

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Klinik für Strahlendiagnostik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K. J. Klose
des Fachbereichs Medizin der Philipps Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Marburg

**Vergleich des 1 molaren Gadobutrol (Gadovist®) und des 0,5 molaren
Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®) bei der
kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie der unteren
Extremität**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt

Von
Marina Achenbach
aus Freudenberg

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am:
28.06.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. J. Heverhagen

Korreferent: Prof. Dr. P. Alter

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | I,II |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) | 1 |
| 1.2 Bildgebende Diagnostik | 4 |
| 1.2.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) | 4 |
| 1.2.2 Farbkodierte Duplexsonographie (DUS) | 5 |
| 1.2.3 CT-Angiographie (CTA) | 6 |
| 1.2.4 Magnetresonanzangiographie (MRA) | 6 |
| 1.3 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel | 9 |
| 1.3.1 Wirkungsweise | 9 |
| 1.3.2. Struktur | 9 |
| 1.3.3 Gadobutrol (Gadovist®) | 12 |
| 1.3.4 Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®) | 13 |
| 4.2.3 Gadefosveset (Vasovist®) | 14 |
| 1.3.5 Unerwünschte Wirkungen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel | 15 |
| 1.4 Zielsetzung der Studie | 18 |
| 2. Material und Methoden | 19 |
| 2.1 Studienablauf | 19 |
| 2.2 Patienten | 19 |
| 2.2.1 Einschlusskriterien | 19 |
| 2.2.2 Ausschlusskriterien | 19 |
| 2.3 Magnetresonanzangiographie (MRA) | 20 |
| 2.3.1 Gerät | 20 |
| 2.3.2 Untersuchungssequenzen und –parameter | 20 |
| 2.3.3. Kontrastmittel | 21 |
| 2.3.4. Ablauf der MRA | 21 |
| 2.3.4 Bildrekonstruktion | 22 |
| 2.4 Beurteilung arterieller Stenosen | 23 |
| 2.5 Qualitative Bildanalyse und venöse Überlagerung | 24 |
| 2.6 Quantitative Bildanalyse | 24 |
| 2.7 Statistische Auswertung | 25 |
| 3. Ergebnisse | 28 |
| 3.1.1 Patientenkollektiv und Patientenausschluss | 28 |
| 3.2 Beurteilung arterieller Stenosen | 30 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.2.1 | Untersuchte Segmente | 30 |
| 3.2.2 | Häufigkeit von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen | 32 |
| 3.2.4 | Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung arterieller Stenosen | 34 |
| 3.3 | Subjektive Bildqualität | 35 |
| 3.3.1 | Untersuchte Segmente | 35 |
| 3.3.2 | Häufigkeit der subjektiven Bildqualitäten | 35 |
| 3.3.3 | Mann-Whitney-Test | 39 |
| 3.3.4 | Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung der Bildqualität | 39 |
| 3.4 | Venöse Überlagerung | 39 |
| 3.4.1 | Untersuchte Gefäßbetagen..... | 39 |
| 3.4.2 | Häufigkeit der venösen Überlagerung | 40 |
| 3.4.4 | Mann-Whitney-Test | 42 |
| 3.4.4 | Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung der venösen Überlagerung | 43 |
| 3.5 | Quantitative Bildanalyse | 43 |
| 3.5.1 | Untersuchte Segmente | 43 |
| 3.5.2 | Signalintensität (SI) | 43 |
| 3.5.3 | Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal to noise-ratio (SNR))..... | 44 |
| 3.5.4 | Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-noise ratio (CNR)) | 46 |
| 4. | Diskussion..... | 47 |
| 4.1 | Kontrastmittelverstärkte MRA (CE MRA) der unteren Extremität | 47 |
| 4.2 | Gadoliniumhaltige Kontrastmittel..... | 51 |
| 4.2.1 | Gadobutrol (Gadovist®)..... | 51 |
| 4.2.2 | Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®)..... | 52 |
| 4.3 | Diskussion der Ergebnisse | 54 |
| 4.3.1 | Beurteilung arterieller Stenosen | 54 |
| 4.3.2 | Qualitative Bildanalyse..... | 56 |
| 4.3.3 | Venöse Überlagerung | 59 |
| 4.3.4 | Quantitative Bildanalyse..... | 60 |
| 4.4 | Fehlerquellen | 62 |
| 4.5 | Schlussfolgerung | 65 |
| 5. | Zusammenfassung | 66 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 68 |
| 7. | Anhang..... | 81 |

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, 2010). Eine häufige Manifestationsform der Arteriosklerose ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), für deren optimale Diagnostik und Therapieplanung sich die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie als bevorzugtes bildgebendes Verfahren etabliert hat (Dellegrattaglia et al., 2007).

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Bei der pAVK treten stenosierende und okkludierende Veränderungen im Bereich der Extremitätenarterien auf. In der Mehrheit der Fälle ist die untere Extremität betroffen (http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=vascular/6748&selectedTitle=1~150&source=search_result, 2010). Diehm et al. zeigten 2004 in einer deutschen Querschnittsstudie mit 6880 unselektierten Patienten aus 344 allgemeinmedizinischen Praxen, dass 19,8% der Männer und 16,8% der Frauen über 65 Jahren an pAVK erkrankt sind (gemessen durch den ABI, s.u.) (Diehm et al., 2004). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an, sie beträgt 3-10% in der Normalbevölkerung. Vor allem in den jüngeren Altersgruppen sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Norgren et al., 2007). Aufgrund ihres systemischen Charakters manifestiert sich die Arteriosklerose bei Patienten mit pAVK häufig zusammen mit anderen vaskulären Erkrankungen, was zu einer stark erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt (Golomb et al., 2006). So ist die koronare Herzkrankheit (KHK) mit 40-60% bei weitem die häufigste Todesursache, gefolgt von einer AVK der hirnversorgenden Arterien (10-20%) (Norgren et al., 2007). 95% der Patienten weisen zumindest einen der wichtigsten Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie auf (Minar, 2007). Klinisch wird die pAVK nach *Fontaine* in vier Stadien eingeteilt:

| | |
|------|--|
| I. | Asymptomatische Stenosen |
| II. | Belastungsschmerz (claudicatio intermittens) |
| | a. Mild (schmerzfreie Gehstrecke > 200m) |
| | b. Mittel- bis schwergradig (schmerzfreie Gehstrecke < 200m) |
| III. | Ischämischer Ruheschmerz |
| IV. | Nekrose, Gangrän, Ulkus |

Tab. 1 Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine (aus Norgren et al., 2007)

65-75% der Patienten mit pAVK weisen klinisch keine typische Symptomatik auf (Stadium I). Gründe für fehlende Symptome können außer einem frühen Erkrankungsstadium eine fehlende Belastbarkeit oder eine diabetische Polyneuropathie sein. Dadurch schreitet eine pAVK unbemerkt fort und wird erst in einem späten Stadium mit entsprechend schlechter Prognose erkannt („chronische subklinische Ischämie“) (Norgren et al., 2007). Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei asymptomatischen Patienten genauso stark erhöht wie bei symptomatischen Patienten im Stadium II (Hooi et al., 1999).

Als nicht-invasiver Screening-Test mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Detektion von angiographiepositiven Stenosen hat sich die Messung des Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial-index*, ABI: Quotient aus dem Dopplerverschlussdruck einer Knöchelarterie und dem systolischen Blutdruck am Arm) in Ruhe etabliert. Werte $< 0,9$ werden von den meisten Autoren als pAVK definiert, bei Werten $> 1,4$ muss von einer Mediasklerose z.B. bei Diabetes mellitus ausgegangen werden. Sowohl für niedrige als auch für hohe Werte konnte eine starke Korrelation zwischen der Höhe des ABI und der Mortalität nachgewiesen werden (Diehm et al., 2004).

Die kausale Therapie der pAVK erfordert zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in allen Stadien die konsequente Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Protektiv wirkt auch die Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer ASS und Clopidogrel (Norgren et al., 2007).

Im Stadium II werden die arteriellen Stenosen nur bei Belastung hämodynamisch relevant, wenn sie eine Steigerung des Blutflusses verhindern und es im Muskel zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und -versorgung kommt. Leitsymptom ist der belastungsabhängige ischämische Muskelschmerz, der die Patienten während des Gehens immer wieder zum Stehenbleiben zwingt. Diese klassische *claudicatio intermittens* weisen jedoch nur 25-35% der Patienten auf (Norgren et al., 2007). Die Erkrankung bleibt in diesem Stadium mit einer Amputationsrate von 1-3% nach fünf Jahren meist lange stabil. Dagegen ist die Gesamtmortalität mit 30% in fünf Jahren jedoch 2,5 mal so groß wie in der gleichaltrigen Normalbevölkerung (Dormandy et al., 1999).

Die Therapie erfolgt zunächst konservativ. Medikamentös verlängern Cilostazol oder Naftidrofuryl die schmerzfreie Gehstrecke und verbessern die Lebensqualität der Patienten. Therapie der Wahl ist jedoch das regelmäßige Gehtraining, das zusätzlich auch die Mortalität in diesem Stadium signifikant reduziert (Gardner et al., 2008).

Eine bildgebende Diagnostik und Revaskularisierung ist im Stadium II bei Verdacht auf eine proximale Stenose, bei bleibender Beeinträchtigung der Lebensqualität oder bei Progression der Erkrankung erforderlich (Norgren et al., 2007).

Im Stadium III und IV sind die Stenosen so flusslimiterend, dass die Perfusion nicht mehr für den Sauerstoffbedarf in Ruhe ausreicht. Leitsymptom ist der ischämische Ruheschmerz. Im Stadium IV kommt es vor allem an Zehen und Ferse zu Nekrosen, Gangrän oder Ulkus. Die beiden Stadien werden auch als chronische kritische Extremitätenischämie (*chronic critical limb ischemia*, CLI) zusammengefasst. Meist liegen multisegmentale Stenosen vor, der Dopplerverschlussdruck am Knöchel beträgt oft weniger als 50 mmHg. Die Prognose ist sehr viel schlechter als im Stadium II: Im ersten Jahr nach Diagnosestellung beträgt die Amputationsrate oberhalb des Knöchels 25% und die Mortalität mehr als 20% (Minar, 2007; Norgren et al., 2007).

Primäres therapeutisches Ziel ist neben einer adäquaten Schmerzkontrolle die Wiederherstellung der arteriellen Durchblutung. Dazu stehen endovaskuläre (perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stentimplantation) und offen chirurgische Techniken (Endarteriektomie und Bypasschirurgie) oder ein Hybrideingriff zur Verfügung. Um für den individuellen Patienten jeweils die richtige Therapie zu finden ist eine genaue Darstellung der Stenosen durch eine vorherige bildgebende Diagnostik (s. Abschnitt 1.2) unerlässlich. Zusätzlich muss auch die Komorbidität und Operationsfähigkeit des Patienten abgewogen werden: Bei der PTA ist das Operationsrisiko deutlich geringer als bei offen chirurgischen Verfahren. Außerdem kann eine vasodilatierende Therapie mit Prostanoiden erwogen werden, die bezüglich der Amputationsrate jedoch widersprüchliche Studienergebnisse gezeigt hat (Norgren et al., 2007). Bessere Ergebnisse liegen für die Rückenmarksstimulation (spinal cord stimulation, SCS) vor (Ubbink und Vermeulen, 2005). Ultima Ratio bei der CLI ist die Amputation (Norgren et al., 2007).

Ursache des akuten Arterienverschlusses ist meist eine arterielle Thrombose oder Embolie, die im Gegensatz zur kardialen Embolie vor allem auf dem Boden einer fortgeschrittenen Atherosklerose oder in einen Bypass entsteht. Klinisch imponieren die fünf "P": *Pain* (Schmerz), *Pulselessness* (Pulslosigkeit), *Pallor* (Blässe), *Paresthesia* (Sensibilitätsstörung) und *Paralysis* (Lähmung). Der Dopplerverschlussdruck ist für das verschlossene Gefäß nicht messbar, die Mortalität beträgt 15-20% (Norgren et al., 2007). Ist die Vitalität der Extremität nicht unmittelbar bedroht (Kategorie I und II nach Rutherford), bleibt genügend Zeit für eine Bildgebung, um zwischen den möglichen

Therapieoptionen lokale Thrombolyse, interventionelle oder offen chirurgische Thrombektomie abzuwägen. Finden sich jedoch ausgedehnte Sensibilitätsstörungen oder Muskelschwäche (Kategorie II b nach Rutherford), ist aufgrund der begrenzten Zeit eine sofortige chirurgische Revaskularisierung indiziert. Bei ausgedehnten Nekrosen (Kategorie III nach Rutherford) erfolgt eine Amputation (Rutherford et al., 1997).

1.2 Bildgebende Diagnostik

Um für den einzelnen Patienten die optimale Therapieoption zu finden, ist die möglichst genaue Darstellung der Gefäßverhältnisse von der Aorta abdominalis bis zu den Unterschenkelgefäßen unerlässlich.

1.2.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA galt bisher als Referenzmethode in der bildgebenden Diagnostik bei der pAVK. Sie besitzt aufgrund ihrer sehr guten räumlichen Auflösung von bis zu $0,3 \times 0,3 \text{ mm}^2$ eine hohe diagnostische Aussagekraft (Michaely et al., 2006), sodass andere bildgebende Verfahren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität meist mit ihr verglichen werden (Sun, 2006). Collins et al. berechneten aus den Daten von 25 ausgewählten Studien die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität der verschiedenen bildgebenden Verfahren bei der Detektion von über 50% -igen Stenosen und Verschlüssen im Vergleich mit der DSA (vgl. Abb.1) (Collins et al., 2007).

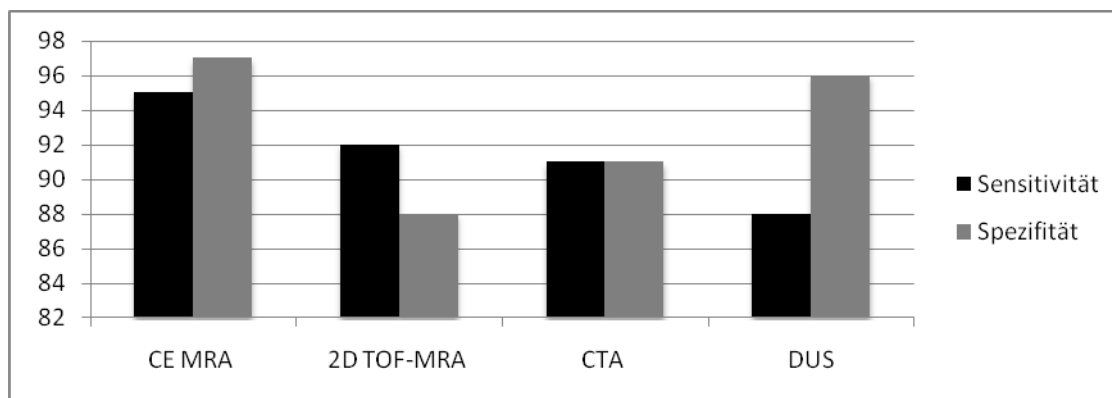


Abb. 1 Durchschnittliche diagnostische Genauigkeit der bildgebenden Verfahren für die Detektion von > 50%- igen arteriellen Stenosen und Verschlüssen im Vergleich zur DSA. CE-MRA = kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie ($n = 7$), TOF-MRA = time-of-flight-MRA ($n = 5$), CTA = Computertomographieangiographie ($n = 6$), davon 5 mit 4-slice Multislice-CTA), DUS = Duplexultraschall ($n = 7$); $n =$ Anzahl der eingeschlossenen Studien (Daten aus Collins et al., 2007)

Es ist allerdings fraglich, ob das Ergebnis der DSA grundsätzlich als korrekt angenommen werden darf: Kashyab et al. verglichen 2008 die Ergebnisse der DSA mit histologischen Präparaten der Popliteal- und Tibialarterien aus Amputationen und fanden heraus, dass sie das Ausmaß der Arteriosklerose stark unterschätzt (Kashyap et al., 2008). Es ist also durchaus möglich, dass andere diagnostische Methoden der DSA in der Bildgebung bei der pAVK überlegen sind. Insbesondere dreidimensionale bildgebende Verfahren wie CTA und MRA liefern möglicherweise im Vergleich zu der zweidimensionalen Abbildung zusätzliche Informationen (Michaely et al., 2006). Weiterhin ist die Aussagekraft der DSA über Gefäßbereiche distal eines Arterienverschlusses gering, während z.B. die MSCT (s.u.) diese gut wiedergibt (Sun, 2006). Begrenzt anwendbar ist sie deshalb v.a. bei proximalen Verschlüssen. Ihre Stärken liegen vor allem in der guten Darstellbarkeit von distalen „run-off“-Gefäßen und innerhalb von Stents (Leibecke et al., 2006) sowie in der sofortigen therapeutischen Interventionsmöglichkeit.

Bei der DSA traten die schwersten Nebenwirkungen auf, allerdings mit geringer Häufigkeit in durchschnittlich 5% in 44 Studien. Aufgrund ihres invasiven Charakters birgt sie Risiken wie Arteriendissektion, arterielle Embolie u.a. (Norgren et al., 2007). Zu beachten sind auch die Nebenwirkungen und Kontraindikationen iodhaltiger Kontrastmittel (allergische Reaktionen, Hyperthyreose, Kontrastmittelnephropathie), zumal andere Kontrastmittel wie Gadoliniumchelate nicht unbedingt als Alternative verwendet werden können (s.u.) (Boyden und Gurm, 2008). Hinzu kommt die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung für Patient und Personal. Die DSA ist außerdem das teuerste bildgebende Verfahren bei pAVK (Collins et al., 2007). Patienten bevorzugten in drei Studien die CTA und MRA vor der DSA (Collins et al., 2007).

Aufgrund ihrer Nebenwirkungen und der Etablierung nicht-invasiver bildgebender Verfahren mit hoher diagnostischer Genauigkeit wird die DSA zunehmend nur noch angewendet, wenn gleichzeitig eine interventionelle Revaskularisationstherapie geplant ist (Leibecke et al., 2006).

1.2.2 Farbkodierte Duplexsonographie (DUS)

Eine gut verfügbare, kostengünstige Methode ohne Risiken und Komplikationen ist die DUS. Hiermit können nicht nur Informationen über die anatomischen Gefäßverhältnisse, sondern auch über die Hämodynamik gewonnen werden. Hinsichtlich ihrer Sensitivität bei der Stenosendetektion ist sie den anderen bildgebenden Verfahren allerdings unterlegen (vgl. Abb.1) (Collins et al., 2007). Nachteile sind auch eine starke

Untersucherabhängigkeit, lange Untersuchungszeiten, die begrenzte Übersicht und die schlechte Darstellbarkeit von stark verkalkten Gefäßen (Norgren et al., 2007).

1.2.3 CT-Angiographie (CTA)

Vor allem seit Einführung der Multislice-Technik (MSCTA) ermöglicht die CTA eine hochauflösende, dreidimensionale Bildgebung der gesamten unteren Extremität, die schneller ist als bei den übrigen Verfahren. Dies macht sie für die Notfalldiagnostik besonders geeignet (Leibecke et al., 2006). Hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit schnitt die CTA schlechter ab als die CE-MRA (vgl. Abb.1) (Collins et al., 2007). Man muss jedoch beachten, dass sich die Genauigkeit der hier untersuchten 4-zeiligen MSCTAs bei den neueren 16-zeiligen MSCTs signifikant verbessert hat und mit der Einführung der 64-zeiligen MSCTs eine weitere Verbesserung zu erwarten ist (Sun, 2006).

Artefakte verursachen v.a. kalzifizierte Gefäßwände und Stents, die die Beurteilbarkeit des jeweiligen Gefäßes stark einschränken. Auch bei der CTA findet eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und iodhaltigen Kontrastmittel statt, die jedoch im Durchschnitt beide geringer sind als bei der DSA (Josephs et al., 2008; Sun, 2006). Vorteile der CTA gegenüber der DSA sind auch das Auftreten von nur wenigen milden Nebenwirkungen, die Bevorzugung durch Patienten sowie geringere Kosten (Collins et al., 2007).

1.2.4 Magnetresonanztomographie (MRA)

Die MRA kommt im Gegensatz zur CTA und DSA ohne ionisierende Strahlung aus. Die MR-Bildgebung beruht auf dem Prinzip, dass sich die Wasserstoffprotonen im Gewebe entlang eines starken Magnetfeldes ausrichten. Durch einen Hochfrequenzimpuls werden sie angeregt und begeben sich in einen energetisch höheren Zustand. Nach Abklingen des Impulses fallen sie unter Energieabgabe wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück (Relaxation), was ein Signal verursacht. Die Relaxationszeit ist die Zeit, in der ein 63% der Protonen wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurückgekehrt sind (Radeleff et al., 2006). Man unterscheidet die longitudinale T1-Relaxationszeit, die die Effizienz der Energieabgabe an Moleküle des umgebenden Gewebes beschreibt (Spin-Gitter-Relaxation) von der transversalen T2-Relaxationszeit, die den Energieaustausch zwischen benachbarten angeregten Protonen wiedergibt (Spin-Spin-Relaxation) (Dellegrottaglie et al., 2007). Der Kehrwert der Relaxationszeit

T ist die Relaxationsrate R ($R_1=1/T_1$; $R_2=1/T_2$ [s^{-1}]) (Pintaske et al., 2006). Blutgefäße können bei der MRA nativ durch den Effekt des fließenden Blutes (Time-of-flight-MRA, Phasenkontrast-MRA) oder durch ein intravenös appliziertes Kontrastmittel dargestellt werden.

Aufgrund des starken Magnetfeldes steht die MRA für Patienten mit Metallimplantaten wie Herzschrittmachern, Rückenmarksstimulatoren, intrakraniellen Clips etc. jedoch nicht zur Verfügung. Eine weitere Kontraindikation ist die schwere Klaustrophobie (Norgren et al., 2007). Vorteile der MRA gegenüber der DSA sind die fehlende Invasivität und die milderen Nebenwirkungen. Patienten bevorzugten allerdings die CTA gegenüber der MRA (Collins et al., 2007).

1.2.4.1 Time-of-flight (TOF)-MRA

Bei der TOF-MRA wird durch die schnelle Wiederholung von Radiofrequenz (RF)-Impulsen eine Sättigung der Protonen in der zu untersuchenden Schicht erreicht. Diese haben nicht genügend Zeit zum Relaxieren und können daher auch kein Signal abgeben. Blut, das in die gesättigte Schicht einfließt, hat hingegen noch keine RF-Impulse erhalten. Es hebt sich am besten vom Hintergrundgewebe ab, wenn es in der zu untersuchenden Schicht genau einen Impuls erhält. Die Wiederholungszeit der Impulse (*Time-of-repetition* (TR)) muss deshalb an die Geschwindigkeit des Blutflusses angepasst werden. Die Signalintensität des Blutes wird abgeschwächt, wenn dessen Protonen bei verlängerter Aufenthaltszeit in der jeweiligen Schicht mehrere RF-Impulse erhalten. Dies geschieht, wenn Flussturbulenzen z.B. im Bereich von Gefäßstenosen auftreten, der Blutfluss zu langsam ist oder das Blutgefäß nicht senkrecht zur Schichtebene verläuft. Aufgrund des fehlenden Signals kommt es dann zu einer Überschätzung der Stenose (Meaney, 2003). Eine schlechte Signalsättigung des umgebenden Gewebes kann auftreten, wenn dieses eine kurze T1-Relaxationszeit aufweist, was z.B. bei Fett oder Blutabbauprodukten der Fall ist (McCauley et al., 1994).

Es können zwei- oder dreidimensionale Aufnahmen angefertigt werden. Bei der 2D TOF-MRA werden einzelne, dünne Schichten akquiriert. Dadurch besteht eine höhere Signalintensität bei langsamem Blutfluss. Die Ortsauflösung ist allerdings geringer als bei der 3D-TOF-MRA, wo viele Teile einer dickeren Schicht durch mehrere phasenkodierende Schritte rekonstruiert werden (Vanzulli, 2010).

Collins et al. berechneten 2007 für die zweidimensionale TOF-MRA die zweithöchste Sensitivität (92%), allerdings die niedrigste Spezifität (88%) (vgl. Abb. 1) (Collins et al., 2007).

Aufgrund der langen Untersuchungszeiten, der starken Abhängigkeit vom Blutfluss, der hohen Artefakhäufigkeit und der Überschätzung von Gefäßstenosen hat sich die TOF-MRA bei der Diagnostik der pAVK jedoch nicht als Routineverfahren durchgesetzt (Meaney, 2003). Für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Kontrastmitteln stellt sie jedoch eine hilfreiche Alternative dar (Dellegrottaglie et al., 2007).

1.2.4.3 Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (CE-MRA)

Die Verwendung von Kontrastmitteln ermöglicht eine blutflussunabhängige und wesentlich schnellere dreidimensionale Bildgebung, bei der weitaus weniger Artefakte entstehen als bei der TOF-MRA (Meaney, 2003). Collins et al. berechneten für die CE-MRA die höchste diagnostische Genauigkeit aller bildgebenden Verfahren bei der pAVK (vgl. Abb. 1). Es traten lediglich milde Nebenwirkungen auf, jedoch mit größerer Häufigkeit als bei DSA und CTA. Die Kosten waren geringer als bei der DSA, jedoch höher als bei der CTA und bei der DUS (Collins et al., 2007). In vielen Zentren hat die CE-MRA die DSA als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl in der Diagnostik der pAVK abgelöst (Norgren et al., 2007).

Einer der häufigsten unerwünschten Effekte bei der CE-MRA ist die venöse Überlagerung. Sie tritt meist bei den zuletzt aufgenommenen distalen Gefäßen auf (Dinter et al., 2009). Artefakte können vor allem in der Nähe von Metallstents, Bypässen und Clips (magnetischer Suszeptibilitätsartefakt) oder bei inkorrekt positionierten einzelnen Aufnahmen (geometrische Artefakte) entstehen (Laghi et al., 2010). Im Gegensatz zu CTA verursachen kalzifizierte Gefäßwände jedoch keine Artefakte (Dellegrottaglie et al., 2007).

Die am häufigsten verwendeten Kontrastmittel bei der CE-MRA sind Gadoliniumchelate (vgl. Abschnitt 1.3.1) (Bellin, 2006), selten werden auch superparamagnetische ultrakleine Eisenoxid-Partikel verwendet (Pesaresi und Cosottini, 2010).

1.3 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel

1.3.1 Wirkungsweise

Von allen Elementen hat Gadolinium aufgrund seiner sieben ungepaarten Elektronen den stärksten paramagnetischen Effekt. Die Protonen des Blutes nähern sich dem Gd^{3+} stark an, wodurch neben der T2- (Spin-Spin) besonders ihre T1-Relaxationszeit (Spin-Gitter) verkürzt wird (Dawson und Blomley, 1994). Dadurch können kürzere TR-Zeiten gewählt werden, durch die das Hintergrundgewebe stärker gesättigt wird, während die Protonen des Blutes trotzdem vollständig relaxieren können. Es kommt zu einer deutlichen Verkürzung der Aufnahmezeit bei gleichzeitiger Anhebung der Signalintensität des Blutes, des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (*signal-to-noise-ratio* (SNR)) und des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (*contrast-to-noise-ratio* (CNR)) (Bellin, 2006).

Das Ausmaß der Verkürzung der Relaxationszeiten T1 und T2 wird durch die Relaxivität r beschrieben. Sie wird berechnet aus der Relaxationsrate R ($R = 1/T$) einer Lösung mit Kontrastmittel und R_0 ohne Kontrastmittel sowie der Konzentration des Kontrastmittels C unter Standardbedingungen ($r = (R-R_0)/C$ [$l \times s^{-1} \times mmol^{-1}$]). Je höher r , desto stärker ist die Verkürzung der Relaxationszeit und somit die Signalverstärkung (Pintaske et al., 2006).

1.3.2. Struktur

Gadolinium-basierte Kontrastmittel enthalten das dreiwertige Gadoliniumion, das zur Gruppe der Lanthanide (seltene Erden) gehört. Gd^{3+} ist in freier Form toxisch. Um es als Kontrastmittel nutzbar zu machen, wird es koordinativ an einen Liganden gebunden. Dabei stammen die Elektronen der Elektronenpaarbindung nur von dem Liganden, während das Gd^{3+} Ion Elektronenakzeptor ist (Dawson und Blomley, 1994).

Man unterscheidet zyklische und lineare Gadoliniumkomplexe: In den stabilen makrozyklischen Komplexen wird das Gd^{3+} von einem starren Polyaminocarboxylatring umgeben, der das Metallion gut einschließt. Aus den instabileren linearen Molekülen hingegen kann sich das Gd^{3+} Ion leichter herauslösen. Dies wirkt sich besonders auf die Stabilität der Komplexe *in vivo* aus, wo verschiedene Kationen wie Eisen, Kupfer, Calcium und vor allem Zink mit dem Gd^{3+} um die Bindungsstellen am Liganden konkurrieren. Durch diese kann Gd^{3+} ausgetauscht und aus seinem Komplex freigesetzt werden (Transmetallation) (Abraham und Thakral, 2008). Weiterhin unterscheiden sich

die Gadoliniumkomplexe durch ihre Ionisation. Die Carboxylgruppen des Liganden besitzen aufgrund ihrer negativen Ladung eine starke Affinität zum Gd^{3+} -Ion und neutralisieren dessen positive Ladungen. Für einen stabilen Komplex sind also mindestens drei Carboxylgruppen notwendig. Mehr als drei Carboxylgruppen in ionischen Komplexen erhöhen die Stabilität, während ungeladene Gruppen in nicht-ionisierten Komplexen sie schwächen (Morcos, 2008). In ionisierten Komplexen muss die überschüssige negative Ladung durch Kationen wieder ausgeglichen werden, was zu einer höheren Osmolalität der Lösung als bei nicht-ionischen Kontrastmitteln führt (Dawson und Blomley, 1994). Auch der pH-Wert der Umgebung hat Einfluss auf die Stabilität eines Komplexes: Lanthanide sind „harte“ Säuren und reagieren am besten mit „harten“ Basen. Ein saures Milieu oder eine saure Seitengruppe schwächen daher die Stabilität des Komplexes. Bei einem pH-Wert von 11 besitzt ein Komplex *in vitro* die größte Stabilität (thermodynamische Stabilitätskonstante (TSC)). Als ein verlässlicher Parameter für die Stabilität *in vivo* hat sich die Kinetische Stabilitätskonstante (KS) bei einem sauren pH von 1,0 herausgestellt (Morcos, 2008).

Die meisten zugelassenen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel gehören zu den hydrophilen extrazellulären Kontrastmitteln mit kleinem Molekulargewicht, die nach intravenöser Injektion rasch in den Extrazellulärraum diffundieren. Blutpoolkontrastmittel wie Gadobenat-Dimeglumin oder Gadofosveset besitzen lipophile Seitengruppen, die mit Serumproteinen interagieren. Sie weisen dadurch eine verlängerte intravaskuläre Verweildauer und eine höhere Relaxivität auf. (Klessen et al., 2007). Tab. 2 gibt eine Übersicht über die Eigenschaften der aktuell verfügbaren gadoliniumhaltigen Kontrastmittel.

| Name | Handelsname | Struktur | r_1 (Lxm mol^{-1} $x s^{-1}$) | TSC (\log K_{eq}) | KS | $T_{1/2}$ (h) | Osmolalität (mosm/ kg) | Viskosität (mPa s bei 37°C) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------|--|-------------------------------|------------|------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Gadoverse- tamid* | Opti- MARK® | linear, nicht-ion. | 5,2 | 16,6 | NV | 1,7 | 1110 | 2,0 |
| Gadodiamid | Omniscan® | linear, nicht-ion. | 4,6 | 16,9 | 35 s | 1,3 | 789 | 1,4 |
| Gadobutrol | Gadovist® | zyklisch, nicht-ion. | 5,3 | 21,8 | 24 h | 1,5 | 1390 | 4,96 |
| Gadoteridol | ProHance® | zyklisch, nicht-ion. | 4,4 | 23,8 | 3 h | 1,6 | 630 | 1,3 |
| Gado- pentetat Dimeglumin | Magnevist® | linear, ion. | 4,3 | 22,1 | 10 min | 1,6 | 1960 | 2,9 |
| Gadobenat- Dimeglumin | Multi- Hance® | linear, ion. | 6,7 | 22,6 | NV | 1,2-2 | 1970 | 5,3 |
| Dinatrium- gadoxetat | Primovist® | linear, ion. | 8,2 | 23,5 | NV | NV | 890 | 1,19 |
| Gadoter- säure | Dotarem® | zyklisch., ion. | 4,2 | 25,8 | > 1 mon | 1,6 | 1350 | 2,0 |
| Gado- fosveset | Vasovist® | linear, ion. | 33,4- 45,7 | NV | NV | 0,5 | 700-950 | 2,7-3,3 |

Tab. 2 Eigenschaften zugelassener gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (Daten aus Bellin und Van Der Molen, 2008; Morcos, 2008). r_1 = T1-Relaxivität in Blut bei 37°C; TSC = Thermodynamische Stabilitätskonstante; KS = Kinetische Stabilitäts-konstante; $T_{1/2}$ = Halbwertszeit; NV = Nicht Verfügbar. *nicht für die CE-MRA zugelassen

Das erste gadoliniumhaltige Kontrastmittel, das für die klinische Anwendung bei der MRT zugelassen wurde, war Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) 1988. Es war zunächst auch das am häufigsten verwendete Kontrastmittel bei der CE-MRA (Goyen and Debatin, 2004). Um die Qualität der CE-MRA Aufnahmen weiter zu verbessern, wurden Kontrastmittel mit speziellen Kontrastierungseigenschaften wie Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin entwickelt.

1.3.3 Gadobutrol (Gadovist®)

Gadobutrol wurde 2003 als erstes Kontrastmittel in Europa speziell für die MRA zugelassen. Dieses hydrophile, extrazelluläre Kontrastmittel ist ein zyklisches, nicht-ionisches Molekül mit einer ungeladenen sauren Dihydroxypropylgruppe (s. Abb. 2). Diese schwächt durch ihre Größe und Azidität die Stabilität des Komplexes im Vergleich zu Gadotersäure leicht ab (vgl. Tab. 2). Im Vergleich zu anderen extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln weist es eine relativ hohe Relaxivität in Blutplasma auf ($5,3 \text{ l} \times \text{s}^{-1} \times \text{mmol}^{-1}$) (Morcos, 2008).

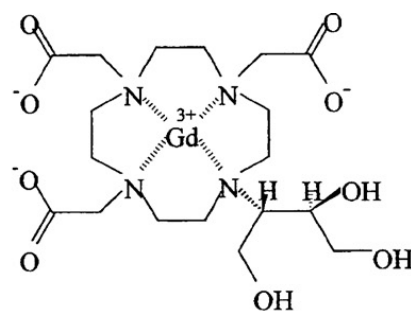


Abb. 2 Strukturformel von Gadobutrol

Aufgrund seines kleinen Molekulargewichtes (ca. 500 Da) verteilt es sich nach intravenöser Injektion schnell extrazellulären Raum. Es wird nicht metabolisiert und nicht an Plasmaproteine gebunden. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich durch glomeruläre Filtration, die renale Clearance beträgt 1,1-1,7 ml/min/kg. Die Halbwertszeit (HWZ) liegt nach einer kurzen Verteilungsphase bei normaler Nierenfunktion ca. 90 min, innerhalb von 24h werden ca. 98 % des Kontrastmittels ausgeschieden. Die derzeit empfohlene Dosis von Gadobutrol beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht (KG) (Fachinformation Gadovist®, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>).

Aufgrund seiner geringen Viskosität in 0,5 molarer Lösung steht Gadobutrol im Gegensatz zu den anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln als Einziges in einer doppelt konzentrierten, 1,0 molaren Lösung zur Verfügung. Dies bedeutet eine doppelte Gadoliniumdosis pro ml Kontrastmittellösung. Bei gleichem Injektionsvolumen und gleicher Injektionsgeschwindigkeit kann so ein dichter Kontrastmittelbolus mit höherer Gadoliniumkonzentration im abzubildenden Gefäß erreicht werden (Tombach und Heindel, 2002). So wurde mit 1,0 molarem Gadobutrol gegenüber der verdünnten 0,5 molaren Lösung bei gleicher Gesamtdosis eine signifikant höhere SNR bei der Becken-MRA (Herborn et al., 2003) und bei der zerebralen Perfusions-MRT (Tombach

et al., 2003) erreicht. Im Vergleich mit dem 0,5 molaren Gadopentetat-Dimeglumin lieferte Gadobutrol häufig eine höhere (Goyen et al., 2001; Goyen et al., 2003; Herborn et al., 2003), z.T. aber auch eine genauso hohe SNR (Fink et al., 2005). In Bezug auf die subjektive Bildqualität. ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu Gadopentetat-Dimeglumin (Fink et al., 2004b; Goyen et al., 2003; Seeger et al., 2008; von Tengg-Kobligh et al., 2003) oder zur Gadotersäure (Szucs-Farkas et al., 2008).

In halber Dosierung (0,05 mmol/kg) zeigte sich verglichen mit 0,1 mmol/kg bei der MRA der Aorta und der Nierenarterien eine signifikant geringere Signalintensität, während hinsichtlich der Bildqualität jedoch kein signifikanter Unterschied bestand (Bayrak et al., 2008). Auch bei der pulmonalen Perfusions-MRA ergab sich mit 0,1 mmol/kg Gadobutrol eine signifikant höhere SNR als mit 0,05 und 0,025 mmol/kg (Bayrak et al., 2008; Fink et al., 2004b).

1.3.4 Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®)

Gadobenat-Dimeglumin wurde 1998 in Europa für die Leber –, 2000 für die ZNS-Bildgebung und 2006 auch für die MRA zugelassen. Es ist ein lineares, ionisches Molekül mit fünf Carboxylgruppen und relativ hoher Stabilität (vgl. Abb. 3 u. Tab. 2). Die beiden überschüssigen negativen Ladungen werden durch zwei Meglumin-Kationen ausgeglichen, wodurch es eine sehr hohe Osmolalität (1970 mosm/kg) besitzt. Aufgrund der lipophilen Seitengruppe BOPTA wird Gadobenat-Dimeglumin zu 2-3 % reversibel an humanes Albumin im Serum gebunden. Dies führt zu einer besonders hohen T1-Relaxivität ($6,7 \text{ l} \times \text{s}^{-1} \times \text{mmol}^{-1}$) sowie zu einer längeren intravaskulären Verweildauer im Vergleich zu nicht-proteininteragierenden Gadoliniumkomplexen (Bellin und Van Der Molen, 2008).

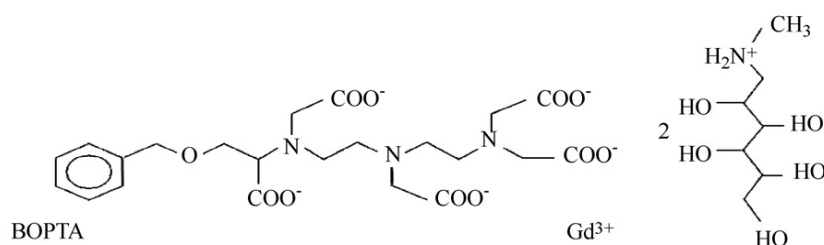


Abb.3

Strukturformel
von Gadobenat-
Dimeglumin

Gadobenat-Dimeglumin gehört neben Gadoxetsäure (Primovist®) und Gadoversetamid (OptiMARK®) zu den leberspezifischen Kontrastmitteln. Es verteilt sich zu einem großen Teil im extrazellulären Raum und wird zu 78-94% innerhalb von 24 h

unverändert durch passive glomeruläre Filtration ausgeschieden. Zu einem geringen Anteil von 3-5 % wird es selektiv von Hepatozyten aufgenommen und dann biliär ausgeschieden, 2-4% werden im Stuhl wiedergefunden. Die HWZ liegt zwischen 1,17 und 2,02 h. Die derzeit empfohlene Dosis von Gadobenat-Dimeglumin beträgt 0,1 mmol/kg KG (Fachinformation MultiHance®, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>). In dieser Dosierung wurde in mehreren Studien zur MRA der Carotiden, der abdominalen Aorta, der Nieren- und der Beckenarterien eine optimale Bildqualität nachgewiesen (Kroencke et al., 2002; Schneider et al., 2007; Wikstrom et al., 2003). Eine Dosierung von 0,1 mmol/kg KG lieferte auch die beste Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur DSA (Schneider et al., 2007). Eine Verbesserung der Bildqualität mit 1,0 mmol/kg im Vergleich zu 0,05 mmol/kg war jedoch bei der MRA der abdominalen Aorta und Nierenarterien (Kroencke et al., 2002) sowie der Beckenarterien (Wikstrom et al., 2003) statistisch nicht signifikant.

Bei der MRA der abdominalen Aorta mit 0,0125, 0,05 und 0,2 mmol/kg Gadobenat-Dimeglumin zeigte sich ein sättigungsförmiger Anstieg der Signalintensität mit steigender Dosis. Mit 0,2 mmol/kg ergab sich eine signifikant höhere Signalintensität als mit den beiden niedrigeren Dosierungen; dabei war der Unterschied zwischen 0,0125 und 0,05 mmol/kg jedoch dreimal größer als zwischen 0,05 und 0,2 mmol/kg. Eine Signalintensitätsmessung bei 0,1 mmol/kg wurde nicht vorgenommen (Knopp et al., 2002). Goyen et al. wiesen bei der Ganzkörper-MRA eine signifikant höhere SNR, CNR und bessere subjektive Bildqualität mit 0,2 mmol/kg im Vergleich zu 0,1 mmol/kg nach, während eine Dosierung von 0,3 mmol/kg zu keiner weiteren Verbesserung der Ergebnisse führte (Goyen et al., 2002).

Eine Überlegenheit von Gadobenat-Dimeglumin bei der CE-MRA gegenüber Gadopentetat-Dimeglumin bei gleicher Dosierung konnte in mehreren Phase I und –II Studien sowohl in Bezug auf die Signilintensität, SNR und CNR als auch auf die subjektive Bildqualität gezeigt werden (Knopp et al., 2002; Knopp et al., 2003; Volk et al., 2001).

4.2.3 Gadefosveset (Vasovist®)

2005 wurde das Blutpoolkontrastmittel Gadefosveset in Europa speziell für die CE-MRA zugelassen. Durch seine ca. 80%-ige Bindung an Albumin im Serum erreicht es eine sehr hohe Relaxivität und eine lange intravaskuläre Verweildauer. Daher wird nur eine sehr geringe Dosis von 0,03 mmol/kg benötigt (Goyen et al., 2005; Vogt et al., 2004). Die arterielle first-pass Phase ist von ähnlicher Dauer wie die der

konventionellen extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmittel. In der steady-state Phase wird für ca. eine Stunde eine sehr gute SNR im gesamten Gefäßsystem erreicht, die Aufnahmezeit kann zugunsten einer hohen Ortsauflösung verlängert werden. Nachteilig ist dabei allerdings die gleichzeitig hohe SNR des venösen Gefäßsystems sowie das vermehrte Auftreten von Bewegungsartefakten bei längerer Aufnahmezeit (Nikolaou et al., 2006).

1.3.5 Unerwünschte Wirkungen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel

1.3.5.1 Akute nicht-renale unerwünschte Wirkungen

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurden insgesamt gut vertragen, allgemeine Nebenwirkungen wurden seltener beobachtet als nach dem Gebrauch von iodhaltigen Kontrastmitteln. Ein Grund dafür ist die geringere Dosis, in der sie verwendet werden. Zwischen den einzelnen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bestand hinsichtlich akuter nicht-renaler Nebenwirkungen klinisch kein signifikanter Unterschied. Am häufigsten traten milde, vorübergehende Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Weniger häufig waren ein allgemeines Wärmegefühl und Geschmacksveränderungen. Allergische Reaktionen der Atemwege, Haut, des Kreislaufsystems, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes traten mit einer Prävalenz von 1:100.000 bis 1:500.000 auf. Bei Patienten mit vorheriger Reaktion auf iodhaltige Kontrastmittel traten aufgrund einer Kreuzreaktion allergische Reaktionen häufiger auf. An der Injektionsstelle wurde über lokale Schmerzen, Wärmegefühl und Ödem berichtet, die sich aber nach einigen Tagen spontan zurückbildeten (Bellin und Van Der Molen, 2008).

1.3.5.2 Kontrastmittelnephropathie (*contrast induced Nephropathy, CIN*)

Unter CIN versteht man einen Kreatininanstieg von 0,5 mg/dl oder 25% des Ausgangswertes innerhalb von 72 h nach der intravaskulären Anwendung von Kontrastmitteln (Bartorelli und Marenzi, 2008). Sie ist der dritthäufigste Grund für akutes Nierenversagen (ANV) in der Klinik und tritt bei 10-30% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf, die iodhaltige Kontrastmittel erhalten (Boyden und Gurm, 2008). Die CIN ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität und in 1/3 der Fälle mit einer bleibenden Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert (Bartorelli und Marenzi, 2008). Ursachen sind vor allem dosisabhängige toxische Effekte auf das Tubulusepithel und eine vasokonstriktorische renale Ischämie.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurden lange Zeit nicht für nephrotoxisch gehalten und bei Risikopatienten deshalb gerne als Alternative zu iodhaltigen Kontrastmitteln

eingesetzt. In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass sie den iodhaltigen Kontrastmitteln in dieser Hinsicht nicht überlegen sind. Bei der Verwendung einer höheren Dosierung ($> 0,4$ mmol/l), die zum Erreichen einer den iodhaltigen Kontrastmitteln entsprechenden Bildqualität notwendig ist, wurde eine ungefähr gleich hohe Inzidenz der CIN beobachtet (Boyden und Gurm, 2008). Akgun et al zeigten, dass Patienten mit einer gadoliniumassoziierten CIN in der Nierenbiopsie eine globale Sklerose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose aufwiesen, was für eine dauerhafte Nierenschädigung spricht (Akgun et al., 2006).

1.3.5.3 Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Die NSF ist eine systemische fibrosierende Erkrankung, die zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel gehört. Der erste Fall wurde 1997 beschrieben, der Zusammenhang zwischen NSF und der Exposition gegenüber gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln jedoch erst im Jahr 2006 erkannt. Betroffen sind ausschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 60 ml/min wurde bisher kein Fall von NSF beschrieben (Thomsen und Marckmann, 2008). Im Gegensatz zu anderen unerwünschten Wirkungen wird die NSF jedoch nicht durch alle Gd^{3+} haltigen Moleküle verursacht (Broome, 2008):

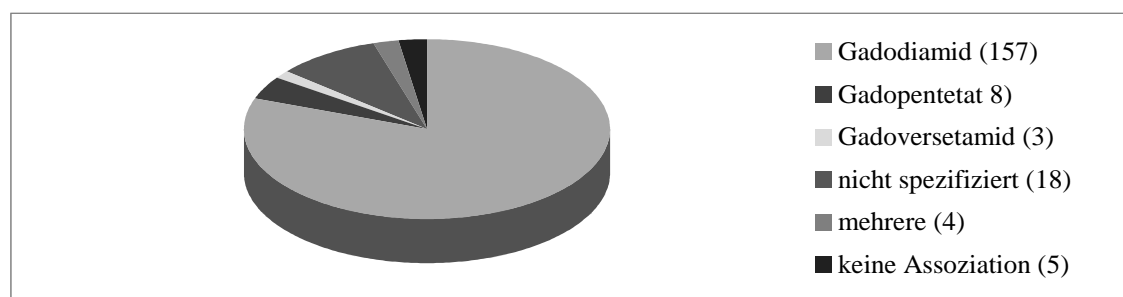


Abb. 4 Anzahl histologisch gesicherter Fälle von NSF nach der Exposition gegenüber gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bis Februar 2008 (gesamt $n = 190$) (Daten aus Broome, 2008).

Abb.4. zeigt, dass von den 190 histologisch gesicherten Fällen, die bis Februar 2008 in der Literatur beschrieben wurden, 82,6% nach der Exposition gegenüber dem linearen, nicht-ionischen Gadodiamid auftraten. Die übrigen Fälle betrafen ebenfalls lineare Kontrastmittel, während nach Exposition gegenüber makrozyklischen Molekülen wie Gadobutrol kein eindeutiger Fall von NSF beobachtet werden konnte. Auch auf das

lineare Gadobenat-Dimeglumin, das eine relativ hohe Stabilität besitzt, ist bisher kein Fall von NSF eindeutig zurückzuführen. Die Prävalenz der Erkrankung hängt also mit der Stabilität des Gadoliniumkomplexes *in vivo* zusammen. Da die meisten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel ausschließlich renal eliminiert werden, wird ihre HWZ umso länger, je eingeschränkter die GFR des Patienten ist. Besonders die linearen, nicht- ionischen Komplexe sind dann anfällig für Transmetallation und Freisetzung des Gd^{3+} . Dieses lagert sich im Gewebe ab und verursacht dort auf noch unbekanntem Weg eine Einwanderung zirkulierender CD34- und Prokollagen1-positiver Fibrozyten. (Broome, 2008; Cowper et al., 2008).

Erste Symptome wie Juckreiz, Brennen, Schmerzen, Rötung und Schwellung treten meist an der Haut der unteren Extremität innerhalb von zwei bis drei Monaten nach der Kontrastmittelexposition auf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Verdickung der Haut und des subkutanen Gewebes sowie zur Fibrosierung von inneren Organen. Ausmaß und Verlauf der Erkrankung sind individuell sehr unterschiedlich und reichen von einzelnen Plaques bis hin zu Kontrakturen, schwerer Behinderung und Tod. Bedeutend für den Schweregrad der Erkrankung ist u.a. die kumulative Gadoliniumdosis (Cowper et al., 2008).

1.4 Zielsetzung der Studie

Mit Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin stehen für die CE-MRA der unteren Extremität zwei gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit speziellen Eigenschaften zur Verfügung.

In der vorliegenden Studie sollten das 1 molare Gadobutrol in Standarddosierung (0,1 mmol/kg Körpergewicht) und das 0,5 molare Gadobenat-Dimeglumin in halber Dosierung (0,05 mmol/kg KG) bei der CE-MRA von der infrarenalen Aorta bis zu den Unterschenkelarterien miteinander verglichen werden. Es sollte die Übereinstimmung zweier Untersucher bei der Beurteilung arterieller Stenosen, die subjektive Bildqualität der MRAs, das Auftreten einer venösen Überlagerung sowie die intravaskuläre Signalintensität, SNR und CNR untersucht werden.

Unsere Hypothese war, dass zwischen Gadobutrol in einfacher und Gadobenat-Dimeglumin in halber Dosierung kein signifikanter Unterschied besteht.

2. Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Die Studie wurde in der Klinik für Strahlendiagnostik des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Studie zum Vergleich der beiden Kontrastmittel Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin bei der CE-MRA der unteren Extremität.

2.2 Patienten

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden stationäre und ambulante Patienten im Alter von 18 bis 99 Jahren, bei denen aufgrund eines Verdachtes auf eine arterielle Gefäßanomalie im Zeitraum vom 11.06. bis zum 24.09.2007 eine CE-MRA zur Darstellung der Arterien der unteren Extremität durchgeführt worden war.

Eingeschlossen wurden auch Patienten, die im o.g. Zeitraum vor einer Nierentransplantation eine Bildgebung der Bein- und vor allem der Beckengefäße für einen möglichen Anschluss der Transplantatgefäße erhalten hatten. Da zum o.g. Zeitpunkt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion noch keine Kontraindikation für gadoliniumhaltige Kontrastmittel bestand, wurde diese auch bei Patienten mit kompensierter oder terminaler Niereninsuffizienz verwendet.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen aufgrund eines starken extraanatomischen Gefäßverlaufes eine vergleichende Beurteilung der zuvor festgelegten Gefäßsegmente nicht möglich war. Dies beinhaltete einen Aortenverschluss, eine ausgeprägte Kollateralisierung, einen großen extraanatomischen Bypass oder einen langstreckigen Stent.

2.3 Magnetresonanzangiographie (MRA)

2.3.1 Gerät

Die Aufnahmen wurden mit dem 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen „Magnetom Sonata“ von Siemens durchgeführt. Als Empfangsspulen wurden jeweils eine *Spine*-, eine *Large-field-of-view*-(FOV)-*array*- und eine *Body-array*-Spule verwendet. Als Software wurde die NUMARIS 14 (Version syngo MRA 30) verwendet.

2.3.2 Untersuchungssequenzen und –parameter

Die Aufnahmen wurden als T1-gewichtete 3-D-Gradientenechosequenzen in FLASH- (Fast Low Angle Shot) - Technik mit einem FLIP-Winkel von 20° durchgeführt.

Die untere Extremität wurde in drei sich überlappenden Schritten (*fields-of-view* (FOVs)) von je 40 cm abgebildet. Das erste FOV (Abdomen- und Beckenarterien) umfasste den Bereich von der infrarenalen Aorta bis zur A. femoralis communis, das zweite FOV (Oberschenkelarterien) den Bereich von der A. femoralis communis bis zum dritten Segment der A. poplitea und das dritte FOV enthielt die drei Unterschenkelarterien (A. tibialis anterior, Truncus tibiofibularis, A. tibialis posterior und A. fibularis) bis in Höhe des oberen Sprunggelenkes (vgl. Abb. 5).

Die Untersuchungsparameter für die einzelnen FOVs gibt Tab. 3 wieder. Diese Einstellungen wurden gewöhnlich bei allen Patienten verwendet, lediglich bei sehr adipösen Patienten musste die Anzahl der Schichten im Bereich des Abdomens erhöht werden. Insgesamt betrug die Zeit für die Aufnahme einer MRA, die sich aus den Aufnahmezeiten der drei TAs und der Zeit für die Tischbewegung ergibt, 3 Minuten und 35 Sekunden. Die kleinsten Gefäße im Bereich des Unterschenkels wurden dabei mit der größten Auflösung abgebildet und erforderten die längste Aufnahmezeit (vgl. Tab 3).

Bei den Aufnahmen im Bereich von Ober- und Unterschenkel wurde zur Verkürzung der Akquisitionszeit (*time of acquisition*, TA) die parallele Bildgebungstechnik (*parallel acquisition technique*, PAT) GRAPPA (*GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions*) von Siemens mit dem Beschleunigungsfaktor 2 verwendet.

| | <i>Care-Bolus</i> | Aorta/Becken | Oberschenkel | Unterschenkel |
|----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| FOV (cm) | 35 | 40 | 40 | 40 |
| Flip-Winkel | 20° | 20° | 20° | 20° |
| Zahl d. Schichten | 1 | 64 | 56 | 80 |
| Schichtdicke (mm) | 60 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Matrix | 163 x 192 | 192 x 320 | 218 x 320 | 307 x 448 |
| Voxelgröße (mm) | | 1,7 x 1,3 x 1,5 | 1,5 x 1,3 x 1,3 | 1,1 x 0,9 x 1,0 |
| TA (s) | 1/Bild | 14 | 8,3 | 18 |
| TR (ms) | 2,85 | 2,36 | 2,42 | 3,43 |
| TE (ms) | 0,91 | 0,96 | 0,99 | 1,28 |
| Parallele Bildgebung | - | - | GRAPPA Faktor 2 | GRAPPA Faktor 2 |

Tab. 3 Untersuchungsparameter bei der CE-MRA

2.3.3. Kontrastmittel

Es wurde das 1,0 molare Gadobutrol (Gadovist®) von Schering Deutschland GmbH verwendet. 1 ml der Injektionslösung enthält 604,72 mg des Wirkstoffes Gadobutrol (Gd-DO3A-butriol), entsprechend 1,0 mmol. In unserer Studie wurde eine Dosierung von 0,1 mmol/kg KG, entsprechend einem Injektionsvolumen von 0,1 ml/kg KG verwendet.

Zum anderen handelt es sich um das 0,5 molare Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®) von Bracco ALTANA Pharma GmbH. 1 ml der Injektionslösung enthält 334 mg des Wirkstoffes Gadobensäure als Dimegluminsalz (Gd-BOPTA), entsprechend 0,5 mmol. Es wurde das gleiche Injektionsvolumen und die gleiche Injektionszeit wie bei Gadobutrol (0,1 ml/kg KG) verwendet. Aufgrund der 0,5 molaren Lösung entspricht dies der halben Gadoliniumdosis (0,05 mmol/kg KG).

2.3.4. Ablauf der MRA

Der Patient wurde auf dem Rücken mit den Füßen voran auf dem MRT-Tisch gelagert. Die *Spine*-Spule wurde zwischen dem MRT - Tisch und dem Rücken des Patienten in Höhe des Beckenkamms angebracht und reichte je nach Größe des Patienten in etwa bis

in Höhe des Kniegelenkes. Eine *Large-FOV-array*-Spule wurde in Höhe des Hüftkopfes über beide Beinen bis zu den oberen Sprunggelenken gelegt und mit Gurten befestigt.

Kranial wurde im Anschluss an diese eine ventrale *Body-array*-Spule angebracht. So konnte der gesamte Bereich von der infrarenalen Aorta abdominalis bis zu den Sprunggelenken abgebildet werden.

Unmittelbar vor Beginn der Aufnahmen erhielten die Patienten zur Relaxation der Darmmuskulatur 20 mg Butylscopolaminiumbromid (Buscopan®) i.v. in eine Armvene. Dadurch sollten bei den Aufnahmen der abdominalen Aorta Artefakte durch Darmbewegungen minimiert werden.

Zunächst wurde von jedem der drei sich überlappenden Bildfelder (*Field of view*, FOV) eine 2 D Aufnahme zur optimalen Lokalisation der Gefäße und Platzierung der 3D Volumes angefertigt. Anschließend wurde jedes FOV dreidimensional nativ in FLASH-Technik ohne Kontrastmittel aufgenommen. Dann wurde mittels Injektor (MEDTRON Injektron 82 MRT) das Kontrastmittel unverdünnt in der angegebenen Dosierung mit einer Geschwindigkeit von 2,0 ml /s in eine Kubitalvene injiziert und in derselben Geschwindigkeit 20 ml einer 0,9% igen NaCl-Lösung nachgespült.

Der richtige Zeitpunkt für den Aufnahmebeginn wurde durch die fluoroskopische *Care-Bolus* Technik von Siemens ermittelt: Nach Beginn der Kontrastmittelinjektion wurden jede Sekunde eine zweidimensionale koronare Aufnahmen mit geringer Auflösung von der infrarenalen Aorta angefertigt. Bei Erscheinen des Kontrastmittelbolus ungefähr in Höhe der Nierenarterien wurde die Aufnahme des ersten FOV manuell gestartet und für die folgenden beiden FOVs automatisch fortgeführt. Der Tisch wurde dabei mit einer konstanten Geschwindigkeit durch das Zentrum des Magneten bis zum nächsten FOV bewegt.

2.3.4 Bildrekonstruktion

Aus dem erhaltenen dreidimensionalen Volumendatensatz wurden durch Subtraktion der Nativ- von den Kontrastmittelaufnahmen die Maximum-Intensity-Projektionen (MIPs) berechnet. Diese bestanden aus 11 dreidimensionalen Ansichten auf die Gefäße, die in Schritten von 18° und einem Gesamtumfang von 180° drehbar waren.

Weiterhin wurden aus dem Volumendatensatz frei wählbare zweidimensionale Schnittbilder als Multiplanare Rekonstruktionen (MPRs) berechnet. Die Bilddaten wurden mit Hilfe des Bildspeicherungs- und Kommunikationssystems IMPAX, Agfa Health Care, Richfield Park, NJ gespeichert.

2.4 Beurteilung arterieller Stenosen

Die MRAs wurden anhand der dreidimensionalen MIPs von zwei verschiedenen Radiologen mit einer MRT-Erfahrung von zwölf und fünf Jahren unabhängig voneinander beurteilt. Beide Untersucher wurden hinsichtlich des verwendeten Kontrastmittels, den Patientendaten und hinsichtlich der Beurteilung des anderen Untersuchers verblindet. Zur diagnostischen Beurteilung von Gefäßstenosen wurde das arterielle Gefäßsystem der unteren Extremität entsprechend dem anatomischen Gefäßverlauf in 23 Segmente eingeteilt. Die infrarenale Aorta wurde als Segment I bezeichnet, rechts und links umfasste die Einteilung je 11 Gefäßsegmente (vgl. Abb. 5).

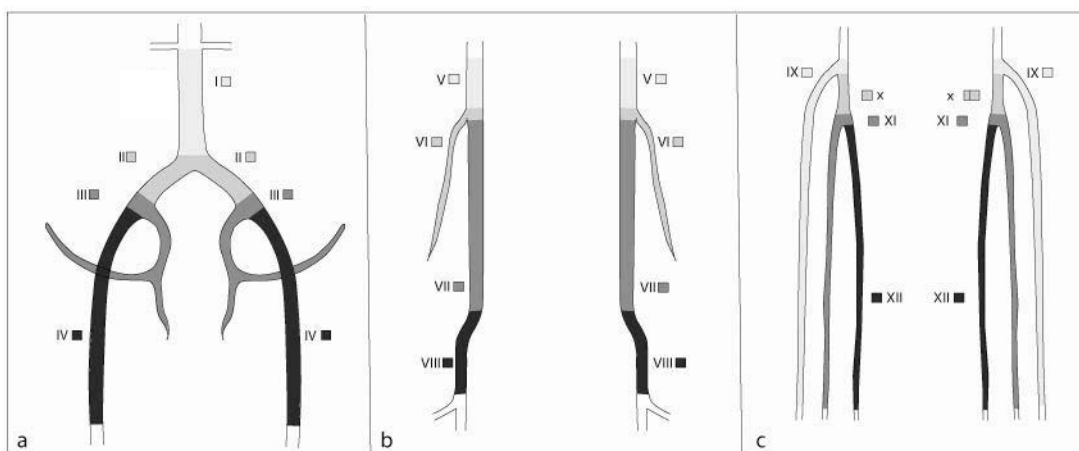


Abb. 5 Skizzenhafte Darstellung der Einteilung der arteriellen Gefäßsegmente in den drei Gefäßbetagen (FOVs). **a. Infrarenale Aorta und Beckengefäße (FOV 1):** I = Aorta abdominalis, II = A. iliaca communis, III = A. iliaca interna, IV = A. iliaca externa. **b. Oberschenkelgefäße (FOV 2):** V= A.femoralis communis, VI = A. profunda femoris, VII= A.femoralis superficialis, VIII = A. poplitea. **c. Unterschenkelgefäße (FOV 3):** A. tibialis anterior, X Truncus tibiofibularis, XI= A.fibularis, XII= A. tibialis posterior.

In jedem Gefäßsegment wurden von den beiden Untersuchern die Stenosen hinsichtlich ihres Grades zunächst auf einer 5-Punkte-Skala (0 = keine Stenose, 1 = <50%, 2 = 50-70 %, 3 = 71-99 % -Stenose, 4 = 100% = Gefäßverschluss) beurteilt. Für die statistische Auswertung wurden jeweils die 1. und 2. -gradigen und die 3. und 4. -gradigen Stenosen auf einer 2-Punkte Skala zu nicht signifikanten Stenosen $\leq 70\%$ (1) und signifikanten Stenose $> 70\%$ (2) zusammengefasst. Lagen in einem Segment mehrere Stenosen vor, so wurde jeweils die höchstgradige Stenose in die statistische Auswertung einbezogen. Faktoren, die die Beurteilbarkeit der Stenosen beeinflussten, wie Bewegungsartefakte, Stents und Prothesen wurden für jedes Segment auf dem Beurteilungsbogen vermerkt.

2.5 Qualitative Bildanalyse und venöse Überlagerung

Die subjektive Bildqualität wurde in Anlehnung an die drei FOVs in folgenden Bereichen von den beiden Untersuchern beurteilt: 1. infrarenale Aorta, 2. Beckengefäße rechts, 3. Beckengefäße links (vgl. Abb. 5 a), 4. Oberschenkelgefäße rechts, 5. Oberschenkelgefäße links (Vgl. Abb. 5 b) und 6. Unterschenkelgefäße rechts und 7. Unterschenkelgefäße links (vgl. Abb. 5 c). Die statistische Auswertung wurde zum einen für alle Bereiche insgesamt durchgeführt. Außerdem wurde sie für die drei Gefäßetagen unter Zusammenfassung der rechten und linken Seite vorgenommen, die infrarenale Aorta wurde dabei zusammen mit der Beckenetage ausgewertet.

Die subjektive Bildqualität wurde auf einer 5-Punkte Skala beurteilt: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend für eine Diagnosestellung, 5 = schlecht, keine sichere Diagnose möglich. Für die statistische Auswertung wurden die Qualitätsgrade 1 und 2 zu 1 (= gut), die Grade 3 und 4 zu 2 (= mäßig) zusammengefaßt. Grad 5 entsprach einer nicht-diagnostischen Bildqualität.

Ebenso wurde die venöse Überlagerung für jeden der vier Bereiche auf einer vier-Punkte-Skala beurteilt (0 = keine 1 = minimale, 2 = deutliche venöse Überlagerung, 3 = venöses System hebt sich stärker als das arterielle System hervor.)

Faktoren, die die Bildqualität beeinflussten, wie Bewegungsartefakte, Stents und Prothesen wurden für jedes Segment auf dem Beurteilungsbogen vermerkt.

2.6 Quantitative Bildanalyse

Die Signalintensität der Gefäße wurde auf den unsubtrahierten koronaren Aufnahmen mit Kontrastmittel von einem weiteren Untersucher mit zwei Jahren MRT-Erfahrung gemessen, der ebenfalls gegenüber dem verwendeten Kontrastmittel und den Patientendaten verblindet war.

Es wurden kleine runde *Regions of interest* (ROI) in der Mitte des kontrastmittelverstärkten Gefäßes platziert und die Signalintensität ($SI_{\text{Gefäß}}$) notiert.

Die Größe der ROIs wurde jeweils dem Durchmesser des Gefäßes angepasst. Um Verfälschungen durch ein inhomogenes Signal zu umgehen, wurde die Signalintensität in jedem Gefäßsegment dreimal (jeweils im proximalen, mittleren und distalen Drittel) gemessen und der jeweils hellste Wert für die weiteren Berechnungen verwendet. Gefäße, die aufgrund von Stenosen keine drei Messungen erlaubten, wurden weniger oft gemessen. Gefäße, die durch einen Verschluss kein Kontrastmittel enthielten, wurden nicht in die Berechnungen eingeschlossen.

Um fehlerhafte Messungen zu vermeiden, wurde das Segment VI (A. profunda femoris) und die vier distalen Segmente des Unterschenkels nicht in die Signalintensitätsmessungen eingeschlossen. Eine genaue Positionierung der ROIs war hier zum einen aufgrund des geringen Gefäßdurchmessers und zum anderen aufgrund einer geringen Kontrastmittelanreicherung durch proximale Stenosen häufig nicht möglich.

Als Hintergrundsignal wurde die Signalintensität der Harnblase gemessen (SI_{Harn}). Diese stellt auf den MRA Aufnahmen gewöhnlich die homogenste und signalärmste Struktur dar. Da kein Testbolus verwendet wurde, enthielt die Harnblase zum Zeitpunkt der Aufnahme auch kein ausgeschiedenes Kontrastmittel. Die Subtraktion des Hintergrundsignals von der Signalintensität des Gefäßes ergibt den Kontrast C ($C = SI_{\text{Gefäß}} - SI_{\text{Harn}}$). Zur Messung von Schwankungen, denen kein tatsächliches Signal zugrunde liegt (Rauschen, *noise*) wurde die Standardabweichung von SI_{Harn} verwendet (SD_{Harn}). Aus diesen Daten wurde für jedes Segment die *signal-to-noise ratio* ($SNR = SI_{\text{Gefäß}}/SD_{\text{Harn}}$) und die *contrast-to-noise ratio* ($CNR = (SI_{\text{Gefäß}} - SI_{\text{Harn}})/SD_{\text{Harn}}$) berechnet.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Tabellarischer Aufbau

Für den tabellarischen Aufbau des Datensatzes wurde die Software „Excel 2007“ von Microsoft verwendet. Die Daten der qualitativen Bildanalyse (Stenosegrad, Stenosenlänge, venöse Überlagerung und Bildqualität) wurden für jedes Gefäßsegment in eine patientenbezogene Tabelle mit 37 Zeilen eingetragen (vgl. Tab. 4).

| Untersucher | Gadobutrol | S_Grad | S_Länge | venös | Qualität |
|-------------|------------|--------|---------|-------|----------|
| 1 | Aorta_1 | | | | |
| 1 | ... | | | | |
| 1 | 37 | | | | |

Tab. 4 Untersuchungskriterien der einzelnen Gefäßsegmente. S = Stenose

Die Daten von Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin wurden dabei für jeden Untersucher nebeneinander gestellt, die Daten der beiden Untersucher wurden dann ebenfalls nebeneinander angeordnet. Eine solche Tabelle mit 38 Zeilen und 22 Spalten wurde für jedes der 23 Gefäßsegmente erstellt. Für die Berechnung der Gesamtwerte

wurden die 23 einzelnen Tabellen noch einmal untereinander in einer gefäßsegmentbezogenen Tabelle mit 852 Zeilen zusammengefügt (vgl. Tab 5).

| Untersucher | G | ... | GD | ... | Untersucher | G | ... | GD | ... |
|-------------|---------|-----|---------|-----|-------------|---------|-----|---------|-----|
| 1 | Aorta_1 | | Aorta_1 | | 2 | Aorta_1 | | Aorta_1 | |
| 1 | ... | | ... | | 2 | ... | | ... | |
| 1 | 37 | | 37 | | 2 | 37 | | 37 | |
| 1 | rAic_1 | | rAic_1 | | 2 | rAic_1 | | rAic_1 | |
| 1 | ... | | ... | | 2 | ... | | ... | |
| 1 | 37 | | 37 | | 2 | 37 | | 37 | |
| 1 | ... | | ... | | 2 | ... | | ... | |

Tab. 5 Tabellarischer Aufbau der Gesamtdaten der qualitativen Bildanalyse. G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin; rAic = rechte Arteria iliaca communis

Aus den Daten der quantitativen Bildanalyse wurden zunächst die $SI_{\text{Gefäß}}$, die SI_{Harn} und die SD_{Harn} für jedes der 13 untersuchten Gefäßsegmente in eine patientenbezogene Tabelle mit 38 Zeilen und 12 Spalten eingetragen und SNR und CNR nach o.g. Formeln berechnet. Die beiden Kontrastmittelgruppen befanden sich dabei nebeneinander.

| G | Si Aorta | Si Harn | SD Harn | SNR | CNR | GD | Si Aorta | Si Harn | SD Harn | SNR | CNR |
|-----|----------|---------|---------|-----|-----|-----|----------|---------|---------|-----|-----|
| 1 | | | | | | 1 | | | | | |
| ... | | | | | | ... | | | | | |
| 37 | | | | | | 37 | | | | | |

Tab. 6 Berechnung von SNR und CNR. G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin, Si = Signalintensität, SD = Standardabweichung

Für die Berechnung der Gesamtwerte wurden auch hier die Tabellen für die einzelnen Gefäßsegmente in einer großen Tabelle untereinander zusammengefügt. Dabei wurden nur die $SI_{\text{Gefäß}}$ und die berechneten Werte für SNR und CNR eingetragen, die Tabelle bestand also aus 8 Spalten und 482 Zeilen (vgl. Tab. 7).

| G | Si_Gefäß | SNR | CNR | GD | Si_Gefäß | SNR | CNR |
|---------|----------|-------|-------|---------|----------|-------|------|
| Aorta_1 | 195 | 65,0 | 60,3 | Aorta_1 | 171 | 57,0 | 52,3 |
| 2 | 407 | 203,5 | 198,0 | 2 | 211 | 105,5 | 99,5 |
| ... | | | | ... | | | |
| Aic_1 | | | | Aic_1 | | | |
| 2 | | | | 2 | | | |
| ... | | | | ... | | | |

Tab. 7 Tabellarischer Aufbau der Gesamtdaten der quantitativen Bildanalyse. G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin; Si = Signalintensität

2.7.2 Statistische Tests

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software „SPSS 14.0 für windows“.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen wurden pro Gefäßsegment jeweils für die beiden Kontrastmittel und Untersucher berechnet. Ebenso wurde für die Grade der subjektiven Bildqualität und der venösen Überlagerung eine deskriptive Statistik mit Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten, des Median und des Durchschnittswertes durchgeführt. Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bei der Beurteilung von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen sowie der subjektiven Bildqualität und der venösen Überlagerung wurde durch Cohen's *Kappa-Measurement of Agreement* bestimmt. Kappa-Werte zwischen 0,4 und 0,6 wurden als eine gute, Werte zwischen 0,6 und 0,8 wurden als eine sehr gute Übereinstimmung definiert. Mit dem *Mann-Whitney U-Test* wurden die Gadobutrol- und Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe in Bezug auf das Auftreten arterieller Stenosen, die subjektive Bildqualität und die venöse Überlagerung miteinander verglichen. Bei einem p-Wert unter 0,05 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde sowohl für alle Bereiche insgesamt als auch für die drei Gefäßetagen einzeln durchgeführt.

Aus den Daten der quantitativen Bildanalyse wurde für jede Kontrastmittelgruppe die Mittelwerte der Signalintensitäten, der SNR und der CNR insgesamt und auch für jedes Gefäßsegment berechnet. Die beiden Kontrastmittelgruppen wurden durch den *unabhängigen T-Test* miteinander verglichen. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen.

Als Hypothese nahmen wir an, dass weder im Hinblick auf die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern, auf die subjektive Bildqualität und venöse Überlagerung, noch im Hinblick auf Signalintensität, SNR und CNR ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln besteht.

3. Ergebnisse

3.1.1 Patientenkollektiv und Patientenausschluss

Es wurden insgesamt 81 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon hatten 41 Patienten eine MRA mit Gadobutrol und 40 Patienten eine MRA mit Gadobenat-Dimeglumin erhalten.

Patienten mit einem starken extranatomischen Gefäßverlauf wurden von der Studie ausgeschlossen. Dies waren bei Gadobutrol 4 Patienten, von denen ein Patient einen subclaviapoplitealen Bypasses beidseits, zwei Patienten einen infrarenalen Aortenverschlusses und ein Patient einen femorofemorale Crossoverbypass aufwies. In der Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe wurden 3 Patienten ausgeschlossen: Ein Patient mit Verschluss der rechten A. femoralis superficialis, einem femoroprofundalem Bypass rechts und einem Stent der linken A. iliaca communis und externa, eine Patientin mit einem Stent der rechten A. iliaca externa und femoropoplitealem Bypass links sowie eine Patientin aufgrund eines beidseitigen Verschlusses der A. poplitea mit ausgeprägter Kollateralenbildung.

Somit konnten in jeder Kontrastmittelgruppe 37 Becken-Bein MRAs in die Bildanalysen eingeschlossen werden. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter und Geschlecht (vgl. Tab. 8).

| | <i>n</i> | Durchschnittsalter (Jahre) | Range | männlich | weiblich |
|----------------------|----------|---------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Gadobutrol | 37 | 65, 9 ± 11,4 | 45 | 28 | 9 |
| Gadobenat-Dimeglumin | 37 | 68, 0 ± 10,7 | 46 | 25 | 12 |
| Gesamt | 74 | 67, 9 ± 11,0 | 46 | 53 | 21 |

Tab. 8 Alter und Geschlecht in den beiden Kontrastmittelgruppen

Bei 13 der 74 Patienten war die CE-MRA nicht primär zur Planung einer Revaskularisierungstherapie bei pAVK, sondern aus verschiedenen anderen Gründen indiziert. Bei 3 Patienten ohne pAVK bestand jeweils eine posttraumatische Osteomyelitis, ein Erysipel bei Diabetes mellitus sowie bei einem Patienten der Verdacht auf eine Dissektion der A. iliaca externa. Bei den Patienten im pAVK Stadium I ($n = 8$) und II a ($n = 2$) war die CE-MRA zur Darstellung der Gefäßsituation vor

Nierentransplantation sowie zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Infektion bei Diabetes mellitus und eines Ulcus bei chronisch venöser Insuffizienz indiziert. Ein Patient sollte aufgrund eines Karzinoms im Bereich des Kieferknochens ein Fibulatransplantat erhalten. Von diesen erhielten deutlich mehr Patienten (n = 10) Gadobutrol als Gadobenat-Dimeglumin (n = 3).

Bei 61 der 74 Patienten bestand eine klinisch fortgeschrittene pAVK (vgl. Tab 9). Die MRA war hier zur Planung einer Revaskularisierungstherapie indiziert.

Im Stadium II b (n = 21) bestand eine Verkürzung der schmerzfreien Gehstrecke und Verschlechterung der Lebensqualität oder der Verdacht auf eine Iliakalstenose. In diesem Stadium befanden sich mehr Patienten in der Gadobenat-Dimeglumin - (n = 13) als in der Gadobutrolgruppe (n = 8). Im Stadium III (n = 9) war die MRA aufgrund eines progredienten Ruheschmerzes, Parästhesien oder Sensibilitätsstörungen indiziert. Im Stadium IV (n = 31) bestanden Nekrosen, Ulcera oder eine chronische Infektionen sowie häufig ein starker Ruheschmerz. Weiterhin bestand in drei dieser Fälle der Verdacht auf einen akuten Arterienverschluss. Eine chronische kritische Extremitätenischämie (CLI) bestand in der Gadobutrol- (n = 19) und Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe (n = 21) ungefähr gleich häufig.

Insgesamt unterschieden sich die beiden Kontrastmittelgruppen in der Verteilung des klinischen pAVK Stadiums nicht signifikant voneinander (p = 0,20).

| pAVK Stadium | Keine | I | II a | II b | III | IV |
|-----------------------------|--------------|----------|-------------|-------------|------------|-----------|
| Gadobutrol | 3 | 5 | 2 | 8 | 2 | 17 |
| Gadobenat-Dimeglumin | 0 | 3 | 0 | 13 | 7 | 14 |
| Gesamt | 3 | 8 | 2 | 21 | 9 | 31 |

Tab. 9 Klinische pAVK-Stadien in den beiden Kontrastmittelgruppen (nach Fontaine).

3.2 Beurteilung arterieller Stenosen

3.2.1 Untersuchte Segmente

Mit Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin wurden von jedem Untersucher je 851 Gefäßsegmente auf signifikante und nicht-signifikante Stenosen untersucht. Davon waren jedoch einige Segmente aufgrund einer mangelhaften Bildqualität oder aus verschiedenen externen Gründen nicht beurteilbar (vgl. Tab 10). Externe Gründe für eine Nicht-Beurteilbarkeit von Gefäßsegmenten kamen in der Gadobutrol-Gruppe (n = 12; 1,4 % aller untersuchten Segmente) ungefähr gleich häufig vor wie in der Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe (n = 11; 1,3 % aller untersuchten Segmente). Im Gegensatz dazu trat eine nicht-diagnostische Bildqualität bei beiden Untersuchern mit Gadobutrol häufiger auf als mit Gadobenat-Dimeglumin:

Von Untersucher 1 wurden mit Gadobutrol insgesamt 33 Gefäßsegmente (3,9 % aller untersuchten Segmente) als nicht beurteilbar eingestuft, davon lag bei 21 Segmenten (2,5 %) eine nicht-diagnostische Bildqualität vor. Mit Gadobenat-Dimeglumin bewertete er insgesamt 18 Segmente (2,1 %) als nicht beurteilbar, davon 7 Segmente (0,8 %) aufgrund einer schlechten Bildqualität.

Untersucher 2 ordnete mit Gadobutrol 47 Segmente (5,5 % aller untersuchten Segmente) als nicht beurteilbar ein, davon waren 35 Segmente (4,1 %) von nicht ausreichender Bildqualität. Mit Gadobenat-Dimeglumin stufte er 25 (2,9 %) Segmente als nicht beurteilbar ein, davon waren 14 Segmente (1,6 %) von nicht ausreichender Bildqualität.

| KM | Untersucht | | Beurteilt | | Nicht beurteilbar | | Nd. Qualität | | Externe Gründe | |
|-------------|------------|-----|-----------|------|-------------------|-----|--------------|-----|----------------|-----|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| G 1 | 851 | 100 | 818 | 96,1 | 33 | 3,9 | 21 | 2,5 | 12 | 1,4 |
| GD 1 | 851 | 100 | 833 | 97,9 | 18 | 2,1 | 7 | 0,8 | 11 | 1,3 |
| G 2 | 851 | 100 | 804 | 94,5 | 47 | 5,5 | 35 | 4,1 | 12 | 1,4 |
| GD 2 | 851 | 100 | 826 | 97,1 | 25 | 2,9 | 14 | 1,6 | 11 | 1,3 |

Tab 10 Untersuchte Gefäßsegmente hinsichtlich des Stenosegrades mit absoluter (n) und relativer Häufigkeit (in % aller untersuchten Segmente) nicht-beurteilbarer Segmente. KM = Kontrastmittel, G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin; 1 = Untersucher 1, 2 = Untersucher 2. Nd = nicht-diagnostisch.

Die Abbildungen 6 und 7 geben die Verteilung von Gründen für eine Nicht-Beurteilbarkeit arterieller Gefäßsegmente bei Untersucher 1 und 2 wieder.

In der Gadobutrol-Gruppe (Abb. 6a, 7a) waren bei beiden Untersuchern 12 Segmente (1,4 %) aus verschiedenen externen Gründen nicht beurteilbar: 4 Patienten hatten einen Stent (n = 4), 2 Patienten hatten eine Knie-TEP (n = 3), ein Patient hatte eine Unterschenkelamputation erhalten (n = 4) und bei einem Patienten fehlte die Abbildung der Aorta (n = 1). In der Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe (Abb. 6b; 7b) konnten 11 Segmente (1,3%) aus patientenbezogenen Gründen nicht beurteilt werden: 5 Patienten hatten einen Stent (n = 5), ein Patient besaß eine Knie-TEP (n = 2) und bei einem Patienten traten Bewegungsartefakte am Unterschenkel auf (n = 4).

Insgesamt waren mit Gadobutrol bei Untersucher 1 64 % (n = 21) und bei Untersucher 2 74 % aller nicht beurteilbaren Segmente (n = 35) aufgrund einer mangelhaften Bildqualität nicht beurteilbar. Dies entsprach bei beiden Untersuchern deutlich mehr Segmenten als mit Gadobenat-Dimeglumin (Untersucher 1: n = 7; 39 % ; Untersucher 2: n = 14, 56% aller nicht beurteilbaren Segmente) (vgl. Abb. 6 und 7).

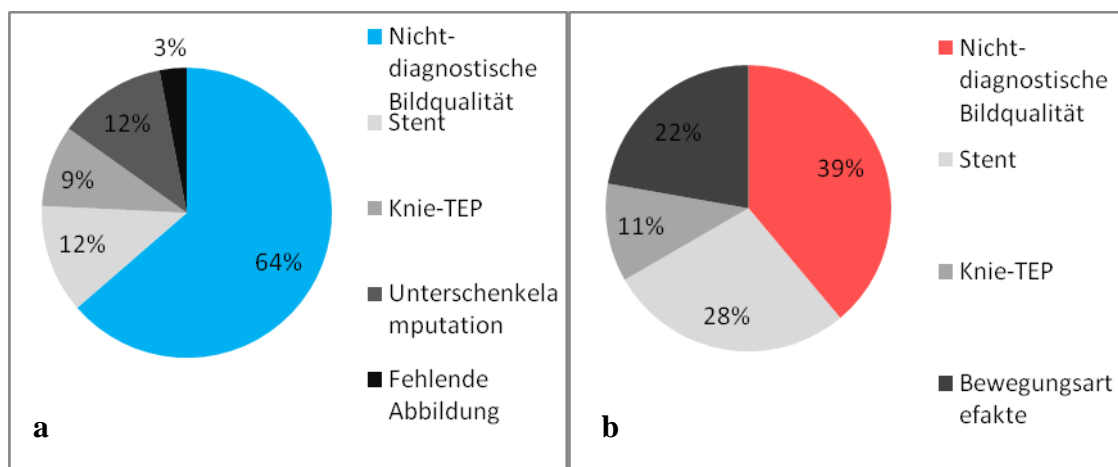


Abb. 6 Nicht beurteilbare Gefäßsegmente bei Untersucher 1: **A.** mit Gadobutrol (n = 33), **B.** mit Gadobenat-Dimeglumin 2 (n = 18)

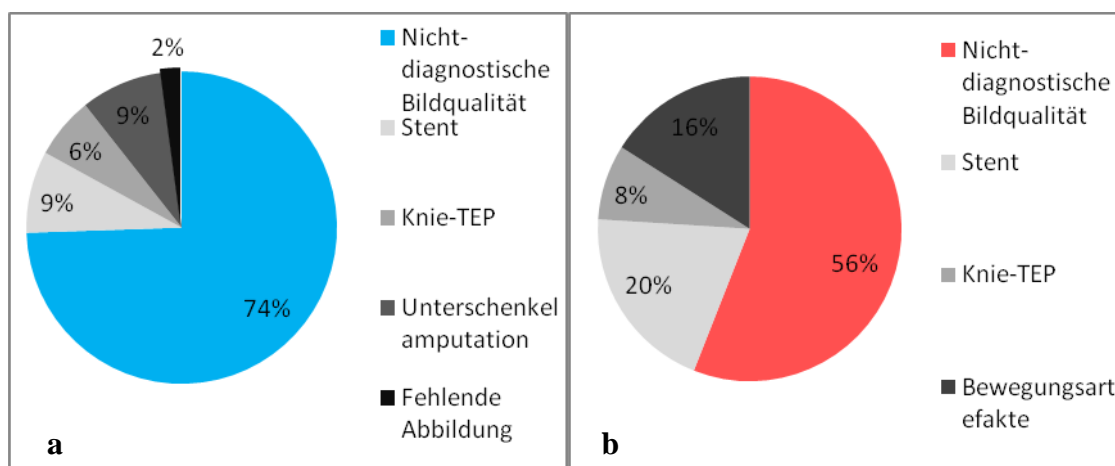


Abb. 7 Nicht beurteilbare Gefäßsegmente bei Untersucher 2: **A.** mit Gadobutrol (n =47) und **B.** Gadobenat-Dimeglumin (n = 25)

3.2.2 Häufigkeit von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen

Tab. 11 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten (in % der beurteilbaren Gefäßsegmente) der detektierten signifikanten (> 70%-igen) und nicht-signifikanten (\leq 70 %-igen) Stenosen für Untersucher 1 und 2 in den beiden Kontrastmittelgruppen. Untersucher 2 notierte sowohl für Gadobutrol (n = 167) als auch für Gadobenat-Dimeglumin (n = 138) deutlich mehr nicht-signifikante Stenosen als Untersucher 1 (Gadobutrol n = 60; Gadobenat-Dimeglumin n = 52). Die Anzahl der signifikanten Stenosen hingegen war sowohl für Gadobutrol (Untersucher 1: n = 172; Untersucher 2: n = 200) als auch für Gadobenat-Dimeglumin (Untersucher 1: n = 171; Untersucher 2: n = 191) bei beiden Untersuchern ähnlich. Untersucher 2 notierte in der Gadobutrol-Gruppe mehr signifikante und nicht signifikante Stenosen als in der Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe. Dieser Unterschied bestand bei Untersucher 1 kaum.

| Stenosen | G 1 | | GD 1 | | G 2 | | GD 2 | |
|-------------------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| keine | 586 | 71,6 | 610 | 73,3 | 437 | 54,4 | 497 | 60,2 |
| nicht-signifikant | 60 | 7,3 | 52 | 6,2 | 167 | 20,8 | 138 | 16,7 |
| signifikant | 172 | 21 | 171 | 20,5 | 200 | 24,9 | 191 | 23,1 |
| <i>Gesamt</i> | 818 | 100 | 833 | 100 | 804 | 100 | 826 | 100 |

Tab. 11 Absolute (n) und relative Häufigkeiten (in % der beurteilbaren Gefäßsegmente) signifikanter ($> 70\%$) und nicht-signifikanter ($\leq 70\%$) Stenosen in den beurteilbaren Gefäßsegmenten. G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin; 1 = Untersucher 1, 2 = Untersucher 2.

Abb. 8 stellt die relative Häufigkeit signifikanter Stenosen in % der beurteilbaren Gefäßsegmente jeweils für Untersucher 1 und 2 in den beiden Kontrastmittelgruppen dar. In Segment I (Aorta) wurden von keinem Untersucher und bei keinem Kontrastmittel signifikante Stenosen gesehen. Insgesamt zeigten sich für beide Untersucher und Kontrastmittelgruppen die meisten signifikanten Stenosen im Bereich der Unterschenkeletage (Segment IX bis XII) in durchschnittlich 43,2 % der beurteilbaren Segmente rechts und in 35,5% der beurteilbaren Segmente links. Im Bereich der Aorta und der Beckenetape (Segment I bis IV rechts (9,9 %) und Segment II bis IV links (12,5 %)) sowie im Bereich der Oberschenkelarterien (Segment V bis VIII; 16,8 % rechts und 15,9 % links) traten hingegen deutlich weniger häufig signifikante Stenosen auf. Die meisten signifikanten Stenosen zeigten sich in Segment XI rechts in durchschnittlich 59,9 % der beurteilbaren Gefäßsegmente.

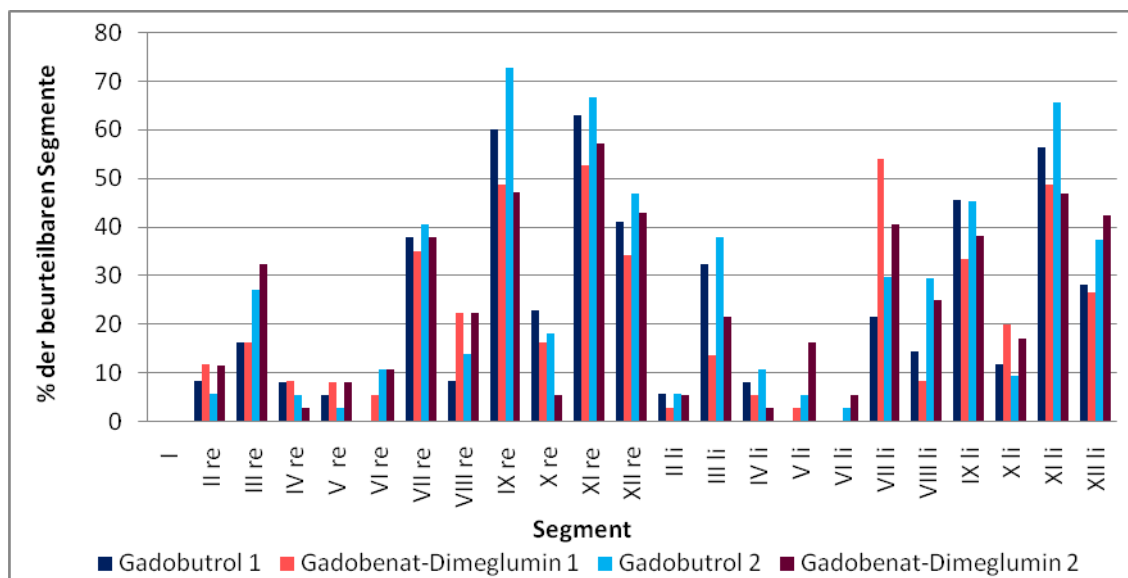


Abb. 8 Relative Häufigkeit (in % der beurteilbaren Gefäßsegmente) von signifikanten ($> 70\%$) Stenosen pro Gefäßsegment. 1 = Untersucher 1, 2 = Untersucher 2

Abb. 9 bildet die relative Häufigkeit nicht-signifikanter Stenosen in % der beurteilbaren Gefäßsegmente für Untersucher 1 und Untersucher 2 in den beiden Kontrastmittelgruppen ab. Insgesamt waren die nicht-signifikanten Stenosen homogener

über die 3 Gefäßetagen verteilt, es zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen Becken- (16,1 % rechts und 12,3 % links), Ober- (13,8 % rechts und 12,1 % links) und Unterschenkelgefäßen (10,2% rechts und 11,5 % links). Die meisten nicht-signifikanten Stenosen traten in Segment VII links im Durchschnitt in 20,3 % der beurteilten Gefäßsegmente auf. Untersucher 2 notierte nahezu in allen Segmenten mit beiden Kontrastmitteln mehr nicht-signifikante Stenosen als Untersucher 1.

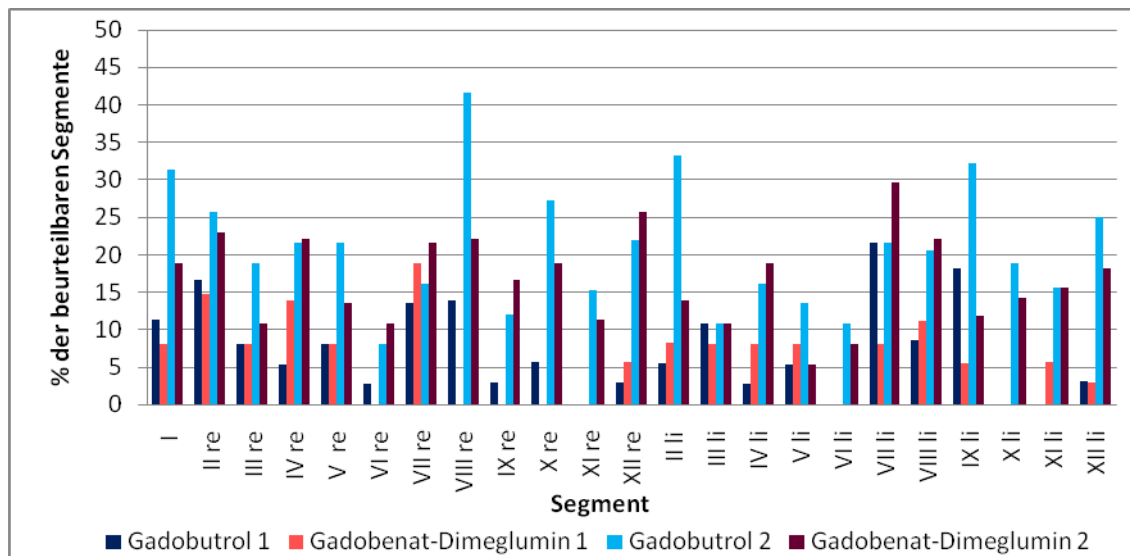


Abb. 9 Relative Häufigkeit (in % der beurteilbaren Gefäßsegmente) von nicht-signifikanten Stenosen ($\leq 70\%$) pro Gefäßsegment. 1 = Untersucher 1, 2 = Untersucher 2.

3.2.3 Mann-Whitney-Test

Für Untersucher 1 unterschieden sich die beiden Kontrastmittelgruppen nicht signifikant bezüglich des Auftretens von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen ($p = 0,558$). Untersucher 2 hingegen sah in der Gadobutrol-Gruppe signifikant mehr signifikante und nicht signifikante Stenosen als bei Gadobenat-Dimeglumin ($p = 0,04$).

3.2.4 Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung arterieller Stenosen

Die Messung der Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern bei der Beurteilung von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen ergab mit Gadobutrol einen kappa-Wert von 0,547 und mit Gadobenat-Dimeglumin einen kappa-Wert von 0,524. Die kappa-Werte lagen also bei beiden Kontrastmitteln zwischen 0,5 und 0,6, was einer deutlichen Übereinstimmung zwischen den Untersuchern entspricht. Zwischen Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin bestand kein relevanter Unterschied in der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern.

3.3 Subjektive Bildqualität

3.3.1 Untersuchte Segmente

Die subjektive Bildqualität wurde pro Gefäßetage für insgesamt 851 Gefäßsegmente von den beiden Untersuchern beurteilt. Verschlussene Gefäßsegmente (Stenose > 99 %) konnten je nach Länge und Lokalisation des Verschlusses aufgrund der fehlenden Kontrastmittelanreicherung in ihrer Qualität nicht beurteilt werden. Andere Gründe für eine Nicht-Beurteilbarkeit der Bildqualität entsprechen den externen Ursachen für eine Nicht-Beurteilbarkeit von Stenosen (vgl. Abschnitt 3.2.1). Tab. 12 zeigt die beurteilbaren und nicht beurteilbaren Segmente pro Untersucher und Kontrastmittel sowie die Anzahl der verschlossenen Segmente.

| KM | Untersucht | | Beurteilt | | Nicht-beurteilbar | | Gefäß-verschluss | | Externe Gründe | |
|-------------|------------|-----|-----------|------|-------------------|------|------------------|-----|----------------|-----|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| G 1 | 851 | 100 | 798 | 93,8 | 53 | 6,2 | 41 | 4,8 | 12 | 1,4 |
| GD 1 | 851 | 100 | 811 | 95,3 | 40 | 4,7 | 29 | 3,4 | 11 | 1,3 |
| G 2 | 851 | 100 | 761 | 89,4 | 90 | 10,6 | 78 | 9,2 | 12 | 1,4 |
| GD 2 | 851 | 100 | 774 | 91,0 | 77 | 9,0 | 66 | 7,8 | 11 | 1,3 |

Tab. 12 Untersuchte Gefäßsegmente hinsichtlich der subjektiven Bildqualität; KM = Kontrastmittel, G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin; 1 = Untersucher 1, 2 = Untersucher 2.

3.3.2 Häufigkeit der subjektiven Bildqualitäten

Insgesamt wiesen die meisten Gefäßsegmente eine gute, diagnostische Bildqualität (Grad 1) auf. Dies waren bei Untersucher 1 85 % der beurteilbaren Segmente mit Gadobutrol und 86,9 % mit Gadobenat-Dimeglumin, bei Untersucher 2 70,6 % mit Gadobutrol und 81,4 % mit Gadobenat-Dimeglumin.

Eine nicht-diagnostische Bildqualität (Grad 3) trat fast ausschließlich im Bereich der Unterschenkelgefäße auf (in durchschnittlich 5,7% der Unterschenkelgefäße rechts und 8,3 % links). Im Bereich des Oberschenkels wurde sie mit jedem Kontrastmittel nur in 2 Segmenten von Untersucher 2 notiert (in 0,4 % rechts und 0,4% links), in der Beckenetape trat sie niemals auf. Eine mittlere Bildqualität (Grad 2) war im Bereich des Unterschenkels in durchschnittlich 30,3% der Gefäßsegmente rechts und 30,3 % links

ebenfalls häufiger zu finden als im Bereich des Oberschenkels (14,8 % rechts und 13,4 % links) und des Beckens (4,4 % rechts und 4,0 % links). Abb. 10 zeigt die relative Häufigkeit der drei Bildqualitäten in % der beurteilbaren Segmente für die untersuchten Gefäßetagen.

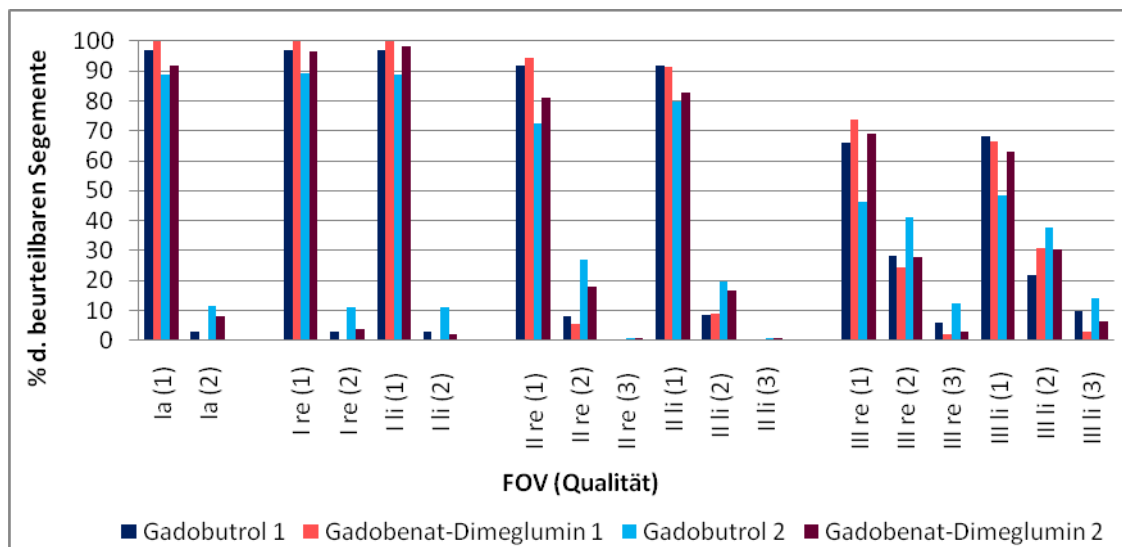


Abb. 10 Relative Häufigkeiten (in % der beurteilbaren Gefäßsegmente) der Bildqualitäten pro Gefäßetage. Ia = infrarenale Aorta, I = Becken-, II = Oberschenkel-, III = Unterschenkelgefäße, re = rechts, li = links; Qualität 1 = gut, 2 = mäßig, 3 = nicht-diagnostisch.

Tab. 13 gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten arterieller Gefäßsegmente mit nicht-diagnostischer Bildqualität wieder: Mit Gadobutrol trat eine nicht-diagnostische Bildqualität bei beiden Untersuchern insgesamt häufiger auf als mit Gadobenat-Dimeglumin (vgl. auch Abschnitt 3.2.1 und Abb. 6 und 7). Ursache einer nicht-diagnostischen Bildqualität war zum Teil eine hochgradige venöse Überlagerung, zum Teil wurde sie durch andere Faktoren wie schwache Signalintensität, eine schlechte Abgrenzbarkeit der Gefäße oder durch eine Kombination mehrerer Faktoren verursacht. Eine hochgradige venöse Überlagerung führte mit Gadobutrol sowohl bei Untersucher 1 (n = 11 Segmente) als auch bei Untersucher 2 (n = 20) deutlich häufiger zu einer nicht-diagnostischen Bildqualität als mit Gadobenat-Dimeglumin (n = 3 Untersucher 1; n = 2 Untersucher 2). Eine nicht-diagnostische Bildqualität bestand auch aus anderen Gründen mit Gadobenat-Dimeglumin (Untersucher 1: n = 4; Untersucher 2: n = 12) seltener als mit Gadobutrol (Untersucher 1 n = 10; Untersucher 2 n = 15), der Unterschied war hier jedoch vor allem für Untersucher 2 geringer als bei der hochgradigen venösen Überlagerung. Insgesamt bewertete Untersucher 2 für beide

Kontrastmittel mehr Segmente mit einer Nicht-diagnostischen Bildqualität als Untersucher 1 (vgl. Tab. 13).

| | Beurteilbar | | Nicht-diagnostisch | | Venöse Überlagerung (3) | | Sonstige Ursachen | |
|-------------|-------------|-----|--------------------|-----|-------------------------|-----|-------------------|-----|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| G 1 | 798 | 100 | 21 | 2,6 | 11 | 1,4 | 10 | 1,2 |
| GD 1 | 811 | 100 | 7 | 0,9 | 3 | 0,4 | 4 | 0,5 |
| G 2 | 761 | 100 | 35 | 4,6 | 20 | 2,6 | 15 | 2,0 |
| GD 2 | 774 | 100 | 14 | 1,8 | 2 | 0,3 | 12 | 1,5 |

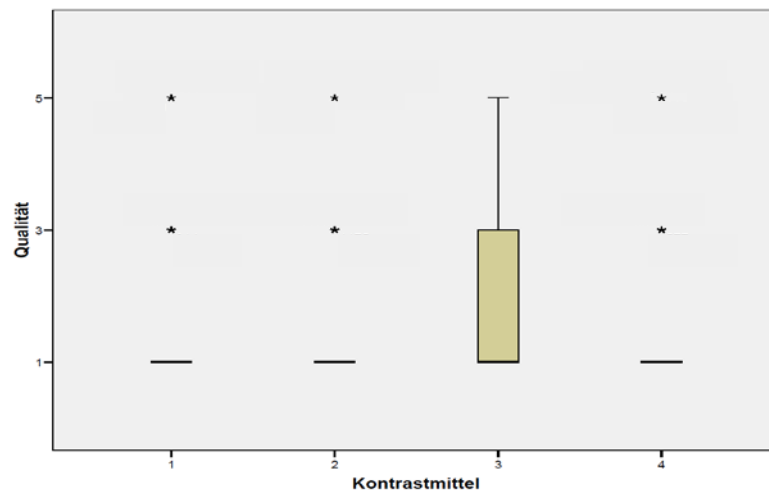
Tab. 13 Absolute (n) und relative (% der beurteilbaren Gefäßsegmente) Häufigkeiten arterieller Gefäßsegmente mit nicht-diagnostischer Bildqualität insgesamt, verursacht durch hochgradige venöse Überlagerung Grad 3 oder aus anderen Gründen. G = Gadobutrol, GD = Gadobenat-Dimeglumin; 1 = Untersucher 1, 2 = Untersucher 2.

Die mediane Bildqualität betrug für Gadobutrol insgesamt bei beiden Untersuchern 1. Untersucher 2 bewertete die Aufnahmen mit Gadobutrol insgesamt mit einer schlechteren mittleren Bildqualität (1,68) als Untersucher 1 (1,35). Eine gute mediane Bildqualität von 1 zeigte sich mit Gadobutrol bei Untersucher 1 auch jeweils im Bereich der Becken-(1,06), Ober- (1,17), und Unterschenkeletage (1,81). Für Untersucher 2 lag die mediane (mittlere) Bildqualität mit Gadobutrol im Bereich des Beckens (1,22) und Oberschenkels (1,50) ebenfalls bei 1, im Bereich des Unterschenkels jedoch nur bei 2 (2,31) (vgl. Abb.11).

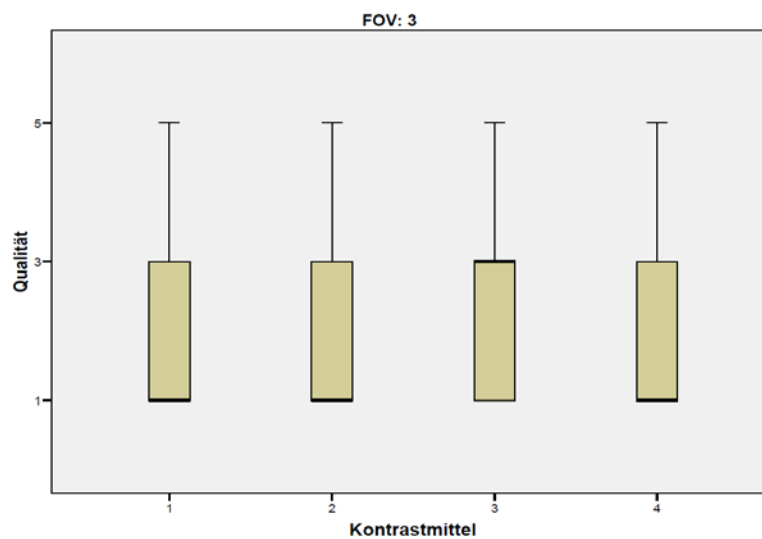
Mit Gadobenat-Dimeglumin betrug die mediane (mittlere) Bildqualität insgesamt sowohl bei Untersucher 1 (1,28) als auch bei Untersucher 2 (1,41) 1. Untersucher 1 bewertete auch jeweils die drei Gefäßetagen mit einer guten medianen Bildqualität von 1, die mittlere Qualität betrug 1,00 in der Becken-, 1,14 in der Ober- und 1,65 in der Unterschenkeletage. Auch für Untersucher 2 war die mediane Bildqualität der drei Bereiche jeweils 1, durchschnittlich lag sie im Bereich des Beckens bei 1,06, im Bereich des Oberschenkels bei 1,38 und im Unterschenkelbereich bei 1,77.

Insgesamt war in der Unterschenkeletage im Vergleich zu Becken- und Oberschenkel eine breitere Streuung der Qualitätsgrade mit häufigerem Auftreten von mäßiger und nicht-diagnostischer Bildqualität zu beobachten. Abb. 11 zeigt die Verteilung der subjektiven Bildqualitäten bei Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin insgesamt (a)

und für die Unterschenkeletage (b) als Boxplotdiagramm. Als schwarzer Strich gekennzeichnet ist der Median. Im Bereich der Box liegen die mittleren 50% der Werte, sie wird begrenzt durch das obere und untere Viertel (Quartil), die Länge der Box ist der Interquartilenabstand. Im Bereich des Whiskers liegen die Werte mit weniger als dem 1,5 fachen Interquartilenabstand. Die als Kreis dargestellten Werte sind milde Ausreißer, sie liegen zwischen dem 1,5 und 3 fachen Interquartilenabstand. Die mit einem Stern dargestellten Werte sind extreme Ausreißer, die außerhalb des 3 fachen Interquartilenabstandes liegen. Da die subjektive Bildqualität insgesamt bei mehr als 50% der Gefäßsegmente mit 1 bewertet wurde, ist in Abb. 11a. keine Box, sondern nur der Median und einige Ausreißer zusehen.



a.



b.

Abb. 11 Boxplotdiagramme für die Grade der subjektiven Bildqualität. **a.** Insgesamt für alle drei Gefäßetagen. (Aufgrund der einheitlichen Daten ist keine Box, sondern nur der Median und einige Ausreißer zu sehen.) **b.** FOV 3 = Unterschenkelgefäße. Qualität 1 = gut (1), 3 = mäßig (2), 5 = nicht-diagnostisch (3). Kontrastmittel 1= Gadobutrol/Untersucher 1, Kontrastmittel 2 = Gadobenat-Dimeglumin /Untersucher 1, Kontrastmittel 3 = Gadobutrol/Untersucher 2, Kontrastmittel 4 = Gadobenat-Dimeglumin /Untersucher 2.

3.3.3 Mann-Whitney-Test

Insgesamt unterschieden sich die beiden Kontrastmittel bei Untersucher 1 nicht signifikant hinsichtlich der subjektiven Bildqualität ($p = 0,209$). Im Beckenbereich zeigte sich allerdings eine signifikant bessere Bildqualität für Gadobenat-Dimeglumin ($p = 0,008$). Im Bereich der Ober- ($p = 0,625$) und Unterschenkelgefäße ($p = 0,267$) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin.

Bei Untersucher 2 hingegen ergab sich insgesamt eine signifikant bessere Qualität für Gadobenat-Dimeglumin ($p = 0,001$). Diese bestand auch im Bereich von Becken ($p = 0,001$) und Unterschenkel ($p = 0,001$), nicht jedoch im Bereich der Oberschenkelgefäße ($p = 0,085$).

3.3.4 Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung der Bildqualität

Die Messung der Übereinstimmung der beiden Untersucher bei der Beurteilung der subjektiven Bildqualität ergab für Gadobutrol einen kappa-Wert von 0,522 und für Gadobenat-Dimeglumin von 0,530. Damit lag auch hier eine deutliche Übereinstimmung zwischen den Untersuchern vor, zwischen den beiden Kontrastmitteln bestand kein Unterschied.

3.4 Venöse Überlagerung

3.4.1 Untersuchte Gefäßetagen

Die venöse Überlagerung wurde wie die subjektive Bildqualität pro Gefäßetage beurteilt. Nicht beurteilbar war in beiden Kontrastmittelgruppen je eine Etage: Bei Gadobutrol hatte ein Patient eine Unterschenkelamputation erhalten, und bei Gadobenat-Dimeglumin bestanden bei einem Patienten Bewegungsartefakte im Bereich eines Unterschenkels. Insgesamt waren in jeder Kontrastmittelgruppe 221 von 222 Gefäßetagen beurteilbar, dies entspricht jeweils 843 arteriellen Gefäßsegmenten.

3.4.2 Häufigkeit der venösen Überlagerung

Im Bereich der infrarenalen Aorta und der Beckengefäße trat eine venöse Überlagerung bei beiden Kontrastmitteln nicht auf. Im Bereich der Oberschenkelgefäße trat meist eine geringe oder mäßiggradige venöse Überlagerung auf, eine drittgradige venöse Überlagerung wurde hier nur einmal von Untersucher 2 mit Gadobenat-Dimeglumin gesehen und beeinflusste die diagnostische Aussagekraft nicht. In der Unterschenkeletage war eine venöse Überlagerung am häufigsten zu beobachten, in durchschnittlich 45,8 % der Gefäßsegmente. Eine drittgradige venöse Überlagerung trat mit beiden Kontrastmitteln fast ausschließlich in diesem Bereich auf, zum Teil schränkte sie hier auch die diagnostische Aussagekraft der Aufnahmen ein (vgl. Tab. 14).

Abb. 12 zeigt die relative Häufigkeit der drei Grade der venösen Überlagerung in der Ober- und Unterschenkeletage jeweils für die beiden Kontrastmittel und Untersucher.

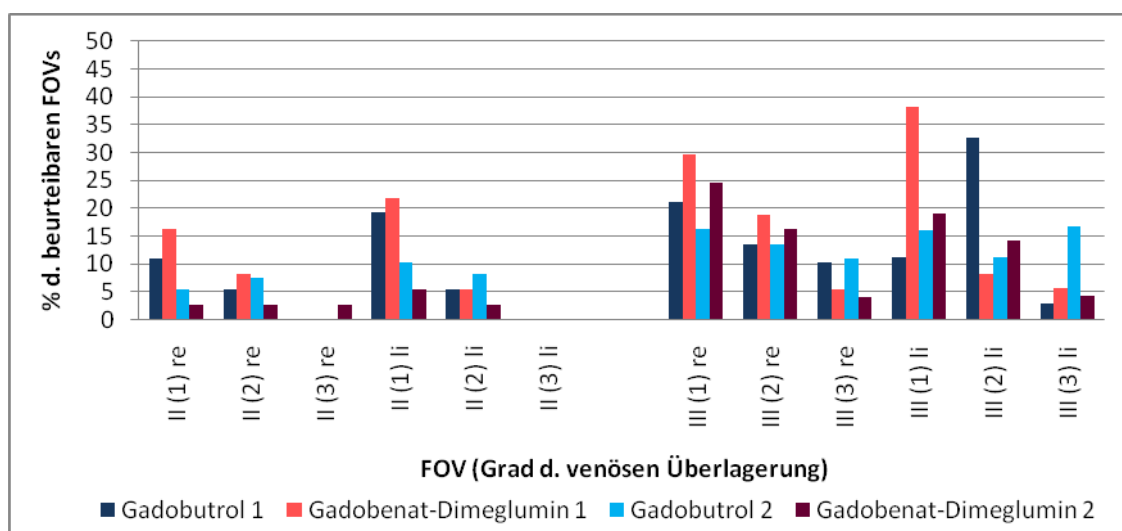


Abb. 12 Relative Häufigkeit (% der beurteilbaren Etagen) der venös überlagerten Gefäßsegmente im Bereich des Ober- und Unterschenkels (1= Untersucher 1, 2 = Untersucher 2). FOV II = Oberschenkelgefäße, FOV III = Unterschenkelgefäße

Tab. 14 zeigt die verschiedenen Grade der venösen Überlagerung in der Unterschenkeletage. Eine drittgradige venöse Überlagerung im Bereich der Unterschenkelgefäße trat für Untersucher 1 mit Gadobutrol (in 6,5% der beurteilbaren Segmente) etwas häufiger auf als mit Gadobenat-Dimeglumin (5,5%). Untersucher 2 sah dagegen deutlich häufiger eine drittgradige venöse Überlagerung mit Gadobutrol (13,7%) als mit Gadobenat-Dimeglumin (4,2%). Sowohl bei Untersucher 1 als auch bei Untersucher 2 wiesen arterielle Segmente mit drittgradiger venöser Überlagerung mit

Gadobutrol (in 57,9 % und 50,0 %) deutlich häufiger eine nicht-diagnostische Bildqualität auf als mit Gadobenat-Dimeglumin (18,8 % und 16,7 %) (vgl. Tab 14).

| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | Nd. Qualität | |
|-------------|-----|------|----|------|----|------|----|------|--------------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| G 1 | 158 | 54,3 | 47 | 16,2 | 67 | 23,0 | 19 | 6,5 | 11 | 57,9 |
| GD 1 | 137 | 46,9 | 99 | 33,9 | 40 | 13,7 | 16 | 5,5 | 3 | 18,8 |
| G 2 | 168 | 57,7 | 47 | 16,2 | 36 | 12,4 | 40 | 13,7 | 20 | 50,0 |
| GD 2 | 170 | 58,8 | 63 | 21,8 | 44 | 15,2 | 12 | 4,2 | 2 | 16,7 |

Tab. 14 Absolute (n) und relative Anzahl (% arterieller Gefäßsegmente mit venöser Überlagerung) im Unterschenkelbereich. 0 = keine, 1 = leichte, 2= mäßige, 3 = hochgradige venöse Überlagerung. Absolute (n) und relative Anzahl (% der Segmente mit 3.gradiger venöser Überlagerung) von Segmenten mit hochgradiger venöser Überlagerung und nicht-diagnostischer (Nd.) Bildqualität.

Mit Gadobutrol betrug die mediane (mittlere) venöse Überlagerung insgesamt 0 bei Untersucher 1 (0,60) und Untersucher 2 (0,57). Dies war auch jeweils in der Ober- (0,46 bei Untersucher 1 und 0,39 bei Untersucher 2) und Unterschenkeletage (1,27 bei Untersucher 1 und 1,24 bei Untersucher 2) der Fall.

Auch mit Gadobenat-Dimeglumin war die mediane (mittlere) venöse Überlagerung insgesamt 0 für Untersucher 1 (0,66) und Untersucher 2 (0,44). Untersucher 1 sah jedoch insgesamt häufiger eine erstgradige venöse Überlagerung als mit Gadobutrol. Dies war auch im Bereich des Oberschenkels der Fall, wobei der Median aber 0 betrug (0,59). Auch Untersucher 2 beurteilte den Oberschenkelbereich im Median mit keiner venösen Überlagerung (0,22). In der Unterschenkeletage trat eine zweit- und drittgradige venöse Überlagerung mit Gadobenat-Dimeglumin für beide Untersucher seltener auf als mit Gadobutrol. Eine erstgradige venöse Überlagerung wurde von Untersucher 1 hier jedoch häufiger notiert als mit Gadobutrol, sodass auch der Median bei 1 lag (1,31). Bei Untersucher 2 betrug er 0 (1,06). Abb. 13 zeigt das Boxplotdiagramm für die Verteilung der Grade der venösen Überlagerung im Bereich des Unterschenkels.

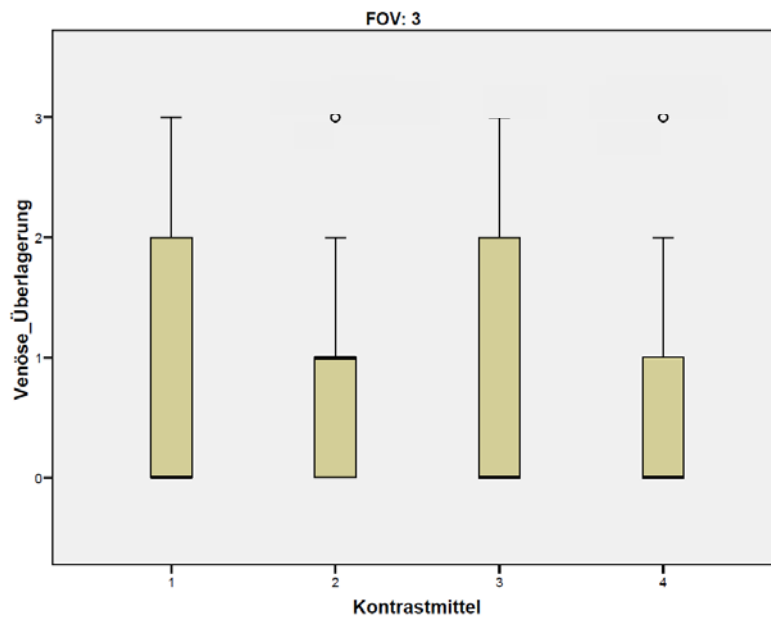


Abb. 13 Boxplotdiagramm für die venöse Überlagerung im Bereich der Unterschenkelgefäße (FOV3). Venöse Überlagerung: 0 = keine, 1 = minimal, 2 = mäßig, 3 = stark. Kontrastmittel 1 = Gadobutrol/Untersucher 1, Kontrastmittel 2 = Gadobenat-Dimeglumin /Untersucher 1, Kontrastmittel 3 = Gadobutrol/Untersucher 2, Kontrastmittel 4 = Gadobenat-Dimeglumin /Untersucher 2.

3.4.4 Mann-Whitney-Test

Für Untersucher 1 bestand hinsichtlich des Auftretens einer venösen Überlagerung zwischen den beiden Kontrastmitteln insgesamt kein signifikanter Unterschied ($p = 0,132$). Dies galt auch jeweils für die Ober- ($p = 0,127$) und Unterschenkeletage ($p = 0,852$).

Für Untersucher 2 trat eine venöse Überlagerung bei Gadobenat-Dimeglumin tendenziell seltener auf als bei Gadobutrol, es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,055$). Nur im Oberschenkelbereich zeigte sich eine signifikant geringere venöse Überlagerung für Gadobenat-Dimeglumin ($p = 0,005$), während im Bereich des Unterschenkels ($p = 0,220$) kein signifikanter Unterschied festzustellen war.

3.4.4 Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung der venösen Überlagerung

Die Messung der Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung der venösen Überlagerung ergab für Gadobutrol einen kappa-Wert von 0,533 und für Gadobenat-Dimeglumin einen Wert von 0,520. Somit lag auch hier eine deutliche Übereinstimmung der Untersucher vor.

3.5 Quantitative Bildanalyse

3.5.1 Untersuchte Segmente

In jeder Kontrastmittelgruppe wurden 481 Gefäßsegmente in die Signalintensitätsmessungen einbezogen. Da sich das Kontrastmittel bei Gefäßverschlüssen je nach Lokalisation und Länge des Verschlusses in dem jeweiligen Segment nicht anreichert, konnte die Signalintensität nicht in allen Segmenten gemessen werden. Von 481 Segmenten wurde bei Gadobutrol in 447 Segmenten (92,9 %) und bei Gadobenat-Dimeglumin in 440 Segmenten (91,5 %) eine Signalintensität gemessen und jeweils die SNR und CNR berechnet.

3.5.2 Signalintensität (SI)

Die mittlere Signalintensität aller gemessenen Segmente betrug $244,59 \pm 89,81$ bei Gadobutrol und $238,06 \pm 86,76$ bei Gadobenat-Dimeglumin. Zwischen den beiden Kontrastmitteln bestand hinsichtlich der Signalintensität kein signifikanter Unterschied ($p = 0,28$). Dies traf auch für jedes einzelne Segment zu, die p-Werte waren stets $> 0,05$ und das 95% - Konfidenzintervall des Unterschieds schloss stets die 0 mit ein.

Tab. 15 zeigt die Mittelwerte der Signalintensitätsmessungen und die Ergebnisse des unabhängigen T-Tests für die einzelnen Gefäßsegmente. Abb. 14 stellt die mittleren Signalintensitäten für die einzelnen Gefäßsegmente graphisch dar. Die Schwankungen in der Signalintensität, die sich gefäßabhängig sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite finden ließen, verliefen in beiden Kontrastmittelgruppen ähnlich. So zeigten z.B. Segment I, II, IV und VII auf beiden Seiten relativ hohe Werte, während die Werte für Segment III, V und VIII rechts und links niedriger waren.

| Segment | MW SI Gadobutrol | MW SI Gadobenat- Dimeglumin | 95% KI | | p-Wert |
|---------------|---------------------|-----------------------------------|--------|------|--------|
| | | | | | |
| <i>Gesamt</i> | 245 | 238 | -5,3 | 18,3 | 0,28 |
| I | 255 | 263 | -51,8 | 34,3 | 0,69 |
| II re | 275 | 277 | -46,8 | 44,1 | 0,95 |
| III re | 214 | 221 | -43,2 | 29,2 | 0,70 |
| IV re | 286 | 270 | -29,4 | 61,2 | 0,49 |
| V re | 214 | 214 | -49,4 | 49,6 | 1,00 |
| VII re | 282 | 257 | -16,2 | 65,6 | 0,23 |
| VIII re | 226 | 205 | -14,5 | 56,1 | 0,24 |
| II li | 262 | 267 | -49,1 | 37,6 | 0,79 |
| III li | 214 | 208 | -29,7 | 42,4 | 0,73 |
| IV li | 261 | 250 | -28,4 | 50,9 | 0,57 |
| V li | 203 | 205 | -33,5 | 97,9 | 0,33 |
| VII li | 279 | 250 | -12,3 | 69,0 | 0,17 |
| VIII li | 201 | 195 | -25,3 | 37,2 | 0,70 |

Tab. 15 Mittelwerte (MW) der Signalintensität (SI) mit 95% - Konfidenzintervall des Unterschieds (KI) und p-Wert. re = rechts; li = links

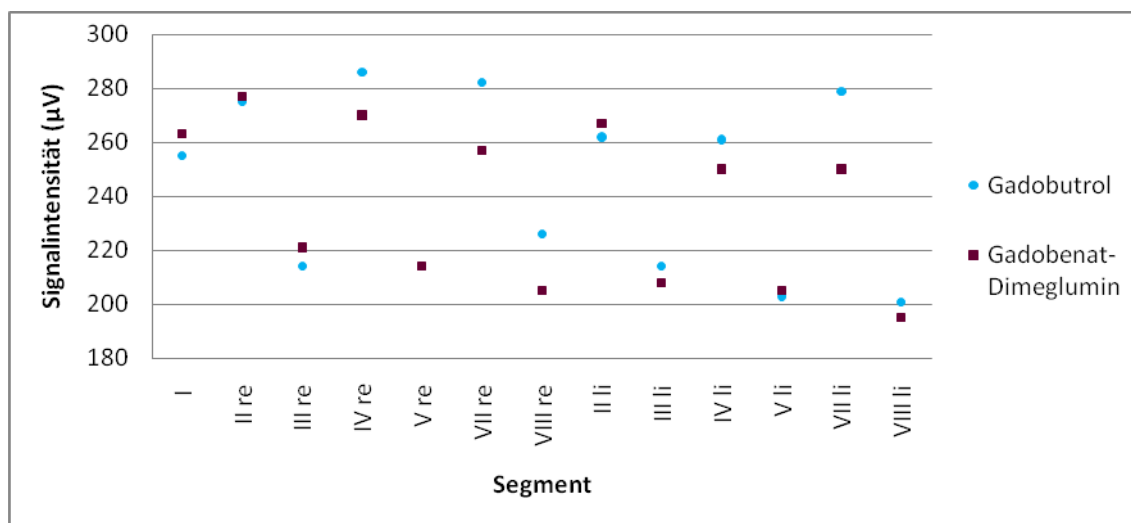


Abb. 14 Graphische Darstellung der mittleren Signalintensität der einzelnen Gefäßsegmente.

3.5.3 Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal to noise-ratio (SNR))

Die mittlere SNR betrug insgesamt $103,51 \pm 58,91$ bei Gadobutrol und $109,55 \pm 72,87$ bei Gadobenat-Dimeglumin. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln ($p = 0,18$). Auch für die einzelnen

Gefäßsegmente zeigte sich kein signifikanter Unterschied, der p - Wert war stets > 0,05 (vgl. Tab 16 und Abb. 15)

Wie bei der Signalintensität ließen sich auch hier die segmentabhängigen Schwankungen der SNR mit hohen Werten in Segment I, II, IV und VII und relativ tiefen Werten in Segment III, V und VIII auf beiden Seiten beobachten.

| Segment | MW SNR Gadobutrol | MW SNR Gadobenat- Dimeglumin | 95% KI | | p-Wert |
|---------------|----------------------|------------------------------------|--------|------|--------|
| | | | | | |
| <i>Gesamt</i> | 104 | 110 | -14,9 | 2,8 | 0,18 |
| I | 107 | 122 | -48,7 | 19,4 | 0,39 |
| II re | 117 | 124 | -44,6 | 29,7 | 0,69 |
| III re | 92 | 99 | -40,0 | 24,6 | 0,64 |
| IV re | 123 | 128 | -46,1 | 36,0 | 0,81 |
| V re | 90 | 98 | -38,1 | 21,8 | 0,59 |
| VII re | 119 | 119 | -29,4 | 29,0 | 0,99 |
| VIII re | 92 | 95 | -25,6 | 19,3 | 0,78 |
| II li | 111 | 124 | -49,2 | 23,0 | 0,47 |
| III li | 95 | 94 | -29,9 | 32,3 | 0,94 |
| IV li | 111 | 116 | -39,0 | 28,4 | 0,76 |
| V li | 85 | 95 | -38,9 | 17,4 | 0,45 |
| VII li | 117 | 113 | -27,0 | 35,3 | 0,79 |
| VIII li | 85 | 91 | -30,6 | 17,5 | 0,59 |

Tab. 16 Mittelwerte (MW) der SNR mit 95 % Konfidenzintervall des Unterschieds (KI) und p-Wert. re = rechts; li = links

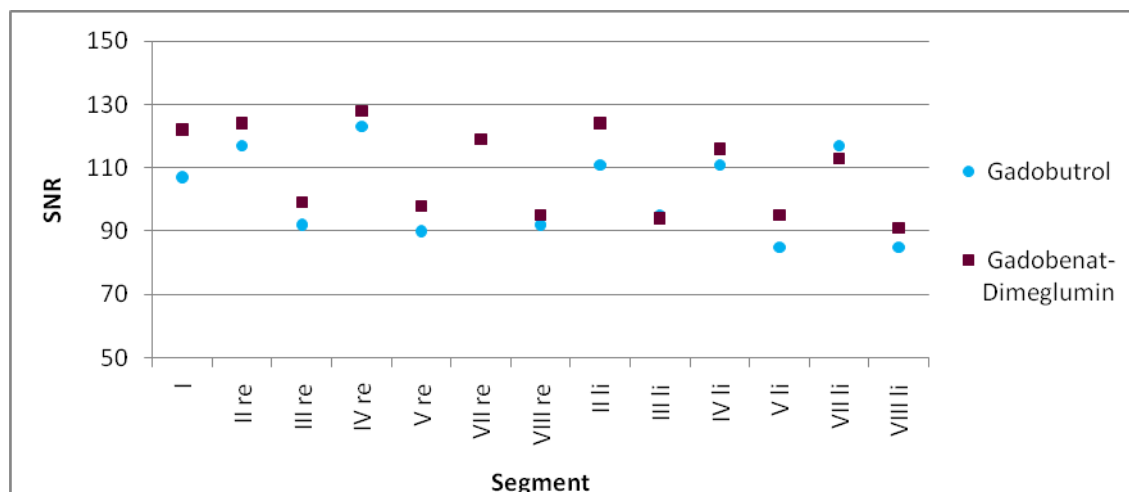


Abb. 15 Graphische Darstellung der mittleren SNR der einzelnen Gefäßsegmente.

3.5.4 Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-noise ratio (CNR))

Die CNR betrug im Mittel für die Summe aller Segmente $97,86 \pm 57,95$ bei Gadobutrol und $103,81 \pm 71,16$ bei Gadobenat-Dimeglumin. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin ($p = 0,18$). Ebenso bestand für Keines der untersuchten Gefäßsegmente ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin, p war stets $> 0,05$ (vgl. Tab. 17 und Abb. 16). Auch in der CNR bestanden die o.g. segmentabhängigen Schwankungen.

| Segment | MW CNR Gadobutrol | MW CNR Gadobenat- Dimeglumin | 95% KI | | p-Wert |
|---------------|----------------------|------------------------------------|--------|------|--------|
| | | | | | |
| <i>Gesamt</i> | 98 | 104 | -14,6 | 2,7 | 0,18 |
| I | 101 | 116 | -47,9 | 18,9 | 0,39 |
| II re | 111 | 119 | -44,0 | 29,0 | 0,68 |
| III re | 86 | 94 | -39,1 | 24,1 | 0,64 |
| IV re | 117 | 122 | -45,1 | 35,4 | 0,81 |
| V re | 85 | 93 | -37,4 | 21,1 | 0,58 |
| VII re | 113 | 113 | -28,5 | 28,3 | 1,00 |
| VIII re | 86 | 89 | -24,7 | 18,8 | 0,79 |
| II li | 105 | 118 | -48,3 | 22,5 | 0,47 |
| III li | 89 | 88 | -29,3 | 31,4 | 0,95 |
| IV li | 105 | 110 | -38,1 | 27,9 | 0,76 |
| V li | 79 | 90 | -38,1 | 16,9 | 0,44 |
| VII li | 111 | 107 | -26,4 | 34,4 | 0,79 |
| VIII li | 79 | 86 | -29,7 | 16,9 | 0,59 |

Tab. 17 Mittelwerte (MW) der CNR mit 95% - Konfidenzintervall des Unterschieds und p-Wert. re = rechts; li = links

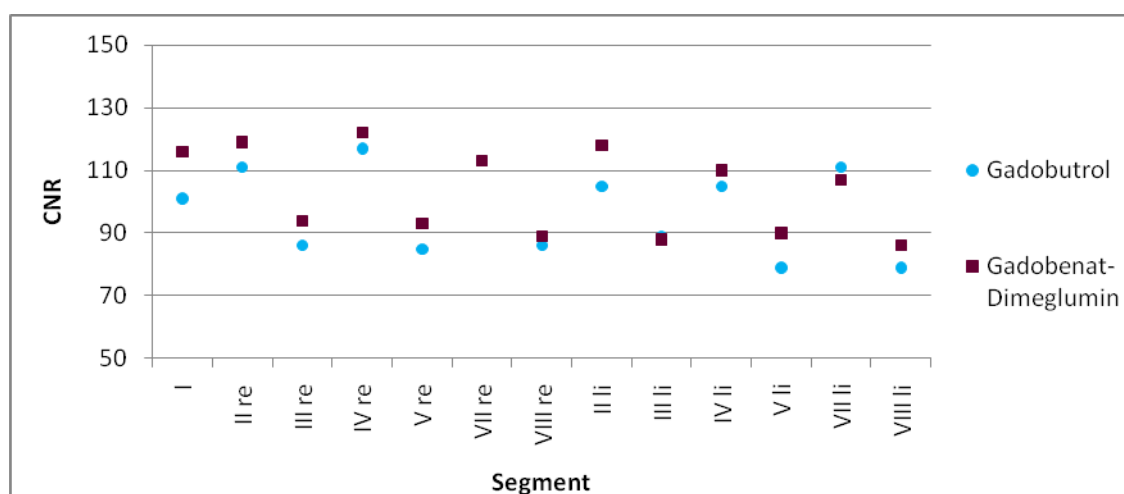


Abb. 16 Graphische Darstellung der mittleren CNR der einzelnen Gefäßsegmente.

4. Diskussion

4.1 Kontrastmittelverstärkte MRA (CE MRA) der unteren Extremität

Durch den Einsatz gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und die technische Weiterentwicklung hat sich die CE-MRA zu einer schnellen und blutflussunabhängigen Bildgebung mit hoher diagnostischer Genauigkeit etabliert. Aufgrund ihrer Nichtinvasivität und dem Fehlen ionisierender Strahlung ist sie im Begriff, die DSA als Standardverfahren bei der arteriellen Bildgebung der unteren Extremität abzulösen (Collins et al., 2007).

Voraussetzungen für eine hohe diagnostische Aussagekraft bei der CE-MRA sind eine kurze Akquisitionszeit, ein guter intravasaler Kontrast sowie eine hohe Ortsauflösung. Diese Faktoren limitieren sich jedoch gegenseitig (Ersoy und Rybicki, 2008; Michaely et al., 2006).

4.1.1 Aufnahmezeit

Durch die Einführung von schnellen T1-gewichteten 3D-Gradienten-Echosequenzen mit niedrigem FLIP-Winkel $< 45^\circ$ (Fast Low Angle Shot, FLASH) konnten die TR- und TE-Zeiten sowie die Aufnahmezeit (TA) im Vergleich zur TOF-MRA deutlich reduziert werden (Ersoy und Rybicki, 2008).

Eine Verkürzung der Aufnahmezeit führt zur Reduktion von Bewegungsartefakten durch Atmung und unwillkürliche Zwerchfell- und Darmbewegungen (Michaely et al., 2006) sowie durch das Pulsieren der arteriellen Gefäßwand (Foo et al., 2005). Insbesondere bei der CE-MRA der unteren Extremität ist eine schnelle Bildgebung jedoch auch aus anderen Gründen von Vorteil: Das große abzubildende Gefäßgebiet (ca. 120 cm) erfordert eine Aufnahme in drei bis vier Schritten (*fields of view (FOVs)*), während der Kontrastmittelbolus die Arterien der unteren Extremität relativ schnell passiert. Dabei wird zusätzliche Zeit für die Tischbewegung benötigt (Ho et al., 1999b; Meaney, 2003). Um eine gute Bildqualität zu erreichen, muss auch das letzte FOV, d.h. die Unterschenkelgefäße, abgebildet sein, bevor ein Teil des Kontrastmittelbolus in das venöse Gefäßsystem oder das interstitielle Gewebe übergegangen ist und die arterielle Kontrastmittelkonzentration abnimmt (Ho et al., 1999b). Dies stellt besonders bei Patienten im pAVK Stadium IV, die eine relativ kurze arteriovenöse Transitzeit besitzen, eine Herausforderung dar (Dellegrottaglie et al., 2007). In einer Studie mit 87

Patienten mit Verdacht auf pAVK erreichte der Kontrastmittelbolus im Median nach 24s die A. femoralis communis, nach weiteren 5s die A. poplitea und in zusätzlichen 7s die Knöchelarterien. Das mediane Zeitfenster für die arterielle Bildgebung betrug dabei 49s im Bereich des Beckens, 45s im Bereich des Ober- und 35s am Unterschenkel (Prince et al., 2002). In dieser Studie betrug die Aufnahmezeit für Aorta und Beckengefäße (FOV 1) 14s, für die Oberschenkelgefäße (FOV 2) 8,3s und 18s für die Unterschenkeletage (FOV 3).

Eine weitere Verkürzung der Aufnahmezeit bei gleichzeitiger Erhöhung der Ortsauflösung wird durch die Verwendung der parallelen Bildgebung erreicht (Michaely et al., 2006; Schoenberg et al., 2005). Hierbei zeichnen mehrere Phased-array Spulen gleichzeitig jeweils nur einen Teil der Signale des ganzen FOVs auf. Später werden diese mit Hilfe von speziellen Rechenverfahren (z.B. GRAPPA) in einer gemeinsamen Akquisitionsmatrix zusammengefügt (Griswold et al., 2002). Mit dem Beschleunigungsfaktor R muss dann nur jede R . Signallinie im k -Raum empfangen werden. Dies verkürzt die Aufnahmezeit auf $1/R$, allerdings nimmt die SNR um $1/(g \times \sqrt{R})$ ab (g = geometrischer Faktor, abhängig von Spulendesign,- position und Bildorientierung) (Michaely et al., 2006). In dieser Studie wurde die parallele Bildgebung mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 im Bereich des Ober- und Unterschenkels verwendet.

4.1.2 Intravasaler Kontrast

Die Informationen für den intravasalen Kontrast sind im Zentrum des k -Raumes enthalten (Foo et al., 2005). Eine optimale SNR besitzt eine Aufnahme bei Akquisition des k -Raum Zentrums während der Spitzenkonzentration des Kontrastmittels in der *Region of interest* (ROI) (Prince et al., 2002). Eine zentrale k -Raum Akquisition vor Ankunft des Kontrastmittels führt zu einer doppelten Kontur der Gefäßwand und geringer Signalintensität im –lumen (Maki et al., 1996). Schnelle Änderungen der Kontrastmittelkonzentration während der Aufnahme verursachen „Blurring“-Artefakte (Zhang et al., 2007).

In der vorliegenden Studie wurde die elliptische k -Raum Füllung verwendet, bei der die zentralen k -Raum-Punkte in der Phasen- und Schichtkodierrichtung zu Beginn der Aufnahmezeit aufgezeichnet werden. Im Gegensatz zur linearen k -Raum Akquisition mit zentraler k -Raum Füllung in der Mitte der Aufnahmezeit ist so ein besseres Timing des Kontrastmittelbolus möglich (Zhang et al., 2007).

Zum Erreichen des bestmöglichen Aufnahmezeitpunktes wurde hier das Bolus-Tracking verwendet: Nach Injektion des Kontrastmittelbolus (Care-Bolus) wurden in Abständen von 1s Aufnahmen von der infrarenalen Aorta angefertigt und die Bildakquisition bei Ankunft des Kontrastmittelbolus manuell gestartet. Für diese Technik konnte bei der MRA der A. carotis eine hohe Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur DSA festgestellt werden (Butz et al., 2004). Eine weitere Möglichkeit ist die automatische Bolusdetektion (Foo et al., 1997). Nachteil des Bolus-Tracking ist jedoch das Auftreten einer venösen Überlagerung besonders im Bereich der distalen Gefäße (Ho et al., 1999b; Foo et al., 1997; Ho et al., 1999b). Durch suprapopliteale Kompression mit einem Druck von 60mmHg konnte die venöse Überlagerung signifikant reduziert werden (Herborn et al., 2004). Diese Maßnahme wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht angewendet.

Eine andere Technik ist das Bolus-Timing, bei der vor der Bildakquisition durch die Applikation eines Test-Bolus die individuelle Kreislaufzeit berechnet wird. Allerdings kann zum Zeitpunkt der eigentlichen Aufnahme eine Anreicherung des Testbolus im interstitiellen Gewebe und im venösen Gefäßsystem auftreten. Sowohl beim Bolus-Tracking als auch beim Bolus-Timing werden die starken interindividuellen Unterschiede in der Kontrastmittelverteilung berücksichtigt (Prince et al., 2002), die u.a. von der individuellen Kreislaufzeit und dem Blutvolumen des Patienten abhängt (Hany et al., 1997).

Bei der Time-resolved-MRA wird eine sehr schnelle Bildgebung mit hoher SNR erreicht, indem die niedrigen Ortsfrequenzen im k-Raum Zentrum häufiger als die höheren Frequenzen in der Peripherie aufgezeichnet werden. Die Kontrastmittelpassage kann dadurch dynamisch dargestellt werden, was zuvor nur mit der DSA möglich war (Foo et al., 2005). Gleichzeitig wird das Auftreten der venösen Überlagerung reduziert (Korosec et al., 1996). Im Zuge der beschleunigten Bildgebung mit dickeren Schichten kommt es allerdings zu einem Verlust an Ortsauflösung (Du et al., 2003).

Einfluss auf die Höhe und Dauer der maximalen Kontrastmittelkonzentration im Gefäß hat auch die Injektionsgeschwindigkeit. In der vorliegenden Studie wurde eine relativ hohe Injektionsgeschwindigkeit von 2,0 ml/s verwendet. Diese führt zu einer höheren maximalen SNR mit allerdings kürzerem Signalintensitätsplateau im Vergleich zu langsameren Injektionsgeschwindigkeiten (Knopp et al., 2002). Dadurch bleibt allerdings auch ein kürzeres Zeitfenster für die zentrale k-Raum Akquisition (Zhang et al., 2007).

Durch Erhöhung der Feldstärke von 1,5 auf 3 Tesla wird die T1-Relaxationszeit der Protonen verlängert. Bei gleichzeitig geringem Abfall der Relaxivität gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und erhaltener intravaskulärer Signalintensität kommt es zu einem Anstieg der SNR (Diehm et al., 2007; Michaely et al., 2006). Diese kann auch zu einer Erhöhung der Ortsauflösung oder einer Verkürzung der Aufnahmezeit genutzt werden (Nael et al., 2006), da ein SNR-Anstieg alleine nicht immer mit einer besseren Bildqualität oder höheren diagnostischen Aussagekraft einhergeht (Diehm et al., 2007; Goyen et al., 2001; Goyen et al., 2003; Herborn et al., 2003; Heverhagen et al., 2009). So verglichen Heverhagen et al. bei der MRA der Nierenarterien mit 1,5 T Gadopentetat-Dimeglumin in doppelter und in Standarddosis. Während die doppelte Dosis die Signalintensität, SNR und CNR signifikant verbesserte, ergab sich für die subjektive Bildqualität und diagnostische Aussagekraft kein signifikanter Unterschied. Die Autoren schlussfolgerten, dass die halbe Dosierung aufgrund einer Reduktion der Gadoliniumdosis, des Risikos für eine NSF und der Kosten bevorzugt werden sollte (Heverhagen et al., 2009). In der vorliegenden Studie sollte daher Gadobenate-Dimeglumin in halber Dosierung mit Gadobutrol in Standarddosierung verglichen werden.

4.1.2 Ortsauflösung

Für eine gute diagnostische Aussagekraft ist eine hohe Ortsauflösung erforderlich: Phantom- und Patientenstudien haben gezeigt, dass das zu untersuchende Gefäß für eine ausreichende Beurteilbarkeit von Stenosen mindestens drei Pixel enthalten sollte. (Westenberg et al., 2000). Mit abnehmendem Gefäßdurchmesser muss also eine entsprechend höhere Ortsauflösung gewählt werden. Da es bei der MRA mit steigender räumlicher Auflösung jedoch zu einem Verlust an SNR und zu einer Verlängerung der Aufnahmezeit kommt, ist die hohe Ortsauflösung der DSA von bis zu $0,3 \times 0,3 \text{ mm}^2$ und auch der CTA von $0,7 \times 0,7 \times 0,7 \text{ mm}^3$ nur schwierig zu erreichen (Michaely et al., 2006).

In der vorliegenden Studie wurden die Gefäße mit größerem Durchmesser im Bereich der Aorta und des Beckens zugunsten einer kürzeren Aufnahmezeit (14s) mit einer relativ geringen Auflösung von $1,7 \times 1,3 \times 1,5 \text{ mm}^3$ abgebildet. Die Ober- und Unterschenkelgefäße wurden mit einer höheren Auflösung von $1,5 \times 1,3 \times 1,3 \text{ mm}^3$ und $1,1 \times 0,9 \times 1,0 \text{ mm}^3$ untersucht. Durch die Verwendung der parallelen Bildgebung in diesen Bereichen konnten die TA auf 8,3s im Ober- und 18s im Unterschenkelbereich

begrenzt werden. Dies geht jedoch theoretisch mit einem Verlust an SNR in diesen Bereichen einher.

4.2 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel

4.2.1 Gadobutrol (Gadovist®)

Im Vergleich zu anderen nicht-proteininteragierenden gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln weist Gadobutrol eine relativ hohe Relaxivität von $5,3 \text{ l s}^{-1} \times \text{mmol}^{-1}$ auf (Bellin und Van Der Molen, 2008). Vor allem unterscheidet es sich von diesen jedoch durch seine geringe Viskosität, die die Verwendung in doppelter 1,0 molarer Konzentration ermöglicht. Dies führt durch Reduktion der Bolusdispersion während der pulmonalen Passage zu einer höheren Spitzenkonzentration des Kontrastmittels im abzubildenden Gefäß (Michaely et al., 2006).

Die derzeit empfohlene Dosis liegt bei 0,1 mmol/kg KG der 1,0 molaren Lösung (Fachinformation Gadovist®, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>), die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde.

Die Vergleichsdaten von 1,0 molarem Gadobutrol mit konventionellen 0,5 molaren gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind hinsichtlich der SNR zum Teil widersprüchlich: Bei der Becken- (Goyen et al., 2001; Herborn et al., 2003) und der Ganzkörper-MRA (Goyen et al., 2003) zeigte sich für Gadobutrol im Vergleich mit Gadopentetat-Dimeglumin eine signifikant höhere SNR und CNR. Dies war bei der Ganzkörper-MRA vor allem im Bereich des Unterschenkels zu beobachten und wurde von den Autoren eher als Effekt der stärkeren Konzentration von Gadobutrol als der höheren Relaxivität in Plasma diskutiert (Goyen et al., 2003). Dagegen ergab eine Studie zur MRA des Rumpfes keinen signifikanten Unterschied zwischen Gadobutrol und Gadopentetat-Dimeglumin hinsichtlich der SNR und der Bolusdispersion (Fink et al., 2005). Auch gegenüber der 0,5 molaren Gadotersäure (Dotarem®) bestand bei der Becken-Bein MRA keine signifikant höhere Signalintensität, SNR oder CNR für Gadobutrol (Szucs-Farkas et al., 2008).

In Bezug auf die subjektive Bildqualität ergab sich in mehreren Studien im Vergleich zu konventionellen 0,5 molaren gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln kein signifikanter Vorteil für Gadobutrol. Dies zeigte sich im Vergleich mit Gadopentetat-Dimeglumin in zwei Studien zur Ganzkörper-MRA (Goyen et al., 2003; Seeger et al., 2008), bei der Abdomen- (von Tengg-Kobligk et al., 2003) und bei der pulmonalen MRA (Fink et al.,

2004b). Auch bei der Becken-Bein-MRA ergab sich im Vergleich zur Gadotersäure keine signifikant bessere Bildqualität für Gadobutrol (Szucs-Farkas et al., 2008).

4.2.2 Gadobenat-Dimeglumin (MultiHance®)

Im Vergleich zu konventionellen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln besitzt Gadobenat-Dimeglumin eine besonders hohe Relaxivität in Blut. Sie ist je nach Magnetfeldstärke 72-98% höher als die von Gadobutrol, während die Relaxivitäten sich in Wasser kaum unterscheiden (Pintaske et al., 2006). Ursache hierfür ist die 2-3%-ige reversible, nicht-kovalente Bindung der lipophilen Seitenkette BOPTA an die hydrophoben Taschen auf der Oberfläche von humanem Serumalbumin. Dadurch wird die Rotationsrate des Gadoliniumkomplexes verlangsamt, die Interaktionszeit mit den Protonen im Blut verlängert und ihre T1-Relaxationszeit stärker verkürzt (Caravan, 2009; Giesel et al., 2006). Dieser Vorteil nimmt bei Erhöhung der Feldstärke ab: Gadobenat-Dimeglumin besitzt in humanem Blutplasma bei 3 T im Vergleich zu 1,5 T einen größeren Abfall der Relaxivität als die nicht-proteinbindenden gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (Pintaske et al., 2006; Rohrer et al., 2005). Weiterhin wird durch die Albumininteraktion die Diffusion des Gadoliniumkomplexes nach extrazellulär verzögert. Im Vergleich zu nicht-albumininteragierenden Gadoliniumchelaten kommt es dadurch zu einer länger anhaltenden Spitzenkonzentration im arteriellen und venösen Gefäßsystem (Knopp et al., 2003; Wytenbach et al., 2003).

Eine Überlegenheit von Gadobenat-Dimeglumin gegenüber konventionellen 0,5 molaren gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei der CE-MRA konnte in mehreren Phase I- und II Studien gezeigt werden: Bei der MRA der abdominalen Aorta und der Nierenarterien zeigte sich eine signifikant höhere SNR (Volk et al., 2001) und bessere subjektive Bildqualität (Knopp et al., 2002) als mit Gadopentetat-Dimeglumin in gleicher Dosierung (0,1 mmol/kg KG). Dies war auch bei der Becken-Bein-MRA im Bereich der distalen Gefäße der Fall (Knopp et al., 2003).

Auch wenn Gadobenat-Dimeglumin in Standard- (0,1 mmol/kg) und Gadopentetat-Dimeglumin in doppelter Dosierung (0,2 mmol/kg) verwendet wurde, ergab sich im Bereich der supraaortalen Gefäße eine signifikant bessere Bildqualität, SNR und CNR für Gadobenat-Dimeglumin (Pediconi et al., 2003). Bei der MRA der abdominalen Aorta und der Nierenarterien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit Gadobenat-Dimeglumin in halber Dosierung im Vergleich zu Gadopentetat-Dimeglumin hinsichtlich SNR (Prokop et al., 2005) sowie bezüglich SNR und subjektiver Bildqualität (Volk et al., 2001). Eine

signifikant höhere Sensitivität und Spezifität verglichen mit der DSA sowie eine geringere Anzahl nicht beurteilbarer Gefäßsegmente zeigte sich mit Gadobenat-Dimeglumin im Vergleich zu Gadotersäure bei der Becken-Bein-MRA nur im Bereich des Unterschenkels (Wytttenbach et al., 2003).

In der vorliegenden Studie wurde Gadobenat-Dimeglumin in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG verwendet, dies entspricht der Hälfte der derzeit empfohlenen Dosis bei der CE-MRA (Fachinformation MultiHance®, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>). Aufgrund des sättigungsförmigen Anstieges der Signalintensitätskurve mit steigender Dosis (Knopp et al., 2002) ist jedoch ein relativ geringer Verlust an Signalintensität zu erwarten. Auch die subjektive Bildqualität sollte entsprechend den o.g. Ergebnissen (Kroencke et al., 2002; Wikstrom et al., 2003) durch die Dosishalbierung kaum reduziert werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Beurteilung arterieller Stenosen

Insgesamt zeigte sich für beide Untersucher und Kontrastmittelgruppen die meisten signifikanten Stenosen im Bereich der Unterschenkelgefäße in durchschnittlich 43,2 % der beurteilbaren Segmente rechts und in 35,5% der beurteilbaren Segmente links. Ein ähnliches Verteilungsmuster bestand bei der Becken-Bein-MRA mit Magnevist bei 61 pAVK-Patienten mit einem häufigerem Auftreten hochgradiger Stenosen im Bereich des Unterschenkels als im Bereich der Becken- und Oberschenkelarterien (Ruehm et al., 2000).

Für Untersucher 1 unterschieden sich die beiden Kontrastmittelgruppen nicht signifikant bezüglich des Auftretens von signifikanten und nicht-signifikanten Stenosen ($p = 0,558$). Untersucher 2 hingegen sah in der Gadobutrolgruppe mehr signifikante und nicht signifikante Stenosen als mit Gadobenat-Dimeglumin ($p = 0,042$), deren Aufnahmen er auch insgesamt mit einer signifikant schlechteren Bildqualität bewertete. In einer retrospektiven Analyse von 20 Patienten führten eine einseitige Stenose, Verschluss oder Bypass im Bereich der mittleren A. femoralis superficialis im Vergleich zur gesunden Gegenseite aber zu keiner signifikant unterschiedlichen Kontrastmittelverteilungszeit von der A. femoralis communis bis zu den Knöchelarterien (Prince et al., 2002). Dies wird u.a. durch die Bildung von Kollateralen möglich. Eine Kollateralisierung kann jedoch eine geringere Kontrastmittelanreicherung in dem zu untersuchenden Zielgefäß verursachen. Dadurch kann es zu einem Verlust an SNR und Bildqualität kommen, sodass die schlechtere Bildqualität mit Gadobutrol auf eine höhere Stenosenzahl in dieser Patientengruppe zurückzuführen sein könnte. Falls dieser Zusammenhang in der Gadobutrolgruppe tatsächlich bestand, hätte er sich jedoch bei beiden Untersuchern zeigen müssen. Patienten mit ausgeprägter Kollateralisierung wurden aus der Studie ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 2.2.2).

4.3.1.2 Übereinstimmung der Untersucher bei der Stenosendetektion

Die Übereinstimmung der Untersucher bei der Detektion von signifikanten ($> 70\%$ igen) und nicht-signifikanten Stenosen ($\leq 70\%$) war sowohl für Gadobenat-Dimeglumin ($\kappa = 0,547$) als auch für Gadobutrol ($\kappa = 0,524$) deutlich. Zwischen den beiden Kontrastmittelgruppen bestand diesbezüglich kein Unterschied.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in mehreren Studien zur MRA der unteren Extremität eine sehr gute Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern bei der Detektion von $<$

und $> 50\%$ - igen Stenosen: Mit Gadobenat-Dimeglumin und Gadotersäure (Wytttenbach et al., 2003) sowie mit Gadoteridol (Diehm et al., 2007) und Gadopentetat-Dimeglumin (Steffens et al., 2003) ergaben sich kappa-Werte um 0,8. Auch eine Studie zur Ganzkörper-MRA mit Gadodiamid ergab eine sehr gute Übereinstimmung der beiden Untersucher (kappa = 0,84) (Nael et al., 2007). In einer weiteren Studie mit Gadopentetat-Dimeglumin ergaben sich für eine halbautomatische Messung (Medis, Medical imaging systems, Niederlande) und eine konventionelle Ausmessung des Stenosegrades für jeweils 3 Untersucher sehr gute kappa-Werte von 0,70 und 0,78 (de et al., 2005). Eine gute Übereinstimmung (kappa $> 0,6$) wurde zwischen 2 Untersuchern bei der MRA der Fußarterien mit Gadobenat-Dimeglumin (Kreitner et al., 2008), zwischen 3 Untersuchern bei der MRA der Aorta und des Beckens mit Gadopentetat-Dimeglumin, Gadoteridol oder Gadodiamid (Schoenberg et al., 2002a), sowie zwischen 7 Untersuchern bei der MRA der Nierenarterien mit Gadopentetat-Dimeglumin (Schoenberg et al., 2002b) berechnet.

Zwei andere Analysen der MRA der abdominalen Aorta und der Beckenarterien mit Gadopentetat-Dimeglumin ergaben entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine deutliche Übereinstimmung zwischen 4 Untersuchern (kappa = 0,53) (Patel et al., 2005) und 3 Untersuchern (kappa = 0.40 - 0.51) (Vasbinder et al., 2004).

Eine mögliche Ursache für die nur deutliche Übereinstimmung der beiden Untersucher bei der Stenosendetektion in dieser Studie kann eine fehlende exakte Ausmessung des Gefäßdurchmessers mit unterschiedlicher optischer Einschätzung des Stenosegrades sein. Eine exakte Ausmessung wurde in einigen Studien mit guter Übereinstimmung vorgenommen (de et al., 2005; Steffens et al., 2003). Allerdings ergab auch eine visuelle Abschätzung des Stenosegrades zum Teil eine gute (Kreitner et al., 2008; Schoenberg et al., 2002a) und sehr gute Übereinstimmung (Wytttenbach et al., 2003) der Untersucher. In zwei Studien mit genauer Ausmessung des Stenosegrades wurde hingegen nur eine mäßige Übereinstimmung erzielt (Patel et al., 2005; Vasbinder et al., 2004). Möglicherweise spielt auch die unterschiedlich lange MRT-Erfahrung der beiden Untersucher in dieser Studie eine Rolle.

4.3.2 Qualitative Bildanalyse

Insgesamt war Gadobenat-Dimeglumin in halber Dosierung Gadobutrol in normaler Dosierung hinsichtlich der subjektiven Bildqualität nicht unterlegen. Für Untersucher 1 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln ($p = 0,209$). Es lässt sich jedoch insgesamt ein Trend zu einer besseren Bildqualität mit Gadobenat-Dimeglumin beobachten: In der Beckenetage fanden beide Untersucher eine signifikant bessere Bildqualität mit Gadobenat-Dimeglumin, bei Untersucher 2 ergab sich auch insgesamt eine signifikant bessere Bildqualität für das proteininteragierende Kontrastmittel ($p < 0,05$). Eine nicht-diagnostische Bildqualität, die die Beurteilbarkeit arterieller Gefäßstenosen einschränkte, trat ausschließlich im Bereich des Unterschenkels auf. Sie war bei beiden Untersuchern mit Gadobutrol häufiger als mit Gadobenat-Dimeglumin. Dieser Unterschied bestand insbesondere im Zusammenhang mit einer hochgradigen venösen Überlagerung im Bereich des Unterschenkels. Eine nicht-diagnostische Bildqualität aus anderen Gründen trat bei Untersucher 1 ebenfalls mit Gadobutrol deutlich häufiger auf als mit Gadobenat-Dimeglumin. Bei Untersucher 2 stellte sich dieser Unterschied jedoch nicht so deutlich dar.

Aktuell liegen zum Vergleich der Bildqualität mit Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin bei der CE-MRA relativ wenige Daten vor, die hauptsächlich aus Phase-I-Studien stammen. Keine dieser Studien untersuchte jedoch den gesamten Bereich von der abdominalen Aorta bis zu den Unterschenkelarterien, insbesondere die Unterschenkeltage wie in dieser Studie erstmals in die Analysen einbezogen.

In einem intraindividuellen Vergleich von Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin in jeweils gleicher Dosierung (0,15 mmol/kg) und Flussrate (3 ml/s) bei der Abdomen-MRA ergab sich für Gadobenat-Dimeglumin eine signifikant bessere Bildqualität als für Gadobutrol und Gadopentetat-Dimeglumin (von Tengg-Koblick et al., 2003). Dies entspricht der signifikant besseren Bildqualität mit Gadobenat-Dimeglumin im Bereich der abdominalen Aorta und des Beckens, die in der vorliegenden Studie von beiden Untersuchern allerdings mit der Hälfte der Kontrastmitteldosis gemessen wurde. Aufgrund der häufig nicht-signifikanten Verbesserung der Bildqualität mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg Gadobenat-Dimeglumin im Vergleich zu 0,05 mmol/kg (Kroencke et al., 2002; Wikstrom et al., 2003) stimmen diese Ergebnisse gut mit den Resultaten von Tengg-Koblick et al. überein.

Bei der zerebralen Perfusions-MRA wurden Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin jeweils in einfacher (0,1 mmol/kg KG) und doppelter (0,2 mmol/kg KG) Dosierung mit der gleichen Injektionsrate (5 ml/s) intraindividuell bei 12 gesunden Probanden verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln. Für die doppelten Dosierungen ergab sich jeweils eine bessere Bildqualität, eine nicht-diagnostische Bildqualität trat weder mit Gadobutrol noch mit Gadobenat-Dimeglumin auf (Essig et al., 2006). Aufgrund des unterschiedlichen Gefäßgebietes lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht vollständig mit den Resultaten der vorliegenden Studie vergleichen.

In einer Studie zur Becken-MRA mit 5 gesunden Probanden wurden Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobenat-Dimeglumin und Gadobutrol jeweils in 1 molarer und in verdünnter 0,5 molarer Lösung intraindividuell verglichen. Die 0,5 molaren Lösungen wurden jeweils mit einem Volumen von 16 ml und einer Injektionsgeschwindigkeit von 1,0 ml/s ($KG < 75$ kg) bzw. mit 20 ml und 1,6 ml/s ($KG \geq 75$ kg) verwendet. Das 1,0 molare Gadobutrol wurde entsprechend mit einem Volumen von 8 ml ($KG < 75$ kg) und 10 ml ($KG \geq 75$ kg), jedoch nur in der halben Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/s bzw. 0,8 ml/s appliziert. Dies entspricht für alle Kontrastmittellösungen der gleichen Dosierung zwischen 0,1 und 0,15 mmol/kg KG. Alle MRAs wiesen eine gute, diagnostische Bildqualität auf. Hinsichtlich der subjektiven Bildqualität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobenat-Dimeglumin und Gadobutrol in 0,5 und 1,0 molarer Konzentration (Herborn et al., 2003). Gadobenat-Dimeglumin erzielte im Bereich der Beckenarterien also trotz Verwendung der vollen Dosis eine verhältnismäßig schlechtere Bildqualität als in der vorliegenden Studie. In vorangegangenen Vergleichsstudien mit Gadopentetat-Dimeglumin hatte sich für Gadobenat-Dimeglumin stets eine überlegene Bildqualität gezeigt (Knopp et al., 2002; Knopp et al., 2003; Pediconi et al., 2003).

Im Rahmen einer randomisierten Phase-II-Studie zur MRA der abdominalen Aorta und der Nierenarterien wurde Gadobutrol einer Dosierung von 0,2 mmol/kg bei 1,5 Tesla, einer Voxelgröße von $1 \times 0,8 \times 1 \text{ mm}^3$ und einem Beschleunigungsfaktor von 2 (TA 26 s) appliziert. Gadobenat-Dimeglumin wurde mit 0,1 mmol/kg bei 3 Tesla, einer Voxelgröße von $0,9 \times 0,8 \times 0,9 \text{ mm}^3$ und einem Beschleunigungsfaktor von 3 (TA 19 s) verwendet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Bildqualität. Eine nicht-diagnostische Bildqualität trat mit keinem der beiden Kontrastmittel auf. Das Ergebnis kann jedoch aufgrund der unterschiedlichen Feldstärke und

Kontrastmitteldosis nicht mit Sicherheit auf einen bestimmten Parameter zurückgeführt werden (Attenberger et al., 2008). Die vorliegende Studie ergab im Bereich der Aorta ein besseres Ergebnis mit Gadobenat-Dimeglumin im Vergleich zu Gadobutrol. Durch die erhöhte Feldstärke von 3 T wäre eigentlich eine Zunahme der SNR zu erwarten, die wiederum zugunsten einer höheren Ortsauflösung bzw. einer kürzeren Aufnahmezeit verwendet werden kann. Möglicherweise muss die Auflösung bei 3 Tesla noch weiter erhöht werden, um eine signifikant bessere Bildqualität zu erreichen. Der Vorteil einer kürzeren Akquisitionszeit mit 3 T macht sich evt. erst bei Abbildung eines größeren Gefäßgebietes bemerkbar, wo die venöse Überlagerung reduziert werden kann.

In den vergangenen Jahren sind Magnetresonanztomographen mit 3 Tesla zunehmend verfügbar geworden (Michaely et al., 2006). Wie sich eine Erhöhung der Feldstärke bei der Becken-Bein-MRA jeweils auf die Bildqualität mit Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin auswirkt, wäre für zukünftige Studien von Interesse. Hier ist zu bedenken, dass Gadobenat-Dimeglumin in Blut bei 3 T im Vergleich zu 1,5 T einen stärkeren Abfall der Relaxivität als nicht-proteinbindende gadoliniumhaltige Kontrastmittel besitzt (Pintaske et al., 2006; Rohrer et al., 2005). Durch eine Erhöhung der Feldstärke könnte aufgrund des Gewinns an SNR eine weitere Reduktion der Gadoliniumdosis möglich sein.

4.3.2.2 Übereinstimmung der Untersucher bei der Beurteilung der Bildqualität

Auch bei der Beurteilung der Bildqualität auf einer 3-Punkte-Skala war die Übereinstimmung der beiden Untersucher für Gadobutrol ($\kappa = 0,522$) und Gadobenat-Dimeglumin ($\kappa = 0,530$) deutlich, ohne dass ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln bestand.

Eine bessere Übereinstimmung zwischen 2 Untersuchern hinsichtlich der Bildqualität mit Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin zeigte sich in der Studie von Attenberger et al.: Dies galt vor allem im proximalen Bereich der Nierenarterien ($\kappa = 0,905$), während sich im distalen Bereich ein ähnliches Ergebnis wie in der vorliegenden Studie ergab ($\kappa = 0,571$) (Attenberger et al., 2008). Bei der MRA der unteren Extremität mit Gadotersäure fand sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen 2 Untersuchern ($\kappa = 0,715$) (Szucs-Farkas et al., 2008).

Ähnliche kappa-Werte wie in der vorliegenden Studie ergaben sich für Gadobutrol und Gadopentetat-Dimeglumin bei der pulmonalen MRA ($\kappa = 0,47 - 0,86$) (Fink et al., 2004a) sowie für Gadobenat-Dimeglumin ($\kappa = 0,456$) und Gadopentetat-

Dimeglumin ($\kappa=0,427$) im Bereich der Aorta und der proximalen Nierenarterie (Prokop et al., 2005).

Eine schlechtere Übereinstimmung zwischen 2 Untersuchern als in dieser Studie bestand im Bereich der distalen Nierenarterien (Prokop et al., 2005) und der Beckenarterien in eine Studie zum Vergleich von 4 verschiedenen Dosierungen von Gadobenat-Dimeglumin ($\kappa = 0,25$) (Wikstrom et al., 2003).

Die hier berechneten kappa-Werte liegen also im mittleren Bereich der Werte, die zwischen zwei oder mehreren Untersuchern in der aktuellen Literatur bei der MRA verschiedener Gefäßgebiete und mit verschiedenen Kontrastmitteln angegebenen werden.

4.3.3 Venöse Überlagerung

Insgesamt bestand für Untersucher 1 hinsichtlich des Auftretens einer venösen Überlagerung zwischen den beiden Kontrastmitteln kein Unterschied ($p = 0,132$), für Untersucher 2 ergab sich ein Trend zu einer selteneren venösen Überlagerung mit Gadobenat-Dimeglumin, der jedoch statistisch nicht signifikant war ($p = 0,055$). Zu einem direkten Vergleich zwischen Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin bezüglich der venösen Überlagerung bei der Becken-Bein-MRA liegen in der aktuellen Literatur keine Daten vor. Im Vergleich zu Gadopentetat-Dimeglumin ergab sich mit Gadobenat-Dimeglumin bei der Becken-Bein-MRA eine nicht signifikant stärkere venöse Überlagerung, die aber die diagnostische Aussagekraft nicht beeinträchtigte (Knopp et al., 2003). Bei der Ganzkörper-MRA zeigte sich eine die diagnostische Bildqualität einschränkende venöse Überlagerung im Bereich des Unterschenkels mit Gadobutrol in 7,5 % der MRAs und damit deutlich häufiger als in der vorliegenden Studie. Es bestand kein Unterschied zu Gadopentetat-Dimeglumin (Seeger et al., 2008).

Die venöse Überlagerung gehört zu den häufigsten unerwünschten Effekten bei der Becken-Bein-MRA. Aufgrund der distalen Lokalisation mit später Abbildung entsteht sie besonders häufig im Bereich des Unterschenkels (Dinter et al., 2009; Hood et al., 2002). Auch in der vorliegenden Studie trat sie im Bereich der Aorta und des Beckens niemals und im Bereich des Oberschenkels nur mild bis mäßig stark ohne Einschränkung der diagnostischen Bildqualität auf. Im Bereich des Unterschenkels hingegen war besonders eine hochgradige venöse Überlagerung relativ häufig zu finden. Sie führte bei beiden Untersuchern mit Gadobutrol deutlich häufiger (Untersucher 1 in 57,9 %, Untersucher 2 in 50,0%) zu einer nicht-diagnostischen Bildqualität als mit Gadobenat-Dimeglumin (Untersucher 1 in 18,8 %, Untersucher 2 in 16,7 %). Insgesamt

waren mit Gadobutrol 1,4 % (Untersucher 1) und 2,6 % (Untersucher 2) aller Gefäßsegmente aufgrund einer hochgradigen venösen Überlagerung nicht beurteilbar, während der Anteil mit Gadobenat-Dimeglumin nur 0,4 % (Untersucher 1) und 0,3 % (Untersucher 2) betrug. Zu einem ähnlichen Ergebnis bei dem Vergleich von Gadobenat-Dimeglumin mit einem nicht-proteininteragierenden Kontrastmittel kamen Wyttenbach et al. bei der Becken-Bein-MRA: Der Anteil nicht-diagnostizierbarer Gefäßsegmente durch niedrige SNR oder venöse Überlagerung lag mit Gadobenat-Dimeglumin (1,2%) deutlich niedriger als mit Gadotersäure (3,8%) (Wyttenbach et al., 2003).

Eine mögliche Ursache ist die längere Verweildauer von Gadobenat-Dimeglumin im Gefäß im Vergleich zu nicht-proteininteragierenden Kontrastmitteln (Knopp et al., 2003): Zu einem relativ späten Zeitpunkt nach der Kontrastmittelinjektion, an dem die venöse Überlagerung im Bereich des Unterschenkels auftritt, ist Gadobutrol bereits zu einem größeren Anteil nach extrazellulär diffundiert als Gadobenat-Dimeglumin. Dadurch kann es mit Gadobutrol aufgrund der geringeren Kontrastmittelkonzentration im Gefäß zu einer Abnahme der SNR kommen. Die Bildqualität und Beurteilbarkeit von Stenosen wird dann durch eine starke venöse Überlagerung möglicherweise mehr beeinträchtigt als mit Gadobenat-Dimeglumin. Da die SNR im Bereich des Unterschenkels jedoch in der vorliegenden Studie nicht gemessen wurde, kann hierzu keine Aussage getroffen werden. Die SNR im Bereich des Unterschenkels mit Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin oder anderen proteininteragierenden MR-Kontrastmitteln wäre somit ein interessanter Vergleichspunkt zukünftiger Studien.

4.3.4 Quantitative Bildanalyse

Zwischen Gadobenat-Dimeglumin in einer Dosierung von 0,05 mmol/kg KG und Gadobutrol mit 0,1 mmol/kg KG ergab sich weder für eines der untersuchten Gefäßsegmente noch für die Summe aller Segmente ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Signalintensität, SNR oder CNR.

In der Phase-I- Studie von Herborn et al. bei der MRA von Abdomen und Becken lieferten Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin beide eine signifikant höhere SNR und CNR als Gadopentetat-Dimeglumin. Alle Kontrastmittel wurden in der gleichen Dosierung (0,1 - 0,15 mmol/kg) verwendet. Zwischen Gadobenat-Dimeglumin und den beiden Konzentrationen von Gadobutrol bestand kein signifikanter Unterschied. Für das 1,0 molare Gadobutrol zeigte sich jedoch eine signifikant höhere SNR und CNR als in 0,5 molarer Lösung, obwohl die gleiche Gadoliniumdosis in der gleichen Zeit injiziert

wurde (s.o.). Dies ist ein erstaunliches Ergebnis, da die Halbierung der Injektionsgeschwindigkeit für die 1 molare Lösung im Vergleich zu den 0,5 molaren Lösungen den Effekt der höheren Konzentration zumindest z.T. wieder aufheben müsste. So ist es auch überraschend, dass Gadobenat-Dimeglumin trotz seiner deutlich höheren Relaxivität keine höhere SNR und CNR als Gadobutrol in 0,5 molarer Konzentration lieferte. Die Autoren diskutierten dies als möglichen Effekt des hohen $R1/R2$ –Quotienten von 1 molarem Gadobutrol (0,98) im Vergleich zu Gadobenat-Dimeglumin (0,77) und Gadopentetat-Dimeglumin (0,87) (Herborn et al., 2003).

In der vorliegenden Studie wurde für beide Kontrastmittel die gleiche Injektionsgeschwindigkeit (2,0 ml/s) verwendet, sodass für das 1 molare Gadobutrol der Vorteil der höheren Konzentration erhalten bleibt. Bedenkt man den sättigungsförmigen Anstieg der Signalintensität bei steigender Dosis mit Gadobenat-Dimeglumin (Knopp et al., 2002), so stimmen die Resultate der vorliegenden Studie mit 0,05 mmol/kg Gadobenat-Dimeglumin gut mit den Ergebnissen von Herborn et al. überein. Andere Resultate zeigten sich in zwei weiteren Studien, die hinsichtlich Signalintensität und SNR einen signifikanten Vorteil für Gadobenat-Dimeglumin gegenüber Gadobutrol beobachteten: In einer intraindividuellen Phase I Studie zur Abdomen-MRA bei 5 Gesunden Probanden ergaben sich für Gadobenat-Dimeglumin in gleicher Dosierung (0,15 mmol/kg) und Injektionsgeschwindigkeit (3,0 ml/s) signifikant höhere Signalintensitäten als für Gadopentetat-Dimeglumin und das 1 molare Gadobutrol ($p = 0,05$), zwischen denen kein Unterschied bestand (von Tengg-Kobligk et al., 2003). Das bessere Ergebnis mit Gadobenat-Dimeglumin im Vergleich zu der vorliegenden Studie ist bei Berücksichtigung des signifikanten SNR-Anstieges bis zu einer Gadobenat-Dimeglumindosis von 0,2 mmol/kg (Goyen et al., 2002) möglicherweise auf die von van Tengg-Kobligk et al. verwendete höhere Dosierung zurückzuführen. Ein Kritikpunkt der Studie ist allerdings die fehlende Berechnung der SNR und CNR, sodass das Hintergrundsignal keine Berücksichtigung fand.

In Phantommessungen verschiedener Gadoliniumkonzentrationen von 0,03 bis 2 mmol/l in Lösungen mit 70 mg/l Rinderalbumin ergab sich mit Gadobenat-Dimeglumin eine durchschnittlich 40% höhere SNR als mit Gadobutrol in gleicher Konzentration. Die bessere Kontrastierung war hauptsächlich auf die ebenfalls gemessene höhere Relaxivität von Gadobenat-Dimeglumin zurückzuführen. Dies war sowohl bei einer Feldstärke von 1,5 als auch von 3 Tesla der Fall. (Attenberger et al., 2008). Allerdings vernachlässigen die Phantommessungen die Vorteile der höheren Konzentration von

Gadobutrol bei der klinischen Anwendung, d.h. die dynamischen Vorteile bei der Applikation eines dichteren Kontrastmittelbolus in vivo (Michaely et al., 2006). Somit können diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres mit den Resultaten der vorliegenden Studie verglichen werden.

Für zukünftige Studien wäre ein Vergleich der Signalintensitäten, SNR und CNR von Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin im Bereich des Unterschenkels von Interesse, zu dem aktuell in der Literatur keine Daten vorliegen. Möglicherweise besitzt Gadobenat-Dimeglumin hier aufgrund seines längeren intravaskulären Signalintensitätspeaks (Knopp et al., 2003; Wytenbach et al., 2003) einen Vorteil (s. Abschnitt 4.3.3).

4.4 Fehlerquellen

Ein intra-individueller Vergleich von Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin wurde aus ethischen Gründen nicht vorgenommen. Besonders vor dem Hintergrund der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), die u.a. von der kumulativen Gadoliniumdosis abhängt, sollten die Patienten nicht ohne klinischen Nutzen zweimal untersucht werden.

Dadurch ergibt sich die Gefahr, dass die Patientengruppen sich hinsichtlich Faktoren mit Einfluss auf die Bildqualität und Kontrastmittelverteilung unterscheiden. Zwischen den beiden Kontrastmittelgruppen bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Alter und Geschlecht der Patienten. Diese Faktoren hatten in einer retrospektiven Analyse Einfluss auf die Kontrastmittelverteilung (Prince et al., 2002). Außerdem gingen ein bestehendes Aortenaneurysma, ein vorrausgegangener Myokardinfarkt sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 mit einer signifikanten Verzögerung der Kontrastmittelverteilung bis zur A. femoralis communis einher (Prince et al., 2002). Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie vernachlässigt. Die Gadobutrol- und Gadobenat-Dimeglumin-Gruppe unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant im Hinblick auf das pAVK Stadium. Mit einem fortgeschrittenen pAVK-Stadium korrelierte in einer retrospektiven Studie mit Gadopentetat-Dimeglumin das häufigere Auftreten einer nicht-diagnostischen Bildqualität durch venöse Kontamination. Die Autoren beobachteten außerdem, dass eine erhöhte Anzahl bestimmter Risikofaktoren (u.a. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Osteomyelitis, Nikotinabusus) ebenfalls häufiger zu einer nicht-diagnostischen Bildqualität durch venöse Kontamination führten

(Dinter et al., 2009). Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

Eine hochgradige venöse Überlagerung tritt vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem pAVK-Stadium auf (Dellegrottaglie et al., 2007)²⁵. Die geringere Rate an nicht-diagnostischer Bildqualität bei hochgradiger venöser Überlagerung mit Gadobenat-Dimeglumin lässt vermuten, dass durch Verwendung des proteininteragierenden Kontrastmittels besonders bei Patienten in einem fortgeschrittenen pAVK-Stadium eine nicht-diagnostische Bildqualität sowie die Anzahl der Kontrastmittelinjektionen vermindert werden kann. Da jedoch Patienten in allen klinischen pAVK-Stadien eingeschlossen wurden, kann keine Aussage über Vorteile eines Kontrastmittels je nach klinischem Erkrankungsstadium gemacht werden. Zukünftige Studien sollten Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin bei der CE-MRA der unteren Extremität bei einer größeren Anzahl an Patienten im pAVK Stadium III und IV in Bezug auf venöse Überlagerung und eine nicht-diagnostische Bildqualität im Bereich des Unterschenkels vergleichen. Trotzdem können die Ergebnisse dieser Studie auf die meisten klinischen Situationen übertragen werden, da sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen wurden.

Durch die fehlende Messung der Signalintensität im Bereich des Unterschenkels in dieser Studie kann nicht beurteilt werden, ob Gadobenat-Dimeglumin diesbezüglich ein besseres Ergebnis liefert und ob die geringere Rate an nicht-diagnostischer Bildqualität in diesem Bereich auf eine niedrigere SNR zurückzuführen ist. Dies sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Aufgrund des kleinen Gefäßdurchmessers und der relativ hohen Stenosenzahl ist die Platzierung von ROIs in diesem Bereich jedoch schwierig und anfällig für Fehlmessungen.

Die MRA-Aufnahmen wurden hinsichtlich der Diagnosestellung nicht mit dem bisherigen Referenzstandard DSA verglichen. Daher konnte für die beiden Kontrastmittel hinsichtlich der diagnostizierten Stenosen keine Sensitivität und Spezifität berechnet werden. Aufgrund des invasiven Charakters und der Nebenwirkungen der DSA geschah dies aus ethischen Gründen nicht. In zahlreichen Studien hat sich bereits die hohe diagnostische Genauigkeit der CE-MRA im Vergleich mit der DSA bestätigt (Collins et al., 2007), so dass sie in vielen Kliniken bereits einen diagnostischen Standard darstellt.

Weiterhin wurde die Albuminkonzentration im Serum der Patienten nicht berücksichtigt: Im Bereich der physiologischen Albuminkonzentration (3,5 – 5,5 g/dl)

erhöht sich die Relaxationsrate von Gadobenat-Dimeglumin exponentiell mit steigender Albuminkonzentration. Dagegen ergab sich für Gadobutrol lediglich ein geringer Zusammenhang zwischen Relaxivität und Albuminkonzentration (Giesel et al., 2006).

Die Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern erreicht bei der Stenosedetektion und auch bei der qualitativen Bildanalyse lediglich einen kappa-Wert unter 0,6. In Bezug auf die subjektive Bildqualität ergibt sich eine unterschiedliche Bewertung von Gadobutrol und Gadobenat-Dimeglumin durch die beiden Untersucher. Ein exaktes Ausmessen der arteriellen Stenosen sowie eine noch präzisere Definition der subjektiven Bildqualität könnte die Objektivität der Daten erhöhen und die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern verbessern. Weiterhin kann eine Bildanalyse durch mehr als zwei Untersucher die Verlässlichkeit der Daten erhöhen.

4.5 Schlussfolgerung

Durch die Verwendung von Gadobenat-Dimeglumin kann die Gadoliniumdosis ohne Verlust an diagnostischer Genauigkeit, subjektiver Bildqualität oder Signalintensität, SNR und CNR halbiert werden. Obwohl bisher keine NSF Fälle eindeutig auf Gadobutrol oder Gadobenat-Dimeglumin zurückzuführen sind, empfiehlt sich besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine größtmögliche Reduktion der Gadoliniumdosis.

Mit Gadobenat-Dimeglumin kam es deutlich seltener zu einer nicht-diagnostischen Bildqualität durch eine hochgradige venöse Überlagerung im Bereich des Unterschenkels als mit Gadobutrol. Im Bereich des Unterschenkels ist mit Gadobenat-Dimeglumin also häufiger eine Diagnosestellung und adäquate Therapieplanung möglich. Wiederholte Kontrastmittelinjektionen oder eine mehrfache Durchführung der MRA können vermieden werden. Auch dies reduziert für den jeweiligen Patienten die kumulative Gadoliniumdosis und die Anzahl an Untersuchungen. Im klinischen Alltag können Zeit und Kosten gespart werden.

Bei der CE-MRA der unteren Extremität ist Gadobenat-Dimeglumin insgesamt aufgrund der geringeren Rate an nicht-diagnostischer Bildqualität im Bereich des Unterschenkels bei halber Gadoliniumdosis gegenüber Gadobutrol zu bevorzugen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte das 0,5 molare MR-Kontrastmittel Gadobenat-Dimeglumin in halber Dosierung mit dem 1 molaren Gadobutrol in Standarddosierung bei der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (CE-MRA) der unteren Extremität verglichen werden.

Hierzu wurden jeweils 37 CE-MRAs mit 0,1 mmol/kg KG Gadobutrol und 0,05 mmol/kg KG Gadobenat-Dimeglumin bei 1,5 Tesla von der infrarenalen Aorta bis zu den Knöchelarterien retrospektiv untersucht. Zwei unabhängige, verblindete Untersucher beurteilten das Auftreten signifikanter ($> 70\%$) und nicht-signifikanter ($\leq 70\%$) Stenosen sowie die subjektive Bildqualität und die venöse Überlagerung der CE-MRAs. Von einem dritten Untersucher wurde die Signalintensität, das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und das Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) in den Segmenten von der infrarenalen Aorta bis zur A. poplitea bestimmt.

Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bei der Beurteilung arterieller Stenosen war sowohl für Gadobutrol ($\kappa = 0,547$) als auch für Gadobenat-Dimeglumin ($\kappa = 0,524$) deutlich. Bezüglich der subjektiven Bildqualität zeigte sich für Untersucher 1 kein signifikanter Unterschied ($p = 0,21$). Für Untersucher 2 ergab sich eine signifikant bessere Bildqualität mit Gadobenat-Dimeglumin ($p < 0,05$). Eine venöse Überlagerung trat mit beiden Kontrastmitteln ungefähr gleich häufig auf ($p = 0,132$ und $p = 0,06$). Eine hochgradige venöse Überlagerung im Bereich des Unterschenkels führte jedoch bei beiden Untersuchern mit Gadobutrol (in 1,4 und 2,6% der beurteilbaren Segmente) deutlich häufiger zu einer nicht-diagnostischen Bildqualität als mit Gadobenat-Dimeglumin (in 0,4 und 0,3 %). Hinsichtlich der Signalintensität ($p = 0,28$), SNR ($p = 0,18$) oder CNR ($p = 0,18$) bestand zwischen den beiden Kontrastmitteln kein signifikanter Unterschied.

Durch die Verwendung von Gadobenat-Dimeglumin kann die Gadoliniumdosis bei der CE-MRA der unteren Extremität ohne Verlust an Bildqualität oder Signalintensität, SNR und CNR halbiert werden. Gadobenat-Dimeglumin sollte außerdem aufgrund der geringeren Rate an nicht-diagnostischer Bildqualität gegenüber Gadobutrol bevorzugt verwendet werden

Summary

The purpose of this study was to compare the 0.5 molar MR-contrast agent Gadobenate Dimeglumine in half dose (0.05 mmol/kg bodyweight (BW)) to the 1 molar Gadobutrol in standard dose (0.1 mmol/kg BW) in run-off contrast-enhanced Magnetic Resonance Angiography (CE-MRA) of the lower extremities.

37 CE-MRAs at 1.5 Tesla from the infrarenal aorta to the calf arteries were retrospectively analysed with 0.1 mmol/kg BW Gadobutrol and 0.05 mmol/kg BW Gadobenate-Dimeglumine, respectively. Two independent blinded investigators analysed the occurrence of significant ($> 70\%$) and non-significant ($\leq 70\%$) stenosis as well as subjective image quality and venous overlay of CE-MRAs. A third investigator measured signal intensity, signal-to-noise-ratio (SNR) and contrast-to-noise-ratio (CNR) within all vessel segments from the infrarenal aorta to the popliteal artery.

Interobserver agreement in detection of significant and non-significant stenosis was considerable with Gadobutrol ($\kappa = 0.547$) as well as with Gadobenate Dimeglumine ($\kappa = 0.524$). With regard to subjective image quality, no significant difference was shown for investigator 1 ($p = 0.209$). Investigator 2 noted a significantly better image quality with Gadobenate Dimeglumine ($p < 0.05$). Venous overlay occurred with similar frequency in both contrast agent groups ($p = 0.132$ and $p = 0.06$). As noted by both investigators, a high grade venous overlay in the area of the lower leg more often caused non-diagnostic image quality with Gadobutrol (in 1.4 und 2.6% of vessel segments) than with Gadobenate Dimeglumine (in 0.4 und 0.3 % of vessel segments). No significant difference between the contrast agents was noted with regard to signal intensity ($p = 0.28$), SNR ($p = 0.18$) and CNR ($p = 0.18$).

Using Gadobenate Dimeglumine, the gadolinium dose during CE-MRA of the lower extremities can be halved without loss of image quality or signal intensity, SNR and CNR. Moreover, Gadobenate Dimeglumine should be favored over Gadobutrol due to the lower rate of non-diagnostic image quality.

6. Literaturverzeichnis

Abraham,J.L. and Thakral,C. (2008). Tissue distribution and kinetics of gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur. J. Radiol.* *66*, 200-207.

Akgun,H., Gonlusen,G., Cartwright,J., Jr., Suki,W.N., and Truong,L.D. (2006). Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch. Pathol. Lab Med.* *130*, 1354-1357.

Attenberger,U.I., Michaely,H.J., Wintersperger,B.J., Sourbron,S.P., Lodemann,K.P., Reiser,M.F., and Schoenberg,S.O. (2008). Three-dimensional contrast-enhanced magnetic-resonance angiography of the renal arteries: interindividual comparison of 0.2 mmol/kg gadobutrol at 1.5 T and 0.1 mmol/kg gadobenate dimeglumine at 3.0 T. *Eur. Radiol.* *18*, 1260-1268.

Bartorelli,A.L. and Marenzi,G. (2008). Contrast-induced nephropathy. *J. Interv. Cardiol.* *21*, 74-85.

Bayrak,I.K., Ozmen,Z., Nural,M.S., Danaci,M., and Diren,B. (2008). A comparison of low-dose and normal-dose gadobutrol in MR renography and renal angiography. *Korean J. Radiol.* *9*, 250-257.

Bellin,M.F. (2006). MR contrast agents, the old and the new. *Eur. J. Radiol.* *60*, 314-323.

Bellin,M.F. and Van Der Molen,A.J. (2008). Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. *Eur. J. Radiol.* *66*, 160-167.

Boyden,T.F. and Gurm,H.S. (2008). Does gadolinium-based angiography protect against contrast-induced nephropathy?: a systematic review of the literature. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* *71*, 687-693.

Broome,D.R. (2008). Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur. J. Radiol.* *66*, 230-234.

Butz,B., Dorenbeck,U., Borisch,I., Zorger,N., Lenhart,M., Feuerbach,S., and Link,J. (2004). High-resolution contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the carotid arteries using fluoroscopic monitoring of contrast arrival: diagnostic accuracy and interobserver variability. *Acta Radiol.* *45*, 164-170.

Caravan,P. (2009). Protein-targeted gadolinium-based magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents: design and mechanism of action. *Acc. Chem. Res.* *42*, 851-862.

Collins,R., Cranny,G., Burch,J., guiar-Ibanez,R., Craig,D., Wright,K., Berry,E., Gough,M., Kleijnen,J., and Westwood,M. (2007). A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol. Assess.* *11*, iii-xiii, 1.

Cowper,S.E., Rabach,M., and Girardi,M. (2008). Clinical and histological findings in nephrogenic systemic fibrosis. *Eur. J. Radiol.* *66*, 191-199.

Dawson,P. and Blomley,M. (1994). Gadolinium chelate MR contrast agents. *Clin. Radiol.* *49*, 439-442.

de,V.M., de Koning,P.J., de Haan,M.W., Kessels,A.G., Nelemans,P.J., Nijenhuis,R.J., Planken,R.N., Vasbinder,G.B., van Engelshoven,J.M., van der Geest,R.J., and Leiner,T. (2005). Accuracy of semiautomated analysis of 3D contrast-enhanced magnetic resonance angiography for detection and quantification of aortoiliac stenoses. *Invest Radiol.* *40*, 495-503.

Dellegrottaglie,S., Sanz,J., Macaluso,F., Einstein,A.J., Raman,S., Simonetti,O.P., and Rajagopalan,S. (2007). Technology Insight: magnetic resonance angiography for the evaluation of patients with peripheral artery disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* *4*, 677-687.

Diehl,J.M., Staufenbiel,T. (2007). Statistik mit SPSS für Windows Version 15. 1. Auflage, Verlag Dietmar Klotz

Diehm,C., Schuster,A., Allenberg,J.R., Darius,H., Haberl,R., Lange,S., Pittrow,D., von,S.B., Tepohl,G., and Trampisch,H.J. (2004). High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172, 95-105.

Diehm,N., Kickuth,R., Baumgartner,I., Srivastav,S.K., Gretener,S., Husmann,M.J., Jaccard,Y., Do,d.D., Triller,J., and Bonel,H.M. (2007). Magnetic resonance angiography in infrapopliteal arterial disease: prospective comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 42, 467-476.

Dinter,D.J., Neff,K.W., Visciani,G., Lachmann,R., Weiss,C., Schoenberg,S.O., and Michaely,H.J. (2009). Peripheral bolus-chase MR angiography: analysis of risk factors for nondiagnostic image quality of the calf vessels--a combined retrospective and prospective study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 193, 234-240.

Dormandy,J., Heeck,L., and Vig,S. (1999). The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin. Vasc. Surg.* 12, 123-137.

Du,J., Carroll,T.J., Block,W.F., Fain,S.B., Korosec,F.R., Grist,T.M., and Mistretta,C.A. (2003). SNR improvement for multiinjection time-resolved high-resolution CE-MRA of the peripheral vasculature. *Magn Reson. Med.* 49, 909-917.

Ersoy,H. and Rybicki,F.J. (2008). MR angiography of the lower extremities. *AJR Am. J. Roentgenol.* 190, 1675-1684.

Essig,M., Lodemann,K.P., Le-Huu,M., Bruning,R., Kirchin,M., and Reith,W. (2006). Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1.5 T. *Invest Radiol.* 41, 256-263.

Fachinformation Gadovist®, [http: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep](http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep). 02.10.2010.

Fachinformation MultiHance®, [http: www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep](http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep). 02.10.2010.

Fink,C., Bock,M., Kiessling,F., Lichy,M.P., Krissak,R., Zuna,I., Schmahl,A., Delorme,S., and Kauczor,H.U. (2004a). Time-resolved contrast-enhanced three-dimensional pulmonary MR-angiography: 1.0 M gadobutrol vs. 0.5 M gadopentetate dimeglumine. *J. Magn Reson. Imaging* 19, 202-208.

Fink,C., Puderbach,M., Ley,S., Plathow,C., Bock,M., Zuna,I., and Kauczor,H.U. (2004b). 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. *Invest Radiol.* 39, 143-148.

Fink,C., Puderbach,M., Ley,S., Risse,F., Kuder,T.A., Bock,M., Thaler,J., Plathow,C., and Kauczor,H.U. (2005). Intraindividual comparison of 1.0 M gadobutrol and 0.5 M gadopentetate dimeglumine for time-resolved contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of the upper torso. *J. Magn Reson. Imaging* 22, 286-290.

Foo,T.K., Polzin,J.A., and Thomasson,D.M. (2005). MR angiography physics: an update. *Magn Reson. Imaging Clin. N. Am.* 13, 1-22, v.

Foo,T.K., Saranathan,M., Prince,M.R., and Chenevert,T.L. (1997). Automated detection of bolus arrival and initiation of data acquisition in fast, three-dimensional, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 203, 275-280.

Gardner,A.W., Montgomery,P.S., and Parker,D.E. (2008). Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J. Vasc. Surg.* 47, 117-122.

Giesel,F.L., von Tengg-Kobligk,H., Wilkinson,I.D., Siegler,P., von der Lieth,C.W., Frank,M., Lodemann,K.P., and Essig,M. (2006). Influence of human serum albumin on longitudinal and transverse relaxation rates (r1 and r2) of magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol.* 41, 222-228.

Golomb,B.A., Dang,T.T., and Criqui,M.H. (2006). Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 114, 688-699.

Goyen,M. and Debatin,J.F. (2004). Gadopentetate dimeglumine-enhanced three-dimensional MR-angiography: dosing, safety, and efficacy. *J. Magn Reson. Imaging* 19, 261-273.

Goyen,M., Edelman,M., Perreault,P., O'Riordan,E., Bertoni,H., Taylor,J., Siragusa,D., Sharafuddin,M., Mohler,E.R., III, Breger,R., Yucel,E.K., Shamsi,K., and Weisskoff,R.M. (2005). MR angiography of aortoiliac occlusive disease: a phase III study of the safety and effectiveness of the blood-pool contrast agent MS-325. *Radiology* 236, 825-833.

Goyen,M., Herborn,C.U., Lauenstein,T.C., Barkhausen,J., Veit,P., Bosk,S., Debatin,J., and Ruehm,S.G. (2002). Optimization of contrast dosage for gadobenate dimeglumine-enhanced high-resolution whole-body 3D magnetic resonance angiography. *Invest Radiol.* 37, 263-268.

Goyen,M., Herborn,C.U., Vogt,F.M., Kroger,K., Verhagen,R., Yang,F., Bosk,S., Debatin,J.F., and Ruehm,S.G. (2003). Using a 1 M Gd-chelate (gadobutrol) for total-body three-dimensional MR angiography: preliminary experience. *J. Magn Reson. Imaging* 17, 565-571.

Goyen,M., Lauenstein,T.C., Herborn,C.U., Debatin,J.F., Bosk,S., and Ruehm,S.G. (2001). 0.5 M Gd chelate (Magnevist) versus 1.0 M Gd chelate (Gadovist): dose-independent effect on image quality of pelvic three-dimensional MR-angiography. *J. Magn Reson. Imaging* 14, 602-607.

Griswold,M.A., Jakob,P.M., Heidemann,R.M., Nittka,M., Jellus,V., Wang,J., Kiefer,B., and Haase,A. (2002). Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson. Med.* 47, 1202-1210.

Hany,T.F., McKinnon,G.C., Leung,D.A., Pfammatter,T., and Debatin,J.F. (1997). Optimization of contrast timing for breath-hold three-dimensional MR angiography. *J. Magn Reson. Imaging* 7, 551-556.

Herborn,C.U., Lauenstein,T.C., Ruehm,S.G., Bosk,S., Debatin,J.F., and Goyen,M. (2003). Intraindividual comparison of gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine, and gadobutrol for pelvic 3D magnetic resonance angiography. *Invest Radiol.* 38, 27-33.

Herborn,C.U., Vogt,F.M., Waltering,K.U., Reiter,K.B., Kniemeyer,H.W., and Barkhausen,J. (2004). Optimization of contrast-enhanced peripheral MR angiography with mid-femoral venous compression (VENCO). *Rofo* 176, 157-162.

Heverhagen,J.T., Wright,C.L., Schmalbrock,P., and Knopp,M.V. (2009). Dose comparison of single versus double dose in contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the renal arteries: intra-individual cross-over blinded trial using Gd-DTPA. *Eur. Radiol.* 19, 67-72.

Ho,K.Y., Leiner,T., de Haan,M.W., and van Engelshoven,J.M. (1999a). Peripheral MR angiography. *Eur. Radiol.* 9, 1765-1774.

Ho,K.Y., Leiner,T., and van Engelshoven,J.M. (1999b). MR angiography of run-off vessels. *Eur. Radiol.* 9, 1285-1289.

Hood,M.N., Ho,V.B., Foo,T.K., Marcos,H.B., Hess,S.L., and Choyke,P.L. (2002). High-resolution gadolinium-enhanced 3D MRA of the infrapopliteal arteries. Lessons for improving bolus-chase peripheral MRA. *Magn Reson. Imaging* 20, 543-549.

Hooi,J.D., Stoffers,H.E., Knottnerus,J.A., and van Ree,J.W. (1999). The prognosis of non-critical limb ischaemia: a systematic review of population-based evidence. *Br. J. Gen. Pract.* 49, 49-55.

http:

www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=vascular/6748&selectedTitle=1~150&source=search_result. 02.10. 2010.

http:

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/

02.10.2010.

Josephs,S.C., Rowley,H.A., and Rubin,G.D. (2008). Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: vascular magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Circulation* 118, 2837-2844.

Kashyap,V.S., Pavkov,M.L., Bishop,P.D., Nassoiy,S.P., Eagleton,M.J., Clair,D.G., and Ouriel,K. (2008). Angiography underestimates peripheral atherosclerosis: lumenography revisited. *J. Endovasc. Ther.* 15, 117-125.

Klessen,C., Hein,P.A., Huppertz,A., Voth,M., Wagner,M., Elgeti,T., Kroll,H., Hamm,B., Taupitz,M., and Asbach,P. (2007). First-pass whole-body magnetic resonance angiography (MRA) using the blood-pool contrast medium gadofosveset trisodium: comparison to gadopentetate dimeglumine. *Invest Radiol.* 42, 659-664.

Knopp,M.V., Giesel,F.L., von Tengg-Kobligk,H., Radeleff,J., Requardt,M., Kirchin,M.A., and Hentrich,H.R. (2003). Contrast-enhanced MR angiography of the run-off vasculature: intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine. *J. Magn Reson. Imaging* 17, 694-702.

Knopp,M.V., Schoenberg,S.O., Rehm,C., Floemer,F., von Tengg-Kobligk,H., Bock,M., and Hentrich,H.R. (2002). Assessment of gadobenate dimeglumine for magnetic resonance angiography: phase I studies. *Invest Radiol.* 37, 706-715.

Korosec,F.R., Frayne,R., Grist,T.M., and Mistretta,C.A. (1996). Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magn Reson. Med.* 36, 345-351.

Kreitner,K.F., Kunz,R.P., Herber,S., Martenstein,S., Dorweiler,B., and Dueber,C. (2008). MR angiography of the pedal arteries with gadobenate dimeglumine, a contrast agent with increased relaxivity, and comparison with selective intraarterial DSA. *J. Magn Reson. Imaging* 27, 78-85.

Kroencke,T.J., Wasser,M.N., Pattynama,P.M., Barentsz,J.O., Grabbe,E., Marchal,G., Knopp,M.V., Schneider,G., Bonomo,L., Pennell,D.J., Del,M.A., Hentrich,H.R., Dapra,M., Kirchin,M.A., Spinazzi,A., Taupitz,M., and Hamm,B. (2002). Gadobenate dimeglumine-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and renal arteries. *AJR Am. J. Roentgenol.* 179, 1573-1582.

Laghi,A., Paolantonio,P., Rengo,M., and Lucchesi,P. (2010). Artifacts in MR-Angiography. In *MR-Angiography of the body - Technique and Applications*, E.Neri, M.Cosottini, and D.Caramella, eds. Springer), pp. 27-33.

Leibecke,T., Kagel,C., Lubienski,A., Peters,S.O., Jungbluth,T., and Helmberger,T. (2006). [CTA and MRA in peripheral arterial disease--is DSA out?]. *Radiologe* 46, 941-947.

Maki,J.H., Prince,M.R., Londy,F.J., and Chenevert,T.L. (1996). The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality. *J. Magn Reson. Imaging* 6, 642-651.

McCauley,T.R., Monib,A., Dickey,K.W., Clemett,J., Meier,G.H., Eglin,T.K., Gusberg,R.J., Rosenblatt,M., and Pollak,J.S. (1994). Peripheral vascular occlusive disease: accuracy and reliability of time-of-flight MR angiography. *Radiology* 192, 351-357.

Meaney,J.F. (2003). Magnetic resonance angiography of the peripheral arteries: current status. *Eur. Radiol.* 13, 836-852.

Michaely,H.J., Dietrich,O., Nael,K., Weckbach,S., Reiser,M.F., and Schoenberg,S.O. (2006). MRA of abdominal vessels: technical advances. *Eur. Radiol.* 16, 1637-1650.

Minar,E. (2007). Peripheral arterial occlusive disease. *Vasa* 36, 155-164.

Morcos,S.K. (2008). Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *Eur. J. Radiol.* 66, 175-179.

Nael,K., Michaely,H.J., Villablanca,P., Salamon,N., Laub,G., and Finn,J.P. (2006). Time-resolved contrast enhanced magnetic resonance angiography of the head and neck at 3.0 tesla: initial results. *Invest Radiol.* 41, 116-124.

Nael,K., Ruehm,S.G., Michaely,H.J., Saleh,R., Lee,M., Laub,G., and Finn,J.P. (2007). Multistation whole-body high-spatial-resolution MR angiography using a 32-channel MR system. *AJR Am. J. Roentgenol.* 188, 529-539.

Nikolaou,K., Kramer,H., Grosse,C., Clevert,D., Dietrich,O., Hartmann,M., Chamberlin,P., Assmann,S., Reiser,M.F., and Schoenberg,S.O. (2006). High-spatial-resolution multistation MR angiography with parallel imaging and blood pool contrast agent: initial experience. *Radiology* 241, 861-872.

Norgren,L., Hiatt,W.R., Dormandy,J.A., Nehler,M.R., Harris,K.A., and Fowkes,F.G. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 45 *Suppl S*, S5-67.

Patel,S.T., Mills,J.L., Sr., Tynan-Cuisinier,G., Goshima,K.R., Westerland,A., and Hughes,J.D. (2005). The limitations of magnetic resonance angiography in the diagnosis of renal artery stenosis: comparative analysis with conventional arteriography. *J. Vasc. Surg.* 41, 462-468.

Pediconi,F., Fraioli,F., Catalano,C., Napoli,A., Danti,M., Francone,M., Venditti,F., Nardis,P., and Passariello,R. (2003). Gadobenate dimeglumine (Gd-DTPA) vs gadopentetate dimeglumine (Gd-BOPTA) for contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA): improvement in intravascular signal intensity and contrast to noise ratio. *Radiol. Med.* 106, 87-93.

Pesaresi,I. and Cosottini,M. (2010). MR Angiography Contrast Agents. In *MR Angiography of the Body*, E.Neri, M.Cosottini, and D.Caramella, eds. Springer), pp. 7-16.

Pintaske,J., Martirosian,P., Graf,H., Erb,G., Lodemann,K.P., Claussen,C.D., and Schick,F. (2006). Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol.* 41, 213-221.

Prince,M.R., Chabra,S.G., Watts,R., Chen,C.Z., Winchester,P.A., Khilnani,N.M., Trost,D., Bush,H.A., Kent,K.C., and Wang,Y. (2002). Contrast material travel times in patients undergoing peripheral MR angiography. *Radiology* 224, 55-61.

Prokop,M., Schneider,G., Vanzulli,A., Goyen,M., Ruehm,S.G., Douek,P., Dapra,M., Pirovano,G., Kirchin,M.A., and Spinazzi,A. (2005). Contrast-enhanced MR Angiography of the renal arteries: blinded multicenter crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 234, 399-408.

Radeleff,B., Schneider,B., Stegen,P., and Kauffmann,G.W. (2006). Magnetresonanztomographie. In *Radiologie*, Kauffmann G., E.Moser, and R.Sauer, eds. Urban und Fischer), pp. 115-126.

Rohrer,M., Bauer,H., Mintonovitch,J., Requardt,M., and Weinmann,H.J. (2005). Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 40, 715-724.

Ruehm,S.G., Hany,T.F., Pfammatter,T., Schneider,E., Ladd,M., and Debatin,J.F. (2000). Pelvic and lower extremity arterial imaging: diagnostic performance of three-dimensional contrast-enhanced MR angiography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 174, 1127-1135.

Rutherford,R.B., Baker,J.D., Ernst,C., Johnston,K.W., Porter,J.M., Ahn,S., and Jones,D.N. (1997). Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J. Vasc. Surg.* 26, 517-538.

Schneider,G., Ballarati,C., Grazioli,L., Manfredi,R., Thurnher,S., Kroencke,T.J., Taupitz,M., Merlino,B., Bonomo,L., Shen,N., Pirovano,G., Kirchin,M.A., and Spinazzi,A. (2007). Gadobenate dimeglumine-enhanced MR angiography: Diagnostic performance of four doses for detection and grading of carotid, renal, and aorto-iliac stenoses compared to digital subtraction angiography. *J. Magn Reson. Imaging* 26, 1020-1032.

Schoenberg,S.O., Essig,M., Hallscheidt,P., Sharafuddin,M.J., Stolpen,A.H., Knopp,M.V., and Yuh,W.T. (2002a). Multiphase magnetic resonance angiography of the abdominal and pelvic arteries: results of a bicenter multireader analysis. *Invest Radiol.* 37, 20-28.

Schoenberg,S.O., Knopp,M.V., Londy,F., Krishnan,S., Zuna,I., Lang,N., Essig,M., Hawighorst,H., Maki,J.H., Stafford-Johnson,D., Kallinowski,F., Chenevert,T.L., and Prince,M.R. (2002b). Morphologic and functional magnetic resonance imaging of renal artery stenosis: a multireader tricenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* *13*, 158-169.

Schoenberg,S.O., Rieger,J., Weber,C.H., Michaely,H.J., Wiggershauser,T., Ittrich,C., Dietrich,O., and Reiser,M.F. (2005). High-spatial-resolution MR angiography of renal arteries with integrated parallel acquisitions: comparison with digital subtraction angiography and US. *Radiology* *235*, 687-698.

Seeger,A., Kramer,U., Fenchel,M., Grimm,F., Bretschneider,C., Doring,J., Klumpp,B., Tepe,G., Rittig,K., Seidensticker,P.R., Claussen,C.D., and Miller,S. (2008). Comparison between a linear versus a macrocyclic contrast agent for whole body MR angiography in a clinical routine setting. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* *10*, 63.

Steffens,J.C., Schafer,F.K., Oberscheid,B., Link,J., Jahnke,T., Heller,M., and Brossmann,J. (2003). Bolus-chasing contrast-enhanced 3D MRA of the lower extremity. Comparison with intraarterial DSA. *Acta Radiol.* *44*, 185-192.

Sun,Z. (2006). Diagnostic accuracy of multislice CT angiography in peripheral arterial disease. *J. Vasc. Interv. Radiol.* *17*, 1915-1921.

Szucs-Farkas,Z., Froehlich,J.M., Ulrich,M., Wuersten,H.U., Guignard,D., Wyss,S., and Braunschweig,M. (2008). 1.0-M gadobutrol versus 0.5-M gadoterate for peripheral magnetic resonance angiography: a prospective randomized controlled clinical trial. *J. Magn Reson. Imaging* *27*, 1399-1405.

Thomsen,H.S. and Marckmann,P. (2008). Extracellular Gd-CA: differences in prevalence of NSF. *Eur. J. Radiol.* *66*, 180-183.

Tombach,B., Benner,T., Reimer,P., Schuierer,G., Fallenberg,E.M., Geens,V., Wels,T., and Sorensen,A.G. (2003). Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 versus 1.0 mol/L gadobutrol. *Radiology* *226*, 880-888.

Tombach,B. and Heindel,W. (2002). Value of 1.0- M gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol. *Eur. Radiol.* *12*, 1550-1556.

Ubbink,D.T. and Vermeulen,H. (2005). Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004001.

Vanzulli,A. (2010). Flow-Based MRA. In *MR Angiography of the body-Technique and applications*, E.Neri, M.Cosottini, and D.Caramella, eds. Springer), p. 4.

Vasbinder,G.B., Nelemans,P.J., Kessels,A.G., Kroon,A.A., Maki,J.H., Leiner,T., Beek,F.J., Korst,M.B., Flobbe,K., de Haan,M.W., van Zwam,W.H., Postma,C.T., Hunink,M.G., de Leeuw,P.W., and van Engelshoven,J.M. (2004). Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann. Intern. Med.* *141*, 674-682.

Vogt,F.M., Ajaj,W., Hunold,P., Herborn,C.U., Quick,H.H., Debatin,J.F., and Ruehm,S.G. (2004). Venous compression at high-spatial-resolution three-dimensional MR angiography of peripheral arteries. *Radiology* *233*, 913-920.

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

von Tengg-Kobligk,H., Floemer,F., and Knopp,M.V. (2003). [Multiphasic MR angiography as an intra-individual comparison between the contrast agents Gd-DTPA, Gd-BOPTA, and Gd-BT-DO3A]. *Radiologe* *43*, 171-178.

Westenberg,J.J., van der Geest,R.J., Wasser,M.N., van der Linden,E.L., van,W.T., van Assen,H.C., de,R.A., Vanderschoot,J., and Reiber,J.H. (2000). Vessel diameter measurements in gadolinium contrast-enhanced three-dimensional MRA of peripheral arteries. *Magn Reson. Imaging* *18*, 13-22.

Wikstrom,J., Wasser,M.N., Pattynama,P.M., Bonomo,L., Hamm,B., Del,M.A., Knopp,M.V., Marchal,G., Barentsz,J.O., Oudkerk,M., Hentrich,H.R., Dapra,M., Kirchin,M.A., Shen,N., Spinazzi,A., and Ahlstrom,H. (2003). Gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance angiography of the pelvic arteries. *Invest Radiol.* 38, 504-515.

Winterer,J.T., Schaefer,O., Uhrmeister,P., Zimmermann-Paul,G., Lehnhardt,S., Althoefer,C., and Laubenberger,J. (2002). Contrast enhanced MR angiography in the assessment of relevant stenoses in occlusive disease of the pelvic and lower limb arteries: diagnostic value of a two-step examination protocol in comparison to conventional DSA. *Eur. J. Radiol.* 41, 153-160.

Wytenbach,R., Gianella,S., Alerci,M., Bragheti,A., Cozzi,L., and Gallino,A. (2003). Prospective blinded evaluation of Gd-. *Radiology* 227, 261-269.

Zhang,H., Maki,J.H., and Prince,M.R. (2007). 3D contrast-enhanced MR angiography. *J. Magn Reson. Imaging* 25, 13-25.

7. Anhang

7.1 Liste der verwendeten Abkürzungen

| | |
|------------|--|
| 2D | Zweidimensional |
| 3D | Dreidimensional |
| 3D-TOF MRA | 3D-Time-of-Flight MR-Angiographie, magnetresonanzangiographische Nativtechnik |
| A | Arteria, Arterie |
| ABI | Ankle brachial index, Knöchel-Arm-Index |
| ANV | Akutes Nierenversagen |
| AVK | Arterielle Verschlusskrankheit |
| CE MRA | Contrast-enhanced MRA, kontrastverstärkte MRA |
| CIN | Contrast Induced Nephropathy, Kontrastmittel induzierte Nephropathie |
| CLI | Chronic critical limb ischemia, Chronische kritische Extremitätenischämie |
| CNR | Contrast-to-Noise Ratio, Kontrast zu Rausch Verhältnis |
| CTA | Computertomographie-Angiographie |
| DUS | Duplexultraschall |
| DSA | Digitale Subtraktionsangiographie |
| FLASH | Fast Low Ankle Shot, T1-gewichtete 3-D- Gradientenechosequenz |
| FOV | Field-of-View |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GRAPPA | Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions Rechenverfahren bei der parallelen Bildgebung |
| HWZ | Halbwertszeit |
| KG | Körpergewicht |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KM | Kontrastmittel |
| KS | Kinetische Stabilitätskonstante |
| MIP | Maximum-Intensity-Projection, Maximum-Intensity-Projektion |

| | |
|-------|---|
| MPR | Multiplanare Rekonstruktion |
| MRA | Magnet Resonanz Angiographie |
| MRT | Magnet Resonanz Tomographie |
| MSCTA | Multi-slice-Computertomographie-Angiographie |
| NSF | Nephrogene Systemische Fibrose |
| pAVK | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PAT | Parallel aquisition technique, parallele Bildgebungstechnik |
| PTA | Perkutane Transluminale Angioplastie |
| RF | Radiofrequenz |
| ROI | Region-of-Interest |
| SI | Signalintensität |
| SD | Standardabweichung |
| SNR | Signal-to-Noise Ratio, Signal zu Rausch Verhältnis |
| TA | Time of Acquisition, Bildaufnahmezeit |
| TE | Time of Echo, Echozeit |
| TEP | Totalendoprothese |
| TR | Time of Repetition, Repetitionszeit |
| TSC | Thermodynamic Stability Constant, Thermodynamische Stabilitätskonstante |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tab. 1: Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine..... | 1 |
| Tab. 2: Eigenschaften zugelassener gadoliniumhaltiger Kontrastmittel..... | 11 |
| Tab. 3: Untersuchungsparameter bei der CE-MRA..... | 21 |
| Tab. 4: Untersuchungskriterien der einzelnen Gefäßsegmente..... | 25 |
| Tab. 5: Tabellarischer Aufbau der Gesamtdaten der qualitativen Bildanalyse..... | 26 |
| Tab. 6: Berechnung von SNR und CNR..... | 26 |
| Tab. 7: Tabellarischer Aufbau der Gesamtdaten der quantitativen Bildanalyse..... | 26 |
| Tab. 8: Alter und Geschlecht in den Kontrastmittelgruppen..... | 28 |
| Tab. 9: Klinische pAVK-Stadien in den Kontrastmittelgruppen..... | 29 |
| Tab.10: Untersuchte Gefäßsegmente hinsichtlich des Stenosegrades..... | 30 |
| Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeiten signifikanter und nicht-signifikanter Stenosen..... | 32 |
| Tab. 12: Untersuchte Gefäßsegmente hinsichtlich der subjektiven Bildqualität..... | 35 |
| Tab. 13: Absolute und relative Häufigkeiten arterieller Gefäßsegmente mit nicht-diagnostischer Bildqualität | 37 |
| Tab. 14: Absolute und relative Häufigkeiten arterieller Gefäßsegmente mit venöser Überlagerung im Unterschenkelbereich..... | 41 |
| Tab. 15: Mittelwerte der Signalintensität mit 95% - KI und p-Wert..... | 44 |
| Tab. 16: Mittelwerte der SNR mit 95% - KI und p-Wert..... | 45 |
| Tab. 17: Mittelwerte der CNR mit 95% - KI und p-Wert..... | 46 |

7.3 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Durchschnittliche diagnostische Genauigkeit der bildgebenden Verfahren für die Detektion von > 50%igen arteriellen Stenosen und Verschlüssen im Vergleich zur DSA..... | 4 |
| Abb. 2: Strukturformel von Gadobutrol..... | 12 |
| Abb. 3: Strukturformel von Gadobenat- Dimeglumin..... | 13 |
| Abb. 4: Histologisch gesicherte Fälle von NSF nach der Exposition gegenüber gadoliniumhaltigen Kontrastmittel bis Februar 2008..... | 16 |
| Abb. 5: Skizzenhafte Darstellung der Einteilung der arteriellen Gefäßsegmente in den drei Gefäßetagen (FOVs)..... | 23 |
| Abb. 6: Nicht beurteilbare Gefäßsegmente bei Untersucher 1..... | 31 |
| Abb. 7: Nicht beurteilbare Gefäßsegmente bei Untersucher 2..... | 32 |
| Abb. 8: Relative Häufigkeit von signifikanten Stenosen pro Gefäßsegment..... | 33 |
| Abb. 9: Relative Häufigkeit von nicht-signifikanten Stenosen pro Gefäßsegment..... | 34 |
| Abb. 10: Relative Häufigkeiten der Bildqualitäten pro Gefäßetage (FOV)..... | 36 |
| Abb. 11: Boxplotdiagramme für die Grade der subjektiven Bildqualität..... | 38 |
| Abb. 12: Relative Häufigkeiten der venös überlagerten Gefäßsegmente im Bereich des Ober- und Unterschenkels..... | 40 |
| Abb. 13: Boxplotdiagramm für die venöse Überlagerung im Bereich des Unterschenkels..... | 42 |
| Abb. 14: Graphische Darstellung der mittleren Signalintensität (SI) für die einzelnen Gefäßsegmente..... | 44 |
| Abb. 15: Graphische Darstellung der mittleren SNR der einzelnen Gefäßsegmente..... | 45 |
| Abb. 15: Graphische Darstellung der mittleren SNR der einzelnen Gefäßsegmente..... | 46 |

7.4 Danksagung

An dieser Stelle danke ich

Herrn Prof. Dr. Dr. Johannes Heverhagen für die Bereitstellung des Themas, die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Arbeit, die Beurteilung der MRAs, die Beratung und Hilfe bei statistischen Fragen und die hilfreiche Korrektur der Arbeit.

Herrn Dr. Jens Figiel für die Beurteilung der MRAs als zweiter Untersucher.

Frau Ulrike Schwarz für die gute Zusammenarbeit in methodischen Fragen.

Frau Eva Achenbach für die zeichnerische Hilfe bei Abbildungen.

7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Prof Dr. Baum, Prof. Dr. Basler, Prof. Dr. Bien, Prof. Dr. Barth, Prof. Dr. Cetin, Prof. Dr. Gerdes, PD Dr. Kalinowski, Prof. Dr. Klose, PD Dr. Köhler, Prof. Dr. Koolmann, Prof. Dr. Lill, Prof. Dr. Lohoff, Prof. Dr. Maier, Prof. Dr. Maisch, Prof. Dr. Mandrek, Prof. Dr. Moll, Prof. Dr. Mueller, Prof. Dr. Neubauer, Prof. Dr. Remschmidt, Prof. Dr. Renz, Prof. Dr. Röper, Prof. Dr. Röhm, Prof. Dr. Rothmund, Prof. Dr. Vogelmeier, Prof. Dr. Wennemuth, Prof. Dr. Westermann, Prof. Dr. Wulf.