 fällt der Wert auf $60\% \pm 9\%$ ab, um mit $61\% \pm 11\%$ in der Gruppe 3 im gleichen Niveau zu bleiben.

Bei Betrachtung der relativen Signalintensitäten nach 10 Minuten der Milz und der Nieren in den verschiedenen Kontrastmittelmengengruppen zeigen sich nur geringe Unterschiede. Diese sind für beide Organe nicht signifikant (Milz: $p = 0,99$; Niere $p = 0,20$).

Diagramm 4 Mittelwerte RSI(10)



4. Diskussion

4.1. Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Im Gegensatz zu den in der MR-Bildgebung verwendeten Kontrastmitteln ist die räumliche und zeitliche Verteilung jodhaltiger Kontrastmittel sehr genau bekannt und wird ausführlich in der Literatur der Computertomographie beschrieben. Zur Zeit werden die Erfahrungen auf diesem Gebiet bezüglich Kontrastmitteldynamik und Bolusgeometrie auch auf die dynamische MR-Bildgebung, z. B. die MR-Angiographie angewandt. Dennoch gibt es wie bereits erwähnt erhebliche Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsarten, so daß vermutet werden muß, daß die bekannten Forschungsergebnisse nicht so ohne weiteres als Referenz gelten können. So können u. a. schon die Mengen des verwendeten Kontrastmittels erheblich voneinander abweichen, die Viskosität ist unterschiedlich und jodhaltiges Kontrastmittel erzeugt einen eigenen Kontrast, was beispielsweise für das in dieser Studie verwendete Gd-DTPA nicht gilt. Bisher gab es noch keine Studien, die den Einfluss einer regulären Gadoliniumgabe (0,1 mmol/kg Körpergewicht) auf die Signalintensitätskurve untersucht hat. Es sollten daher mit dieser Studie Daten gewonnen werden, die einen genaueren Aufschluss über die Kontrastmittelkinetik der in der MR verwendeten Substanzen geben. Es sollte der Einfluss unterschiedlicher Kontrastmittelmengen in der MR-Bildgebung gemessen werden, um eine Standardisierung der Kontrastmittelgabe zu erreichen. Es wurde der Einfluss der Menge an Gd-DTPA auf das vaskuläre Signalverhalten nach einer Bolusinjektion festgestellt und die Hypothese geprüft, dass sich die Menge des

Kontrastmittels auf die Länge des Kontrastmittelbolus auswirkt. Dazu wurde eine 3 D Gradienten-Echo Sequenz ausgewählt, um den Einfluss der unterschiedlicher Kontrastmittelmengen zu messen. Weiterhin galten gadoliniumhaltige Kontrastmittel lange Zeit als unbedenklich, besonders als nicht nephrotoxisch und allgemein gut verträglich, wodurch sich auch die verbreitete Anwendung erklärt. Bevorzugt wurden sie bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt, um nephrotoxische Schäden, wie sie z. B. bei Röntgenkontrastmitteln bekannt sind, zu vermeiden. Auch bei bekannten allergischen Reaktionen auf Röntgenkontrastmitteln werden gadoliniumhaltige Kontrastmittel zunehmend als Alternative in der bildgebenden Diagnostik eingesetzt. Im Laufe der Jahre wurden gerade auch mit der Entwicklung der kontrastverstärkten MR zunehmend höhere Dosen angewendet.

Wenn man neuere wissenschaftliche Erkenntnisse der Kontrastmittelsicherheit heranzieht, so wird deutlich, daß gadoliniumhaltige Kontrastmittel längst nicht mehr so bedenkenlos angewendet werden können und eine Dosisreduktion des Kontrastmittels auch für das entsprechende Nebenwirkungsspektrum entscheidend sein kann. Seit 2006 wird von verschiedenen Autoren zunehmend ein möglicher Zusammenhang zwischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei niereninsuffizienten Patienten diskutiert. (Samtleben W., 2007, Giersing C., 2007)

Weltweit wurden ca. 260 Verdachtsfälle bekannt, 78 zu Magnevist ®. Der typische Verlauf beginnt mit Hauterscheinungen (Rötung, Schwellung, Juckreiz, Parästhesien) die bis zu Kontrakturen mit Einschränkung der Mobilität und daraus resultierender

Rollstuhlpflichtigkeit oder Bettlägerigkeit führen können. Weiterhin handelt es sich nicht wie ursprünglich angenommen um eine bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz auftretende fibrosierende Hautveränderung, sondern gleichzeitig können auch andere Organe wie beispielsweise Lunge, Herz, Leber und Nieren betroffen sein. Die manifeste NSF verläuft meist progredient. Remissionen sind selten.

Es werden verschiedene Therapieansätze diskutiert (extrakorporale Photopherese, Nierentransplantation, Kortison, Immunglobuline, etc.), bisher hat sich keine Therapie als generell erfolgversprechend herauskristallisiert. Hinsichtlich der Prognose gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Die Letalität liegt je nach Studienkollektiv zwischen 8% (Marckmann et al., 2006, Broome et al., 2007) und 33 % (Khurana et al., 2006), wobei es sich um Todesfälle im Zusammenhang mit den Komplikationen der NSF handelt. Als Fazit für die Praxis wird unter anderem eine strenge Indikationsstellung nach vorheriger Identifizierung der Risikopatienten mit Anwendung der niedrigst erforderlichen Dosis empfohlen. (Giersing C., 2007)

4.2. Einfluss der Menge des Kontrastmittels auf die Länge des KM-Bolus

Bei der Betrachtung des Hauptkriteriums dieser Studie, der wash-out-Zeit als Maß für die Kontrastmittelboluslänge, kann festgestellt werden, daß nicht alle Gefäße bzw. parenchymatösen Organe signifikante Unterschiede aufweisen. Die geringste wash-out-

Zeit mit deutlichen Abständen zu den anderen untersuchten Organen und Gefäßsystemen weist die Aorta auf. In der Gruppe der Gefäße zeigen sich allein Aorta und Pfortader mit einem signifikanten Verhalten, was die Dauer einer bis zu 50% reduzierten Signalintensität im Verhältnis zur Spitzensignalintensität betrifft. Diese Zeitspanne bewegt sich bei der Aorta zwischen 39 Sekunden (KM-Gruppe 1) und 127 Sekunden (KM-Gruppe 3), wobei auch der Unterschied zwischen der zweiten und dritten Gruppe signifikant ist. Ebenso verhält es sich für die Ergebnisse der Pfortader. Auch hier zeigen sich deutliche Unterschiede mit 239 Sekunden im Vergleich zu 360 Sekunden bzw. 199 Sekunden zu 360 Sekunden.

Somit bleibt festzustellen, daß die Unterschiede zwar signifikant sind, aber für die praktische Anwendung kaum Bedeutung haben dürften, da die wash-out-Zeit und damit die Boluslänge schon in der einfachen Kontrastmittelmenge ausreichend lang ist, um einen ausreichenden Kontrast für eine „first pass“-Bildgebung zu liefern.

Zu ähnlichen Resultaten kommen M. Unterweger et al.(2005), die sich in ihrer Studie mit der Dosisoptimierung in der MR-Angiographie der Carotiden befasst haben und den Effekt einer doppelten KM-Menge gegenüber einer einfachen Menge untersucht haben. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß eine zweifache Kontrastmittelmenge keinerlei Verbesserung der Kontrastierung der Carotiden und der Bildqualität bietet und empfehlen eine einfache KM-Menge (0,1 mmol/kg Körpergewicht) für die MR-Angiographie der Carotiden. Ob eine verdreifachte KM-Menge eine Optimierung bei der

Betrachtung der Carotiden zur Folge haben könnte, wurde allerdings wie in dieser vorgelegten Studie nicht untersucht.

C. Fink et al. (2004) haben sich in ihrer Studie ebenfalls mit dem Einfluss unterschiedlicher Gadoliniumkonzentrationen im Hinblick auf die MR-Bildgebung der Lunge beschäftigt. Sie haben die Signal-to-noise-Ratio als zu untersuchenden Parameter herangezogen als Maß für die Signalintensität, haben aber auch die Transitzeit des KM-Bolus mitbetrachtet. So wurde ein 1M gadoliniumhaltiges Kontrastmittel in drei unterschiedlichen Dosen (0,025, 0,05, 0,1 mmol/kg Körpergewicht) mit einem 0,5 M Kontrastmittel verglichen. Die Ergebnisse waren für beide Substanzen in allen Dosen vergleichbar, insbesondere die Transitzeit des Kontrastmittels in der Lunge unterschied sich trotz unterschiedlicher verabreichter Volumina nicht. Allerdings wurde in dieser Studie der Einfluss deutlich kleinerer Dosen als in der hier vorgelegten Studie untersucht.

Daß nicht das Volumen der Kontrastmittelmenge entscheidend ist für die Dauer des KM-Bolus belegen auch T. Herold et al. (2004) in einer Studie, die sich mit dem Einfluss der Injektionsrate und des verabreichten Volumens beschäftigt. Dieses wurde im Rahmen der MR-Angiographie der Carotiden untersucht. Sie heben vielmehr hervor, daß die Flussrate der Injektion die arteriell-venöse Transitzeit bestimmt als vergleichbaren Parameter mit der hier untersuchten wash-out-Zeit. Sie fanden heraus,

daß niedrigere Flussraten von 0,5 ml/s in einer signifikant längeren arteriell-venösen Transitzeit in den Carotiden resultieren als höhere Flussraten. Das Volumen hatte in ihrer Studie keinen Effekt auf die wash-out-Zeit, allerdings empfehlen sie ein Mindestvolumen von 20 ml des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (gadolinium dimeglumine), um ein stabiles Signalplateau zu erzielen und letztlich eine Flussrate von 1 bis 2 ml/s, um eine optimale Bildqualität ohne Überlagerung durch venöse Signale zu erreichen.

Vorteile einer niedrigen Flussrate bezüglich der Dauer des Kontrastmittelbolus beschreiben auch K.-F. Keitner et al. (2005). Sie heben ebenso hervor, daß die Geometrie eines definierten Kontrastmittelbolus in einem thorakalen Gefäß hauptsächlich durch die Injektionsparameter bestimmt ist. Sie stellten fest, daß eine zunehmende Injektionsrate eine signifikante Abnahme der Mean-transit-time des Kontrastmittels in der Aorta zur Folge hat. Diese Abnahme war nicht linear, sondern es halbierte sich beispielsweise die Mean-transit-time bei vierfacher Zunahme der Injektionsrate.

Über die Bedeutung der Flussrate der Injektionen in Bezug auf die Boluslänge kann in der vorgelegten Studie keine Aussage getroffen werden, da sie konstant gehalten wurde. Im Gegensatz zu den erwähnten Arbeiten über den Einfluss der Flussrate des Kontrastmittelbolus liegt eine Arbeit von 2001 von J. T. Heverhagen et al. vor. Hier wurde das kinetische Verhalten eines i.v. KM-Bolus mit Injektionsraten von 2 ml/s,

3 ml/s und 4 ml/ s verglichen. Es wurde jeweils eine Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht verabreicht. In allen drei Gruppen gab es lange Plateauphasen (die geringste über 2 min.), in denen die SI der Aorta auf einem hohen Level blieb. Die Autoren stellten fest, daß zumindest die Injektionsrate keine signifikanten Unterschiede der SI der Aorta ergeben. Weiterhin machten sie die Unterschiede zur CT mit einem deutlich steileren Anstieg der SI deutlich. Ebenso wie dieses Phänomen gibt es in der CT keine so lange Plateauphase, in der sich die SI auf einem hohen Level bewegt.

4. 3. Dynamisches Verhalten verschiedener KM-Mengen

In der hier vorgelegten Studie entstand die größte Signalintensität in allen drei Kontrastmittelgruppen als erstes in der Aorta. Dabei verursachte nur die höchste Kontrastmittelmenge signifikante Unterschiede bezüglich der Spitzensignalintensität (SSI) im Vergleich zu den beiden geringeren Mengen. Im Hinblick auf die anderen beiden Gefäße (Vena Cava, Pfortader) verursachen höhere Kontrastmittelmengen keine signifikanten Unterschiede der SSI. Auch bei den parenchymatösen Organen zeigten nur die Nieren signifikante Unterschiede für die Gabe der doppelten Kontrastmittelmenge. Eine höhere Dosierung erscheint hier aufgrund der doch geringen Vorteile nicht sinnvoll zur Optimierung der SSI, da sich nur signifikante Unterschiede für die Niere und die Aorta ergeben, wobei die Werte für die Aorta trotz statistisch signifikanter Unterschiede eng beieinander liegen.

Bei den parenchymatösen Organen ist es ausschließlich die Leber, bei der in der statistischen Auswertung signifikante Ergebnisse resultieren, zumindest zwischen der einfachen verglichen mit den beiden größeren KM-Mengen. Allerdings steigt die Dauer der geforderten Signalintensität mit steigender Kontrastmittelmenge nicht an, sondern fällt signifikant zwischen der ersten und der zweiten bzw. der ersten und der dritten Kontrastmittelmenge ab. Dieses Verhalten ist auch für die Niere und die Milz zu erkennen, wobei der Abfall hier nicht signifikant ist. Hier bleibt also zu vermerken, daß die genannten Signifikanzen keine Rolle spielen, da eine höhere Kontrastmittelmenge bei der Untersuchung der Milz, der Leber und den Nieren keinerlei Vorteile ergeben, sondern im Gegenteil eine größere Kontrastmittelmenge die wash-out-Zeit noch verkürzt.

Hier kann wieder die bereits oben erwähnte Studie von C. Fink et al. (2004) als Referenz herangezogen werden. Hier wurde die Signal-to-noise-Ratio als vergleichbarer Parameter zu der SSI bestimmt. Die Ergebnisse mit unterschiedlichen Dosen zweier verschieden konzentrierter Kontrastmittel waren für beide Substanzen in allen Dosen vergleichbar, was die Signalintensität betrifft. Folglich konnte in dieser Studie kein Vorteil einer höheren KM-Menge für die Signalintensität belegt werden.

Anders beschreibt es T. Herold et al. (2004) in seiner vorgelegten Studie über die Einflussnahme der Injektionsrate und des Kontrastmittelvolumens auf die arteriell-

venöse-Transitzeit. So wurde hier auch die arterielle Spitzensignalintensität unter den unterschiedlichen Bedingungen miterfasst. Der Autor kommt hier zu einem gegensätzlichen Ergebnis und stellt heraus, daß höhere Volumina an Kontrastmittel doch zu einer signifikanten Anhebung der SSI führen. Hervorzuheben ist allerdings, daß in dieser Studie wesentlich geringere Kontrastmitteldosen (0,01 mmol/kg Körpergewicht bis 0,14 mmol/kg Körpergewicht) als in der hier vorgelegten Arbeit (0,1 mmol/kg Körpergewicht bis 0,3 mmol/kg Körpergewicht) zur Anwendung kamen. Es bleibt also zu diskutieren, ob für die niedrigeren Volumina tatsächlich allgemein signifikante Unterschiede erwartet werden können, die dann mit steigenden Volumina wie in der vorgelegten Studie nicht mehr nachweisbar sind sobald Dosen von 0,1 mmol/kg Körpergewicht überschritten werden.

Die in der Arbeit von T. Herold et al. (2004) gewählten Injektionsparameter (0,5ml/s bis 4 ml/s) hatten keinen Einfluss auf die SSI. Darüber können hier keine Ergebnisse zum Vergleich genannt werden, da die Injektionsrate konstant gehalten wurde.

Zum Vergleich mit diesen Ergebnissen können verschiedene Studien über die Kontrastmitteldynamik der CT-Bildgebung herangezogen werden, da wie bereits ausgeführt vielfach diese Erfahrungen auf die dynamische MR angewendet werden. So werden in einer Studie der Stanford University (Hallett RL et al., 2006) konkrete Empfehlungen für standardisierte Injektionsprotokolle gegeben. Unter der Beachtung der kardialen Pumpfunktion und des Körpergewichtes, was wiederum die kardiale

Leistung beeinflusst, benennen sie Kontrastgebung. Anders als in dieser Studie erarbeitet führt nach ihren Ergebnissen eine Injektionsraten und Injektionsdauer als entscheidende Parameter für eine optimale Erhöhung der Injektionsrate und höhere KM-Konzentrationen auch zu einer signifikanten Zunahme der Kontrastierung der arteriellen Gefäße, was sich unter anderem durch den Rezirkulationseffekt erklärt.

Im Gegensatz zu der hier vorgelegten Studie, in der es zu untersuchen galt, ob höhere Mengen an KM Vorteile ergeben, gibt es in der CT-Bildgebung bereits Bemühungen herauszufinden, ob Möglichkeiten und Techniken bestehen, um die bewährten Dosen an Kontrastmitteln zu reduzieren, wohl nicht zuletzt aus Kostengründen, ohne die bekannte Bildqualität und die diagnostische Aussage der Aufnahmen zu schmälern.

So haben am Osaka Medical College Tatsugami F et al. (2007) in einer Studie mit 78 Patienten den Einfluss einer reduzierten KM-Gabe mit anschließender Injektion einer physiologischen Kochsalzlösung untersucht und festgestellt, daß im Gegensatz zu einer alleinigen KM-Gabe von 100ml eine zusätzliche Gabe von Kochsalzlösung in einer Dosis von 50 ml zu einer signifikanten Verbesserung der Signalintensität in der Portalvene und der Leber führt. Darüber hinaus kann die KM-Menge ohne einen Verlust an Signalintensität bezüglich Leber und Portalvene noch um 15 ml auf 85 ml reduziert werden (bei ansonsten unveränderter Gabe einer physiologischen Kochsalzlösung im Anschluss an die KM-Injektion). Für das Verhalten der Signalintensität der Aorta ist es unerheblich, welchem Protokoll gefolgt wird. Die Unterschiede in der Signalintensität

sind nicht signifikant, so daß auch eine Reduktion des KM erfolgen kann ohne Einbußen an der diagnostischen Aussagekraft. In der hier vorgelegten Studie wurden konstant jeweils 20 ml physiologischer Kochsalzlösung im Anschluss an die KM-Gabe verabreicht, so daß hier keine Aussage zum Einfluss der Menge an Kochsalzlösung auf die Bildgebung gemacht werden kann.

Für die relative Signalintensität weist die Erhöhung der Kontrastmittelmenge für die Gefäßdarstellung (Aorta, Vena cava, Pfortader) signifikante Unterschiede auf, allerdings nur die doppelte Menge, eine Verdreifachung der Dosis bringt hier keinerlei Vorteile. Diese Aussage gilt auch für die relative Signalintensität der Nieren, während bei den beiden anderen untersuchten parenchymatösen Organe eine Verdoppelung und Verdreifachung der Dosis bei der Leber und eine Verdreifachung bei der Betrachtung der Milz signifikante Unterschiede aufwiesen. Absolut gesehen liegen die Ergebnisse der relativen Signalintensität für die parenchymatösen Organe viel dichter in den drei Gruppen beieinander als für die untersuchten Gefäße, so daß es trotz nachgewiesener Signifikanz fraglich bleibt, ob die Unterschiede für die praktische Anwendung relevant sind und eine höhere Kontrastmitteldosis für die Bildgebung der parenchymatösen Organe wirklich entscheidend ist. Für die Gefäße wäre eine Verdoppelung der Kontrastmittelmenge ausreichend, um eine signifikante Erhöhung der RSI zu erreichen.

Signifikante Ergebnisse im zeitlichen Verlauf des Anstieges der Kontrastmittelintensität (Anstiegszeit) für die Aorta hat alleine eine Verdreifachung der Kontrastmitteldosis zur

Folge, für die Vena cava ist es nur die zweifache Menge, bei der Pfortader bietet die Änderung der Menge keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse fallen auch für die untersuchten parenchymatösen Organe recht inhomogen aus. Die Milz verhält sich wie die Pfortader, so daß die Änderung der Kontrastmitteldosis keine Vorteile zeigt, wenn man die Anstiegszeit betrachtet. Bei Leber und Niere ergeben sich durchaus signifikante Ergebnisse bei Erhöhung der Dosis.

Bei der relativen Signalintensität nach 10 min. (RSI 10) ergeben sich für Vena cava, Leber und Milz keine signifikanten Ergebnisse. Bei den anderen beiden Gefäßen bietet nur die dreifache Kontrastmittelmenge signifikante Vorteile, während bei der Leber bereits die Verdoppelung ausreicht und die weitere Erhöhung keine weiteren Signifikanzen für die RSI erbringt. Absolut gesehen liegen die Werte in den jeweiligen Organen bzw. Gefäßen aber immer recht dicht beieinander, so daß die Vorteile für die Praxis keine Bedeutung haben dürften.

4.4. Standardisierung der Kontrastmittelapplikation in der MRT

Nach Betrachtung des Einflusses der Kontrastmittelmenge auf die Länge des KM-Bolus und des dynamischen Verhaltens verschiedener KM-Mengen gilt es jetzt, die Ergebnisse für die praktische Anwendung umzusetzen und deren Bedeutung für die KM-Applikation hervorzuheben.

Die einfache KM-Menge ist ausreichend für eine Boluslänge, die es erlaubt, ausreichend

Kontrast für eine „first pass“ Bildgebung zu liefern. Vorteile ergeben sich bei den größer gewählten KM-Mengen für die praktische Anwendung trotz signifikanter Unterschiede in den drei Gruppen bezüglich der wash-out-Zeit als Hauptzielkriterium dieser Studie nicht.

Im Gegensatz hierzu bietet die doppelte KM-Menge eine signifikante Erhöhung der relativen Signalintensität (Verhältnis Basissignalintensität zu Spitzensignalintensität) bei der Gefäßdarstellung und Darstellung der Nieren und wäre damit vorteilhafter für die Kontrastgebung. Eine Verdreifachung der KM-Menge hat bei fehlender Signifikanz keine Bedeutung für die praktische Anwendung.

Die Ergebnisse für die Anstiegszeit fallen recht inhomogen aus. So resultiert beispielsweise nur eine Verdreifachung der KM-Menge bezüglich der Aorta ein signifikantes Ergebnis, während Erhöhung für die Pfortader keine signifikanten Unterschiede ausmacht. Damit wäre hier für die praktische Umsetzung ein entsprechendes Timing der Bildakquisition in Abhängigkeit der KM-Menge zu beachten.

Unterschiedliche KM-Mengen haben statistisch betrachtet durchaus signifikanten Einfluss auf die Signalintensität nach 10 Minuten, da absolut gesehen die Werte jedoch für alle untersuchten Organ- und Gefäßsysteme relativ dicht beieinander liegen, ergibt sich für die Praxis kein Vorteil in einer zwei- oder dreifachen KM-Menge. Die einfache

Menge ist ausreichend.

Zusammenfassend verbietet sich eine Verdreifachung der KM-Menge bei fehlender positiver Beeinflussung der hier untersuchten Kriterien gerade auch wie oben bereits erwähnt im Hinblick auf das entsprechende Nebenwirkungsspektrum, für das eine Reduktion der Kontrastmitteldosis entscheidend sein kann. Die Boluslänge ist mit der einfachen KM-Menge für die Bildakquisition ausreichend, die Kontrastgebung der untersuchten Gefäße und der Nieren mit der doppelten KM-Menge signifikant besser.

4.5. Offene Fragen

Ein Aspekt, der in dieser Studie nicht untersucht wurde, ist der Einfluss der Injektionsrate des Kontrastmittels auf die Länge des KM-Bolus bzw. die Signalintensität. Dieser Parameter wurde bei allen untersuchten Patienten konstant 2 ml/s gehalten und nicht variiert, wie in den zum Vergleich herangezogenen Studien.

Weiter wurde die Menge der im Anschluss an die KM-Gabe erfolgte Menge an physiologischer Kochsalzlösung festgelegt auf 20 ml und fest bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten beibehalten, so daß hier auch keine Aussage über den Einfluss auf die Länge der KM-Bolus und die Signalintensität getroffen werden kann.

Verschiedene Studien der Kontrastmitteldynamik der CT-Bildgebung haben bei der

Standardisierung der Injektionsprotokolle auch Größen wie die kardiale Pumpfunktion und das Körpergewicht der zu untersuchenden Patienten bei der Festlegung der Injektionsraten und Injektionsdauer beachtet. Das Gewicht der Patienten, die an der hier vorgelegten Studie teilgenommen haben ist nur zur Berechnung der KM-Menge erhoben worden. Zur kardialen Situation können keine Angaben gemacht werden, da z. B. nicht standardmäßig vor der MR-Untersuchung eine Echokardiographie bei allen Patienten erfolgte. Folglich kann nicht überprüft werden, ob sich die Ergebnisse aus der CT-Bildgebung zu diesen Parametern auch auf die MR-Bildgebung übertragen lassen können.

5. Ausblick

Dosisreduktionen bzw. niedrig konzentriertere Kontrastmittel gewinnen sicherlich zukünftig weitere Bedeutung unter dem Aspekt des Nebenwirkungsspektrums, da sie anscheinend nicht wie bisher so unbedenklich eingesetzt werden können. Auch ist der Kostenaspekt ein für die Zukunft sicherlich nicht zu vernachlässigender Parameter.

Für kommende Studien erscheint es daher von Bedeutung zu sein, ob nicht eine Erhöhung der KM-Dosis, sondern eine Dosisreduktion es ermöglicht, eine ebenso gute Bildqualität mit höchster diagnostischer Aussagekraft zu erzielen. Diese Bemühungen gibt es bereits auf dem Gebiet der CT-Bildgebung, und auch aktuellere Studien der MR-Bildgebung beschäftigen sich mit diesem Ansatz beispielsweise bei der MR-Bildgebung der Lunge. Sicherlich bleibt es hier unerlässlich noch weitere Organe bzw. Gefäße zu untersuchen.

Diesbezüglich gibt es bereits weitere Bestrebungen zunächst in der CT-Bildgebung, durch gezielte standardisierte Injektionen physiologischer Kochsalzlösung im Anschluss an die Verabreichung des Kontrastmittels eine KM-Reduktion mit sogar verbesserter Spitzensignalintensität zu erzielen. Hier müßte geprüft werden, in wie weit sich diese Ergebnisse auch in weiteren Studien reproduzieren lassen und dann auf die MR-Bildgebung übertragen werden können.

Weiterhin bleibt es bei derzeit widersprüchlichen Ergebnissen der hier zitierten Studien zu untersuchen, ob und in welchem Maß die Injektionsrate tatsächlich Einfluss auf die Boluslänge des Kontrastmittels und die Signalintensität nimmt.

6. Zusammenfassung

Mit den zwischen 2001 und 2002 erhobenen Daten dieser Studie aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg in der Klinik für Strahlendiagnostik sollte der Einfluss der Menge an Gd-DTPA auf das vaskuläre Signalverhalten nach einer Bolusinjektion festgestellt und die Hypothese geprüft werden, dass sich die Menge des Kontrastmittels auf die Länge des Kontrastmittelbolus auswirkt. Die statistisch verwertbaren Grundlagen über das Kontrastmittelverhalten in unterschiedlichen Mengen sollen bei einer Standardisierung der dynamischen MR-Untersuchungen helfen.

Die Fallzahlberechnung ergab einen Stichprobenumfang von $n=20$ Patienten pro Gruppe. Insgesamt wurden 60 Patienten aus dem stationären und ambulanten Bereich aus allen Abteilungen des Klinikums der Philipps-Universität Marburg nach ausführlicher Aufklärung und Bedenkzeit sowie schriftlicher Einverständniserklärung unter Beachtung der Ausschlusskriterien (z. B. vorbestehende Herzkrankheit, metallische Fremdkörper, etc.) in die Studie aufgenommen.

Die MR-Untersuchungen wurden einheitlich mit einem 1,0 Tesla supraleitenden Magnetresonanztomographen mit einer Schichtdicke von 5 mm durchgeführt. Die gesamte Untersuchungszeit betrug 10 min., wobei 58 Serien aufgenommen wurden. Die Kontrastmittelapplikation wurde über einen Injektor mit einer Konzentration von 0,1 – 0,3 mmol/kg Körpergewicht und einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml/sec.

vorgenommen. Die Bildakquisition wurde zeitgleich mit der Kontrastmittelgabe gestartet.

Zur Auswertung der Bilder wurden Aorta, Pfortader, Vena cava, Leber, Milz und Nieren berücksichtigt. Über eine „region of interest“ konnten Signalintensitätskurven erzeugt werden. Neben unterschiedlichen Nebenkriterien war das Hauptzielkriterium dieser Studie die wash-out-Zeit, weiterhin wurden die Ankunftszeit, die relative Signalintensität, die Spitzensignalintensitätszeit und die relative Signalintensität nach 10 min. betrachtet. Zur Ermittlung der statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen kam die one-way-ANOVA zur Anwendung.

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich der drei Kontrastmittelgruppen bezüglich des Hauptzielkriteriums dieser Studie, der wash-out-Zeit, ein signifikanter Unterschied für die portalvenösen Gefäße und die Aorta im Sinne eines längeren Kontrastmittelbolus mit steigender Kontrastmittelmenge. Dieser dürfte aber für die praktische Anwendung auch im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen wie die nephrogene systemische Fibrose kaum Bedeutung haben. Die wash-out-Zeit ist auch in der einfachen Menge ausreichend für einen guten Kontrast in der „first pass“-Bildgebung.

Die größte Signalintensität in den untersuchten Gefäßen entstand bei Gabe der dreifachen Menge an Kontrastmittel nur in der Aorta. Alle anderen Gefäße zeigten keine signifikanten Unterschiede in der SSI mit steigender Kontrastmitteldosis. Bei den

parenchymatösen Organen wiesen nur die Nieren bei doppelter Kontrastmitteldosis eine signifikant höhere SSI auf. Ansonsten konnte bezüglich der hier untersuchten parenchymatösen Organe keine Signifikanz erhoben werden. Allerdings ist anzumerken, daß trotz der statistisch signifikanten Unterschiede die Ergebnisse absolut gesehen recht dicht beieinander liegen, so daß der Nutzen einer Dosissteigerung des Kontrastmittels fraglich bleibt. Auch ist tendenziell eher ein Abfall der SSI mit steigender Kontrastmittelmenge für die Milz und die Nieren zu erkennen, für die Leber sind diese Unterschiede sogar signifikant.

Abschließend ist kein Vorteil in einer Anhebung der Kontrastmittelmenge auf die zwei- oder dreifache Menge für die wash-out-Zeit oder die Spitzensignalintensität zu erkennen. Die einfache Kontrastmittelmenge ist ausreichend für eine Boluslänge zur „first pass“-Bildgebung.

7. Literaturverzeichnis

1. Al-Kwif O, Farb R, Stainsby J, Wright GA, Evaluating Contrast Kinetics by acquiring 2D images during 3D contrast-enhanced MR Angiography, *Journal of Magnetic resonance imaging* 2006, 24: 434-438
2. Bae KT, Heiken JP, Brink JA, Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT, effect of reduced cardiac output in a porcine model, *Radiology* 1998; 207: 657-662
3. Bemerich J, Saeed M, Arheden H, Higgins CB, Wendland MF, Normal and infarcted myocardium: differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model. *Radiology* 2000, 216: 524-530
4. Berland LL, Lee JY, Comparison of contrast media injection rates and volumes for hepatic dynamic incremented computed tomography, *Invest Radiol* 1988; 23: 918-922
5. Bongartz G, MR-Angiographie, *Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag 1992
6. Broome DR, Girguis MS, Baron PW et al (2007) Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned, *AM J Roentgenol* 188: 586 – 592
7. Burgener FA, Hamlin DJ: Contrast Enhancement in Abdominal CT: Bolus vs. Infusion, *AJR* 1981; 137: 351-358
8. Claussen CD, Banzer D, Pfretzschner C, Kalender WA, Schörner W: Bolus geometry and dynamics after intravenous contrast media injection, *Radiology* 1984, 153: 365-368

9. Coppentrath E, Herzog P, Attenberger U, Reiser M, Chronische Lungenembolie – Radiologische Bildmorphologie und Differentialdiagnose. *Radiologe* 2007, 47: 6911-697
10. Dawson P, Peter M: Dynamic contrast bolus computed tomography for the assessment of renal function, *Invest Radiol* 1993; 28: 1039-1042
11. Dean PB, Violante MR, Mahoney JA, Hepatic CT contrast enhancement: effect of dose, duration of infusion and time elapsed following infusion. *Invest Radiol* 1980; 15: 158-161
12. Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC, Breath-hold single-dose gadolinium-enhanced three-dimensional MR aortography: Usefulness of a timing examination and MR power injector, *Radiology* 1996, 201: 705-710
13. Essig M, Multimodale MT-Diagnostik arteriovenöser Malformationen, *Radiologie* 2007, 47: 884-892
14. Fain SB, King BF, Breen JF, Kruger DG, Riederer SJ, High-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: A prospective comparison with digital subtraction angiography
15. Fink C, Puderbach M, Ley S, Plathow C, Bock M, Zuna I, Kauczor H-U, Contrast-enhanced three-dimensional pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: Intraindividual comparison of 1,0 M Gadobutrol and 0,5 M gD-DTPA at three levels
16. Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G et al., Correlation between contrast enhanced in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis, *Invest Radiol* 1994, 29: 1043-1049

17. Fink C., Puderbach M., Ley S., Plathow C., Bock M., Zuna I., Kauczor H.-U., Contrast-enhanced three-dimensional pulmonary perfusion magnetic resonance imaging, Intraindividual comparison of 1,0 M Gadobutrol and 0,5 M Gd-DTPA at three dose levels, Investigate Radiology, Volume 39, number 3, march 2004
18. Giersig C, Nephrogene systemische Fibrose als unerwünschte Arzneimittelwirkung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie, Der Radiologe 2007
19. Hallett RL, Fleischmann D, Tools of the trade for CTA: MDCT Scanners and contrast medium injection protocols, 2006 Techniques in vascular and interventional Radiology 9, 134-142
20. Harmon BH, Berland LL, Lee JY, Effect of varying rates of low-osmolarity contrast media injection for hepatic CT: correlation with indocyanine green transit-time, Radiology 1992; 184: 379-392
21. Heiland S., Hartmann M., Sartor K., MR-Angiographie: Technische Grundlagen und Anwendungen in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen, Fortschr Röntgenstr 2001, 173: 677-685
22. Hendrik RE, Haake EM, Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast, JMRI 1993, 3: 137-148
23. Herold T., Paetzel C., Völk M., Bachthaler M., Zorger N., Feuerbach S., Strotzer M., Lenhart M., Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the carotid arteries: Influence of injection rates and volumes an arterial-venous transit time, Investigate Radiology, Volume 39, number 2, february 2004

24. Heverhagen J. T., Funck R. C., Schwarz U., Zoefel P., Matschl V., Klose K. J., Wagner H.-J., Kinetic evaluation of an i. v. bolus of MR contrast media, *Magnet Resonance Imaging* 19 (2001) 1025-1030
25. Hommel G (1988), A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferoni test, *Biometrika* 75: 383 – 386
26. Huppertz A, Rohrer M, Gadobutrol, a highly concentrated MR-imaging contrast agent: its physicochemical characteristics and the basis for its use in contrast-enhanced MR angiography and perfusion imaging
27. Kreitner K.-F., Kunz R. P., Weschler C., Ley S., Krummenauer F., Schreiber W. G., Thelen M, Systematische Analyse der Geometrie eines definierten Kontrastmittelbolus – Implikationen für die kontrastmittelverstärkte 3D-MR-Angiographie thorakaler Gefäße, *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177: 646 – 654
28. Khurana A, Runge VM, Narayanan M et al (2006) Nephrogenic systemic fibrosis. A review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (Omniscan), *Invest Radiol* 42: 139 – 145
29. Klaasen C, Nguyen M, Siuciak A, Wilke NM, Magnetic resonance first pass perfusion imaging for detecting coronary artery disease; *Eur J of Radiology*, 57: 412-416
30. Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA, Time resolved contrast-enhanced 3D MR angiography, *MagnResonMed* 1996, 36: 345-351
31. Krombach GA, Higgins CB, Günther RW, Kühne T, Saeed M., Anwendung von Kontrastmitteln für die kardiale Magnetresonanztomographie, *Fortschr Röntgenstr* 2002, 174: 819-829

32. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH, Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhanced lesions?, *Radiology* 1999, 211: 5-7
33. Leibecke T, Kagel C, Lubienski A, Peters SO, Jungbluth T, Helmberger T, CTA und MRA bei pAVK – ist die DAS „out“?, *Radiologe* 2006, 46: 941 - 947
34. Link J., Muller-Hulsbeck S., Wesner F., Hopfner M. Schwarzenberg H., Heller M., 3-D-CTAngiographie und Duplexsonographie im Vergleich zur Arteriographie bei Karotisstenosen, *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997, 166: 30-35
35. Liu PF, Debatin JF, Caduff RF, Kael G, Garzoli E, Krestin GP, Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by quantitative and qualitative analysis, *BrJRadiol* 1998, 71: 501-509
36. Marckmann P, Skov L, Rossen K et al (2006) Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging, *J Am Soc Nephrol* 17: 2359 – 2362
37. Maryellyn G, Yoon HC, Siegelman E, Axel L, Stolpen AH, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Soulen MC, Schnall MD, Renal artery stenosis: Evaluation with conventional angiography versus Gadolinium-enhanced MR angiography
38. Meaney JFM, Weg JG, Chenervet TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR, Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography, *NengJMed* 1997, 336: 1422-1427
39. Michaely HJ, Thomsen HS, Reiser MF, Schoenberg SO, Nephrogene systemische Fibrose (NSF)-Implikation für die Radiologie, *Radiologe* 2007, 47: 785 - 793

40. Miles KA, Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography, Br J Radiol 1991; 64: 409-412
41. Miller RG (1981), Simultaneous statistical inference, 2nd edn, Springer Berlin Heidelberg New York
42. Nederkoorn PJ, Eglersma OEH, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Kappelle LJ, Mali WPTM, Carotid artery stenosis: Accuracy of contrast-enhanced MR angiography for diagnosis, Radiology 2003, 228: 677-682
43. Nitz WR., Lenhart M., Völk M., Paetzel Ch., Bretschneider T., Feuerbach St., Der Radiologe 1999, 39, 495-506
44. Prince MR: Gadolinium-enhanced MD Aortography, Radiology 1994; 191: 155-164
45. Rasanen HT, Manninen HI, Vanninen RL, Vainio P, Beer M, Saari T, Mild carotid artery atherosclerosis: assessment by 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography with reference to intravascular ultrasound imaging and contrast angiography, Stroke 1999, 30: 827-833
46. Reimer, P, Vosshenrich R, Kontrastmittel in der MRT: Substanzen, Wirkungen, Pharmakologie und Zulassung, Radiologie 2004, 44: 273 - 283
47. Ruehm SG., Goyen M., Debatin JF., MR-Angiographie: Erste Wahl bei der Abklärung des arteriellen Gefäßsystems, Fortschr Röntgenstr 2002, 174: 551-561
48. Saini S, Fretz CJ, Fisel R, Rosen BR, Ferruci JT: In vitro evaluation of mechanical injector for fusion of magnetic resonance contrast media. Invest Rdiol 1991, 26:748.751
49. Samtleben W (2007), Nephrogene systemische Fibrose, Der Radiologe 2007

50. Schaefer FKW, Schaefer PJ, Altjohann C, Bourne M, DeCobelli F, Goyen M, Griffiths PD, Kopka L, Kreitner KF, Link J, Oberholzer K, Pering C, Poeckler-Schoeninger C, Ruehm SG, Sachoran MR, Schulte-Altendorneburg G, Springer OS, Steiner P, Wall A, Winterer J, Tombach B, A multicenter, site-independent, blinded study to compare the diagnostic accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography using 1,0 M gadubuterol (Gadovist®) to intraarterial digital subtraction angiography in body arteries, *Eur J of Radiology* 2007, 61: 315-323
51. Snidow JJ, Johnson MS, Harris VJ, Margosian PM, Aisen AM, Lalka SG, Cikrit DF, Trerotola SO, Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography for aortoiliac inflow assessment plus renal artery screening in a single breath hold, *Radiology* 1996, 198: 725-732
52. Stack JP, Redmond OM, Codd MB, Dervan PA, Ennis JT, Breast disease: Tissue characterisation with Gd-DTPA-enhanced profiles, *Radiology* 1990, 174: 491-494
53. Tatsugami F, Matsuki M, Inada Y, Nakai G, Tanikake M, Yoshikawa S, Narabayashi, Usefulness of saline pushing in reduction of contrast material dose in abdominal CT: evaluation of time-density curve for the aorta, portal vein and liver *The british journal of radiology*, 80 (2007): 231 – 234
54. U-King-Im JM, Graves MJ, Cross JJ, Higgins NJ, Wat J, Trivedi RA, Tang T, Howarth SPS, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH, Internal carotid artery stenosis: Accuracy of subjective visual impression of evaluation with digital subtraction angiography and contrast-enhanced MR angiography
55. Unterweger M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA, Seifert B, Birrer M, Huber T, Otto R, Dose optimization of contrast-enhanced carotid MR angiography, *Eur Radiology* (2005) 15: 1797-1805

56. Wardlaw JM, Chappel FM, Best JJK, Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis, *Lancet* 2006, 367: 1503-1512

57. Weishaupt D., Köchli VD., Marincek B., *Wie funktioniert MRI?*, Springer Verlag, 8. Auflage 2001, 72-74

58. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V, Intracranial Aneurysms: CT Angiography and MR Angiography for Detection – Prospective blinded comparison in large patient cohort, *Radiology* 2001, 219: 739-749

8. Anhang

8.1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrastmittelgruppen

	<i>Aorta</i>	<i>Pfortader</i>	<i>Vena cava</i>	<i>Leber</i>	<i>Milz</i>	<i>Niere</i>
RSI	21,4 ± 7,0	9,7 ± 4,8	5,1 ± 2,4	2,3 ± 0,5	3,2 ± 1,1	3,8 ± 1,5
SSI	26,6 ± 10,0	46,9 ± 25,2	57,1 ± 19,8	60,1 ± 22,9	41,2 ± 16,8	40,9 ± 16,9
Anstiegs-t	4,5 ± 6,1	17,2 ± 19,8	18,5 ± 17,7	10,6 ± 14,9	9,5 ± 11,6	10,2 ± 12,3
RSI(10 min.)	0,24 ± 0,08	0,47 ± 0,12	0,69 ± 0,21	0,68 ± 0,09	0,59 ± 0,11	0,79 ± 0,12
Wash-out-t	39 ± 44	238 ± 153	428 ± 161	503 ± 52	429 ± 143	517 ± 87

Tab. 3.1. Mittelwerte und Standardabweichungen Kontrastmittelgruppe 1

	<i>Aorta</i>	<i>Pfortader</i>	<i>Vena cava</i>	<i>Leber</i>	<i>Milz</i>	<i>Niere</i>
RSI	41,6 ± 26,9	30,1 ± 42,5	9,6 ± 5,7	3,2 ± 0,6	4,6 ± 3,4	5,9 ± 2,7
SSI	28,6 ± 6,4	45,9 ± 9,1	73,9 ± 35,2	60,1 ± 12,8	41,5 ± 9,0	62,2 ± 31,8
Anstiegs-t	8,1 ± 5,3	17,2 ± 8,1	40,1 ± 29,8	15,7 ± 11,1	8,5 ± 5,3	34,7 ± 29,2
RSI(10 min.)	0,28 ± 0,04	0,46 ± 0,14	0,70 ± 0,18	0,60 ± 0,09	0,58 ± 0,14	0,78 ± 0,13
Wash-out-t	63 ± 33	198 ± 155	397 ± 145	397 ± 146	405 ± 157	503 ± 57

Tab. 3.2. Mittelwerte und Standardabweichungen Kontrastmittelgruppe 2

	<i>Aorta</i>	<i>Pfortader</i>	<i>Vena cava</i>	<i>Leber</i>	<i>Milz</i>	<i>Niere</i>
RSI	39,5 ± 27,3	15,9 ± 10,6	11,1 ± 6,6	4,0 ± 1,0	6,2 ± 5,2	5,1 ± 3,1
SSI	32,7 ± 5,4	54,5 ± 16,3	77,4 ± 33,6	68,2 ± 21,0	56,1 ± 39,9	71,4 ± 26,4
Anstiegs-t	10,5 ± 3,9	24,8 ± 14,9	41,6 ± 28,1	23,7 ± 21,7	23,4 ± 38,1	39,1 ± 30,0
RSI(10 min.)	0,35 ± 0,05	0,56 ± 0,11	0,73 ± 0,17	0,61 ± 0,11	0,59 ± 0,18	0,84 ± 0,11
Wash-out-t	136 ± 54	360 ± 157	433 ± 147	423 ± 142	414 ± 143	494 ± 58

Tab. 3.3. Mittelwerte und Standardabweichungen Kontrastmittelgruppe 3

	<i>KM-Gruppe 1</i>	<i>KM-Gruppe 2</i>	<i>KM-Gruppe 3</i>
Aorta	39 ± 44	63 ± 33	136 ± 54
Pfortader	238 ± 153	198 ± 155	360 ± 157
Vena cava	428 ± 161	397 ± 145	433 ± 147
Leber	503 ± 52	397 ± 146	423 ± 142
Milz	429 ± 143	405 ± 157	414 ± 143
Niere	517 ± 87	503 ± 57	494 ± 58

Tab. 3.4. Mittelwerte und Standardabweichung der wash-out-Zeit

	<i>KM-Gruppe 1</i>	<i>KM-Gruppe 2</i>	<i>KM-Gruppe 3</i>
Aorta	21,5 ± 7,0	41,6 ± 26,9	39,5 ± 27,2
Pfortader	9,7 ± 4,8	30,1 ± 42,4	15,9 ± 10,6
Vena cava	5,1 ± 2,4	9,6 ± 5,7	11,1 ± 6,6
Leber	2,3 ± 0,5	3,2 ± 0,6	4,0 ± 1,0
Milz	3,2 ± 1,1	4,6 ± 3,4	6,2 ± 5,2
Niere	3,8 ± 1,5	5,9 ± 2,8	5,1 ± 3,1

Tab. 3.5. Mittelwerte und Standardabweichungen der RSI

	<i>KM-Gruppe 1</i>	<i>KM-Gruppe 2</i>	<i>KM-Gruppe 3</i>
Aorta	26,6 ± 10,0	28,6 ± 6,9	32,7 ± 5,4
Pfortader	46,9 ± 25,2	45,9 ± 9,1	54,5 ± 16,3
Vena cava	57,1 ± 19,8	73,9 ± 35,2	77,4 ± 33,6
Leber	60,1 ± 22,9	60,1 ± 12,8	68,2 ± 21,0
Milz	41,2 ± 16,8	41,5 ± 9,0	56,1 ± 39,9
Niere	40,9 ± 16,9	62,2 ± 31,8	71,4 ± 26,3

Tab. 3.6. Mittelwerte und Standardabweichungen der SSI

	<i>KM-Gruppe 1</i>	<i>KM-Gruppe 2</i>	<i>KM-Gruppe 3</i>
Aorta	4,5 ± 6,1	8,1 ± 5,3	10,5 ± 3,9
Pfortader	17,2 ± 19,8	17,2 ± 8,1	24,8 ± 14,9
Vena cava	18,5 ± 17,7	40,1 ± 29,8	41,6 ± 28,1
Leber	10,6 ± 14,6	15,7 ± 11,1	23,7 ± 21,7
Milz	9,5 ± 11,6	8,5 ± 5,3	23,4 ± 38,1
Niere	10,2 ± 12,3	34,7 ± 29,2	39,1 ± 30,0

Tab. 3.7. Mittelwerte und Standardabweichungen der Anstiegszeit

	<i>KM-Gruppe 1</i>	<i>KM-Gruppe 2</i>	<i>KM-Gruppe 3</i>
Aorta	0,24 ± 0,08	0,28 ± 0,04	0,35 ± 0,05
Pfortader	0,47 ± 0,12	0,46 ± 0,14	0,56 ± 0,11
Vena cava	0,69 ± 0,21	0,70 ± 0,18	0,73 ± 0,17
Leber	0,68 ± 0,09	0,60 ± 0,09	0,61 ± 0,11
Milz	0,59 ± 0,11	0,58 ± 0,14	0,59 ± 0,18
Niere	0,79 ± 0,12	0,78 ± 0,13	0,84 ± 0,11

Tab. 3.8. Mittelwerte und Standardabweichungen RSI (10min.)

8.2. Untersuchungsbogen

Datum:

Patientenr.:

Randomisierungsnr.:

Geschlecht:

Gewicht:

Alter:

Kontrastmittelmenge:

Gemessene Werte:

Messort:	Aorta	Pfortader	V. cava	Leber	Milz	Niere	Luft	
							Sek.	Int.
Basissignalintensität:								
200%-Intensität:								
200%-Zeit:								
Spitzensignalintensität:								
Spitzensignalintensitäts-Zeit:								
Endsignalintensität:								
50%-Intensität:								
50%-Zeit:								

8.3. Informationsblatt zur Patientenaufklärung

Klinikum der Philipps-Universität Marburg

Medizinisches Zentrum für Radiologie
Abteilung für Strahlendiagnostik
Direktor: Prof. Dr. K.J. Klose



Klinikum der Philipps-Universität, Abt. f. Strahlendiagnostik, PD Dr. med. H.-J. Wagner, Baldingerstr., 35033 Marburg

35033 Marburg/Lahn
Baldingerstraße
Tel.: 06421/286231
Fax: 06421/288959

Marburg

Informationsblatt zur Patientenaufklärung

Liebe Patientin, lieber Patient,

mit diesem Informationsblatt möchten wir Sie bitten an der wissenschaftlichen Untersuchung

„MR-Angiographie: Prospektive, randomisierte Studie zum Einfluß verschiedener Kontrastmittelmengen auf das vaskuläre Signalverhalten nach i. v. Bolusinjektion“ teilzunehmen.

Im Rahmen dieser Studie soll der Einfluß der Menge des verabreichten Kontrastmittels auf dessen Signalverhalten untersucht werden.

Sie sind zu einer Kernspintomographie-Untersuchung angemeldet. Im Rahmen dieser Untersuchung wird Ihnen Kontrastmittel über eine Vene verabreicht. Wir möchten nun während das Kontrastmittel über eine Nadel in Ihre Vene einläuft eine zusätzliche kernspintomographische Messung durchführen. Dadurch wird sich die Untersuchungszeit um 10 min verlängern. Außerdem werden Sie zufällig in eine von drei Gruppen eingeteilt, welche unterschiedliche Mengen von Kontrastmittel erhalten (Gruppe 1: geringe Menge; Gruppe 2: mittlere Menge; Gruppe 3: hohe Menge). Diese Mengen sind für dieses Kontrastmittel zugelassen und für andere Untersuchungen üblich.

Datenschutz

Falls Sie an dieser Untersuchung teilnehmen, werden Ihre persönlichen Daten verschlüsselt. Die Schlüsselliste ist nur dem Projektleiter zugänglich. Die anonymisierten Daten werden für die Dauer der Studie auf elektronischen Datenträgern gespeichert und nach Beendigung der Studie gelöscht. Eine Übermittlung der Daten an Dritte findet nicht statt.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie können auch Ihre Einwilligung an dieser Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne daß Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen zurückziehen.

Dieses Informationsblatt ist zum Verbleib bei Ihnen gedacht.
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

8.4. Einwilligungserklärung

Klinikum der Philipps-Universität Marburg

Medizinisches Zentrum für Radiologie
Abteilung für Strahlendiagnostik
Direktor: Prof. Dr. K.J. Klose



Klinikum der Philipps-Universität, Abt. f. Strahlendiagnostik, PD Dr. med. H.-J. Wagner, Baldingerstr., 35033 Marburg

35033 Marburg/Lahn
Baldingerstraße
Tel.: 06421/286231
Fax: 06421/288959

Marburg

Einwilligungserklärung

Ich bin mit der Teilnahme an der Studie ‚MR-Angiographie: Prospektive, randomisierte Studie zum Einfluß verschiedener Kontrastmittelmengen auf das vaskuläre Signalverhalten nach i. v. Bolusinjektion‘ einverstanden. Ich wurde in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen stellen. Das Informationsblatt zur Studie wurde mir ausgehändigt.

Ich weiß, daß ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann und daß mir daraus keine Nachteile entstehen.

Mir ist bekannt, daß meine persönlichen Daten anonymisiert gespeichert werden und daß die Schlüsselliste hierzu nach Abschluß der Studie vernichtet wird.

Datum: _____
(Patient)

Datum: _____
(Arzt)

8.5. Akademische Lehrerinnen und Lehrer

Meine Akademischen Lehrerinnen und Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Hochschuldozenten:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Bayer, Behr, Bertalanffy, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Doss, Feusser, Fruhstorf, Gemsa, Geuss, Görg, Gotthardt, Gotzen, Griss, Grzeschik, Happle, Hasilik, Heeg, Hellinger, Herzum, Hesse, Hoeffken, Hofmann, Joseph, Jungclas, Kasir, Kann, Kern, Klose, Köhler, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lammel, Lennartz, Leppek, Lippert, Maisch, Mennel, Moll, Mossdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Reichardt, Remschmidt, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schachtschabel, Schulz, Schulze, Seitz, Steiniger, Sundermeyer, Sommer, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Walters, Weihe, Werner, Westermann, von Wichert und Zielke.

8.6. Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen, die mich bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorgelegten Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Klose möchte ich für die Möglichkeit der Dissertation in der Klinik für Strahlendiagnostik danken.

Für die konsequente Betreuung sowie die Unterstützung bei technischen und inhaltlichen Fragen und die Durchsicht meiner Arbeit gilt ein ganz ganz besonderer Dank Herrn Prof. Dr. rer. physiol. Dr. med. Heverhagen.

Dank auch an die Mitarbeiterinnen der MR-Abteilung für die gute Zusammenarbeit in der Zeit der Patientenrekrutierung.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern für ihren Rat in allen Lebenslagen, insbesondere auch für ihre Begleitung und ihre Unterstützung im Studium.

Thomas danke ich, daß er immer für mich da ist.

