Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. Gerhard Adam

Gadolinium - DTPA als Kontrastmittel in der diagnostischen und interventionellen Angiographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

des Fachbereiches Medizin
der Universität Hamburg

vorgelegt von Gutsch, Angelika
geb. am 31.07.1983
in Hoyerswerda

2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 14.07.2009
Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Krupski-Berdien

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. G. Adam
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. U. Grzyska

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Material und Methodik 3

2.1. Kontrastmittel 3

2.1.1. Gadovist® 3

2.1.2. Magnevist® 4

2.2. Patienten 6

2.2.1. Einschlusskriterien 6

2.2.2. Ausschlusskriterien 6

2.2.3. Patientendaten 6

2.2.4. Erhebung der Patientendaten 9

2.3. Röntgenanlagen 9

2.3.1. Verwendete Röntgenanlagen 9

2.3.2. Prinzipielle Funktionsweise 9

2.4. Methodik 11

2.4.1. Einteilung in Gruppen 11

2.4.2. Zuordnung von Kriterien zu den verschiedenen Gruppen 12

2.4.3. Aufstellung einer 5-Punkte-Skala und Zuordnung einer Maximalpunktzahl zu den verschiedenen Gruppen 12

2.4.4. Beispiele 13

2.4.5. CT - Dichtemessung 19

2.4.6. Statistische Auswertung 20

2.4.7. Kontrastmittelpreise 21

3. Ergebnisse 23

3.1. Durchgeführte Untersuchungen bzw. Interventionen, Gruppenverteilung, verwendete Kontrastmittel und -mengen 23

3.2. Ergebnisse der Gutachter und statistische Auswertung 25

3.3. Dichte verschiedener jod- und gadoliniumhaltiger Kontrastmittel sowie von NaCl 35

3.4. Preisvergleich 37

4. Diskussion 42

4.1. Eignung von Gadolinium als Kontrastmittel 43

4.2. Geeignete Untersuchungen bzw. Interventionen für die Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der Angiographie 45

4.3. Bildqualität 46

4.4. Verträglichkeit 49

5. Zusammenfassung 51

6. Anhang 52

6.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen 52

6.2. Tabellen 52

6.3. Abbildungsverzeichnis 59

6.4. Tabellenverzeichnis 60

7. Literaturverzeichnis 62

8. Danksagung 68

9. Lebenslauf 69

10. Erklärung 70

1. Einleitung

Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 durch Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) entwickelte sich mit rasantem Tempo eine neue medizinische Disziplin – die Radiologie. Bereits 1896 wurden erste Untersuchungen mit röntgendichtem Kontrastmittel durchgeführt, bis schließlich 1923 die erste Angiographie durch J. Berberich und S. Hirsch am lebenden Menschen stattfindet. Dabei stellen sie die arterielle Versorgung des Daumens dar. Im selben Jahr führten J. A. Sicard und J. Forestier die erste Brachialisangiographie und 1927 Egaz Moniz die erste zerebrale Angiographie durch. 1929 gelang in Lissabon erstmals die Direktpunktion der Aorta mit anschließender Aortographie. Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Angiographie war die erste Katheter-Aortographie 1938 durch T. Ichikawa. 1953 entwickelte S. I. Seldinger die perkutane Kathetertechnik, die auch heute noch der Goldstandard bei den angiographischen Untersuchungen ist. 1964 führten C. Dotter und M. P. Judkins erstmals die perkutane transluminale Angioplastie durch und begründeten damit die interventionelle Radiologie. Mit der Entwicklung der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) durch C. A. Mistretta et al. 1973 und der Ballonkatheter-Dilatationsmethode 1974 gewann die Angiographie zunehmend an Bedeutung [38].
Die ursprünglich für die intravasale Darstellung verwendeten Kontrastmittel waren ausgesprochen toxisch. Dabei handelte es sich um mono- und dijodierte Pyridonderivate. 1952 wurde dann von Mallingford das trijodierte Benzoesäurederivat Diatrizoat eingeführt, welches weitaus weniger toxisch war. Die ersten nichtionischen Kontrastmittel wurden 1969 entwickelt, bei denen durch die organische Bindung des Jodmoleküls an einen Benzolring die Verträglichkeit deutlich erhöht ist [42].

Da die Erkrankungen des Gefäßsystems eine steigende Tendenz zeigen, ist die Weiterentwicklung der Gefäßdiagnostik von großer Wichtigkeit. In den letzten Jahren vollzieht sich ein Wandel von den invasiven zu den nichtinvasien Untersuchungsmethoden. Vor allem die Entwicklung der Magnetresonanz-

angiographie (MRA) und der Computertomographie Angiographie (CTA) haben dazu beigetragen, dass die Indikationen zur Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) deutlich eingeschränkt wurden und die Angiographie ihren Stellenwert in der primären Gefäßdiagnostik zunehmend verliert [17].

Die auch heute noch verwendeten ionischen und nichtionischen jodhaltigen Kontrastmittel können ernste Nebenwirkungen wie z.B. eine allergoide Reaktion oder ein Nierenversagen mit möglicherweise letalem Ausgang nach sich ziehen. Außerdem bestehen auch eine Reihe von Kontraindikationen wie z.B. eine manifeste Hyperthyreose, die das Interesse an der Entwicklung von Alternativen zu diesen Kontrastmitteln geweckt haben [42].
Eine mögliche Alternative stellen gadoliniumbasierte Kontrastmittel dar, die hauptsächlich in der Magnetresonanztomographie und -angiographie verwendet werden. Für den Einsatz in der Angiographie ist es nicht zugelassen und die Einsetzbarkeit wurde in der wissenschaftlichen Literatur auch nur in Einzelfällen beschrieben. Erley et al. fanden heraus, dass gadoliniumhaltige Kontrastmittel gegenüber jodhaltigen bei 21 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei einer Kontrastmittelkonzentration von 0,57 ± 16 mmol/kg Körpergewicht keinen Vorteil im Bezug auf die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate aufweisen [9]. Kalinowski et al. zeigten 2002, dass in 10 Schweinen einmolare Gadobutrollösung die gleiche diagnostische Genauigkeit aufweist wie 300 mg/ml jodhaltiges Kontrastmittel [20].
Daten aus systematischen Untersuchungen an Menschen zur Qualität in größeren Kollektiven liegen bis dato nicht vor.

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob Gadolinium (Gadovist® und Magnevist®) einen schlechteren bzw. geringeren Kontrast erzeugt als die üblicherweise verwendeten jodhaltigen Kontrastmittel, sodass die Aufnahmen in ihrer Qualität nur eingeschränkt auswertbar sind. Dazu wurden die Aufnahmen von 72 Patienten, die mit Gadolinium-DTPA im Off-Label-Use angiographiert wurden, hinsichtlich ihrer Qualität von zwei unabhängigen Gutachtern retrospektiv ausgewertet und statistisch analysiert.

2. Material und Methodik

2.1. Kontrastmittel

Gadolinium (Gd) gehört zu der Gruppe der „Seltenen Erden“. Johan Gadolin entdeckte 1794 das Mineral Gadolinit, aus dem 1886 erstmals Gadoliniumoxid hergestellt werden konnte. Aufgrund seiner 7 ungepaarten Elektronen hat es einen sehr starken paramagnetischen Effekt. In freier ionischer Form bildet Gadolinium in wässriger Lösung unlösliche Hydroxide bzw. Phospate, die sich dem retikuloendothelialen Gewebe anlagern, und wirkt deshalb toxisch auf den menschlichen Körper. In Verbindung mit bestimmten Liganden wie EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) oder DTPA (Diethylentriaminopentaessigsäure) entstehen stabile Komplexe, die wasserlöslich und hydrophil sind. DTPA besetzt 8 Koordinationsstellen des Gadoliniumions, wodurch dieses fest gebunden wird und somit für die Verwendung als Kontrastmittel geeignet ist [40].

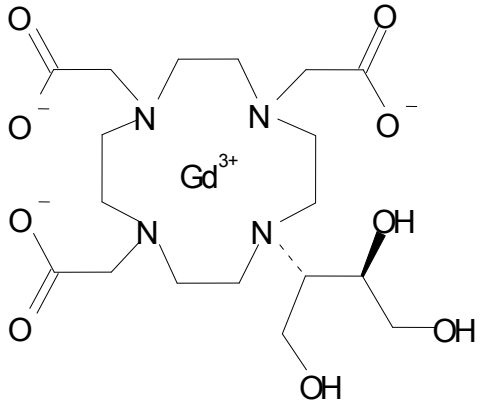
Die zulässige Gesamtdosis für Gd-DTPA beträgt 0,3 mmol/kg KG, abhängig von der Indikationsstellung.

In dieser Studie wurden Gadovist® und Magnevist® von der Bayer Schering Pharma AG als gadoliniumhaltige Kontrastmittel verwendet.

2.1.1. Gadovist®

Das nicht-ionische Kontrastmittel Gadovist® enthält in 1 ml Injektionslösung als arzneiwirksamen Bestandteil 604,72 mg Gadobutrol (Komplex aus Gadolinium und Dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecantriessigsäure) entsprechend 1,0 mmol/ml. Die Osmolalität beträgt bei 37 °C 1603 mOsm/kg H_20.
Gadobutrol verteilt sich nach intravenöser Injektion ausschließlich im Extrazellulärraum und überschreitet nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die beim Menschen gemessene Pharmakokinetik war proportional der verabreichten

Dosis. Innerhalb der ersten 2 Stunden nach Verabreichung werden mehr als 50 %, innerhalb 12 Stunden mehr als 90 % ausgeschieden. Die renale Clearance von Gadobutrol beträgt bei Gesunden 1,1 bis 1,7 ml/min*kg und ist somit vergleichbar mit der von Inulin.



Racemate

Abbildung 1: Strukturformel von Gadovist®

Unter Verwendung von Gadovist® können gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Kälte- oder Wärmegefühle und gastrointestinale Symptome auftreten. In seltenen Fällen kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Schock kommen. Wie bei allen anderen Kontrastmitteln können verzögerte allergoide Reaktionen bis zu mehreren Tagen später nicht ausgeschlossen werden.
Hauptsächlich wird Gadovist® zur Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie sowie bei der Mangnetresonanzangiographie eingesetzt [10].

2.1.2. Magnevist®

Magnevist® enthält als Wirkstoff in 1 ml Injektionslösung 469 mg Gadopentetsäure, Dimegluminsalz, entsprechend 0,5 mol/l. Weitere Bestandteile sind Meglumin, Megluminpentetat und Wasser. Die Osmolalität bei 37 °C beträgt 1,96 osm/kg H_20.

Die Verbindung verteilt sich nach intravenöser Applikation schnell im Extrazellulärraum und wird durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Sie penetriert und passiert weder eine intakte Blut-Hirn- noch die Blut-Testis-Schranke.

Die Pharmakokinetik ist beim Menschen dosisunabhängig. Innerhalb von 6 Stunden nach Injektion werden im Durchschnitt 83 %, innerhalb von 24 Stunden 91 % der verabreichten Dosis ausgeschieden. Die renale Clearance von Gadopentetsäure, Dimegluminsalz beträgt, bezogen auf 1,73 m^2, rund 120 ml/min und ist damit der von Inulin vergleichbar. Auch bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt die Ausscheidung von Gadopentetsäure, Dimegluminsalz über die Niere vollständig. Die Retentionszeit im Organismus ist dann verlängert. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit auf bis zu 30 Stunden verlängert.

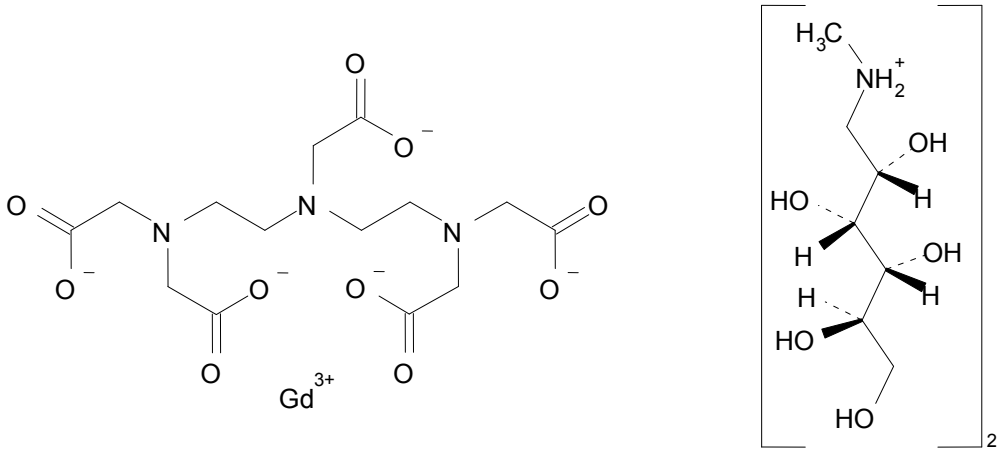


Abbildung 2: Strukturformel von Magnevist®

Unter Verwendung von Magnevist® können verschiedene Nebenwirkungen auftreten, u.a. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, sowie Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Kälte- oder Wärmegefühle und Krampfanfälle.

Hauptsächlich wird es zur Kontrastverstärkung in der Magnetresonanztomographie eingesetzt [11].

2.2. Patienten

Von Juli 2001 bis Dezember 2005 wurden am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf insgesamt bei 89 Patienten Angiographien mit gadoliniumbasierten Kontrastmitteln durchgeführt. Davon wurden 7 bis zur Freigabe von Gadovist® im Jahre 2002 mit Magnevist® und ab Februar 2002 82 Patienten mit Gadovist® angiographiert.

2.2.1. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Untersuchungen bzw. Interventionen die mit Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel durchgeführt wurden.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein weiteres jodhaltiges Kontrastmittel (Imeron®, Ultravist® oder Solutrast®) verwendet wurde (12 Angiographien). In den Untersuchungsberichten dieser 12 Angiographien konnte nur in einem der Vermerk gefunden werden, dass zusätzlich jodhaltiges Kontrastmittel wegen eines zu schlechten Kontrastes benötigt wurde.
Außerdem wurden diejenigen ausgeschlossen, die aufgrund fehlender Bilder nicht beurteilt werden konnten (5 Angiographien). Somit konnten 72 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wovon 66 mit Gadovist® und 6 mit Magnevist® angiographiert wurden.

2.2.3. Patientendaten

Unter den in die Studien eingeschlossenen Patienten fanden sich 24 Frauen und 48 Männer. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 ± 15 Jahre.

Für Gadovist® betrug die mittlere Kontrastmittelmenge pro Patient 52,7 ± 27,8 ml, für Magnevist® 50,3 ± 46,5 ml. Für Gadovist® und Magnevist® zusammen betrug die mittlere Kontrastmittelmenge pro Patient 52,0 ± 32,5 ml.

Merkmal	
Geschlecht [m/w]	48/24
Alter [Jahre]	62 ± 15
Gadovist® [ml]	52,7 ± 27,8
Magnevist® [ml]	50,3 ± 46,5
Kontrastmittel gesamt [ml]	52,0 ± 32,5

Tabelle 1: Patientendaten im Überblick

Folgende Untersuchungen bzw. Interventionen wurden von Juli 2001 bis Dezember 2005 durchgeführt:

Untersuchung	**Anzahl**	**Davon ausgewertet**
Becken-Bein-Angiographie	28	23
Schulter-Arm-Angiographie	1	1
Nieren-DSA	13	8
Cavographie	4	4
Aortographie	6	6
Armphlebographie	10	9
Truncographie	5	4
Mesenterikographie	9	6
Hepatikographie	3	3
Portdarstellung	2	2
Shunt-Darstellung	1	1
Kontrollangiographie	3	3
Gesamt	85	70

Tabelle 2: Durchgeführte Untersuchungen

Bei einigen Patienten wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt.

Intervention	Anzahl	Davon ausgewertet
Stentimplantation	13	10
Tumorembolisation	6	2
Cavafilterexplantation	1	1
Aspirationsthrombektomie	1	1
TIPS	3	3
PTC	6	4
Gesamt	30	21

Tabelle 3: Durchgeführte Interventionen

Bei einigen Patienten wurden mehrere Interventionen durchgeführt. Eine Kombination von Untersuchung und Intervention war ebenfalls möglich. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 91 ausgewerteten Untersuchungen bzw. Interventionen.

Bei der Mehrzahl der Patienten fand sich eine Kontraindikation für die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel für die Angiographie, welche in Tabelle 4 zusammengestellt sind.

Kontraindikation für jodhaltiges Kontrastmittel	Anzahl
Kontrastmittelallergie	16
Andere Allergien	1
Niereninsuffizienz (Kreatinin > 0,9 mg/dl ♀/ 1,1 mg/dl ♂)	35
Zustand nach Nierentransplantation	5
Hyperthyreose	8
Keine Kontraindikation	15
Gesamt	80

Tabelle 4: Kontraindikationen

Einige Patienten hatten mehrere Kontraindikationen.

Bei keinem der Patienten traten während der Untersuchung bzw. Intervention kontrastmittelbedingte Nebenwirkungen auf.

2.2.4. Erhebung der Patientendaten

Die verschiedenen Patientendaten Alter, Geschlecht, Kontraindikationen, Untersuchung / Intervention, Kontrastmittel und -menge wurden mittels der im RIS (Radiologie-Informations-System) gespeicherten Berichte der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKE ermittelt. Die Angiographieaufnahmen entstammen dem Archiv des Universitätsklinikums.

2.3. Röntgenanlagen

2.3.1. Verwendete Röntgenanlagen

Die Bilder wurden je nach Untersuchungsraum entweder an einer Philips Integris ALLURA Monoplane- oder einer Siemens Multistar T.O.P.-Angiographieanlage aufgenommen. Die Untersuchungsmatrix (Ortsauflösung) betrug einheitlich 1.024 x 1.024 Bildpunkte. Zur Auswertung kamen ausschließlich Bilder, die in DSA-Technik akquiriert worden sind.

2.3.2. Prinzipielle Funktionsweise

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist ein spezielles Verfahren der digitalen Radiographie.
Die von der Röhre erzeugte Strahlung wird hinter dem Patienten vom Bildverstärker empfangen und in sichtbares Licht umgewandelt. Das so entstandene Bild wird von einer Fernsehkamera aufgezeichnet und in elektrische Signale umgewandelt. Diese werden anschließend im Analog-Digital-Konverter digitalisiert und logarithmiert. Die logarithmierten Signale werden digital gespeichert. Im Prozessor erfolgt die Subtraktion. Die von der Bildverstärker-Fernsehkette ankommenden Bilder mit kontrastierten Gefäßen werden in Echtzeit vom Maskenbild, welches sich in einem der Speicher befindet, subtrahiert. Das Maskenbild ist eine Nativaufnahme. Durch die

Subtraktion wird somit das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis verbessert. Vom Digital-Analog-Konverter wird das digitale Subtraktionsbild analogisiert und so auf einem Fernsehmonitor sichtbar gemacht. Die Bildarchivierung für die spätere Nachbearbeitung und Dokumentation erfolgt digital oder analog. Anschließend können die archivierten Bilder erneut einer Subtraktion mit einer eventuell besser passenden Maske unterzogen werden. Die DSA-Anlage wird bei allen Schritten vom Prozessor gesteuert [14].

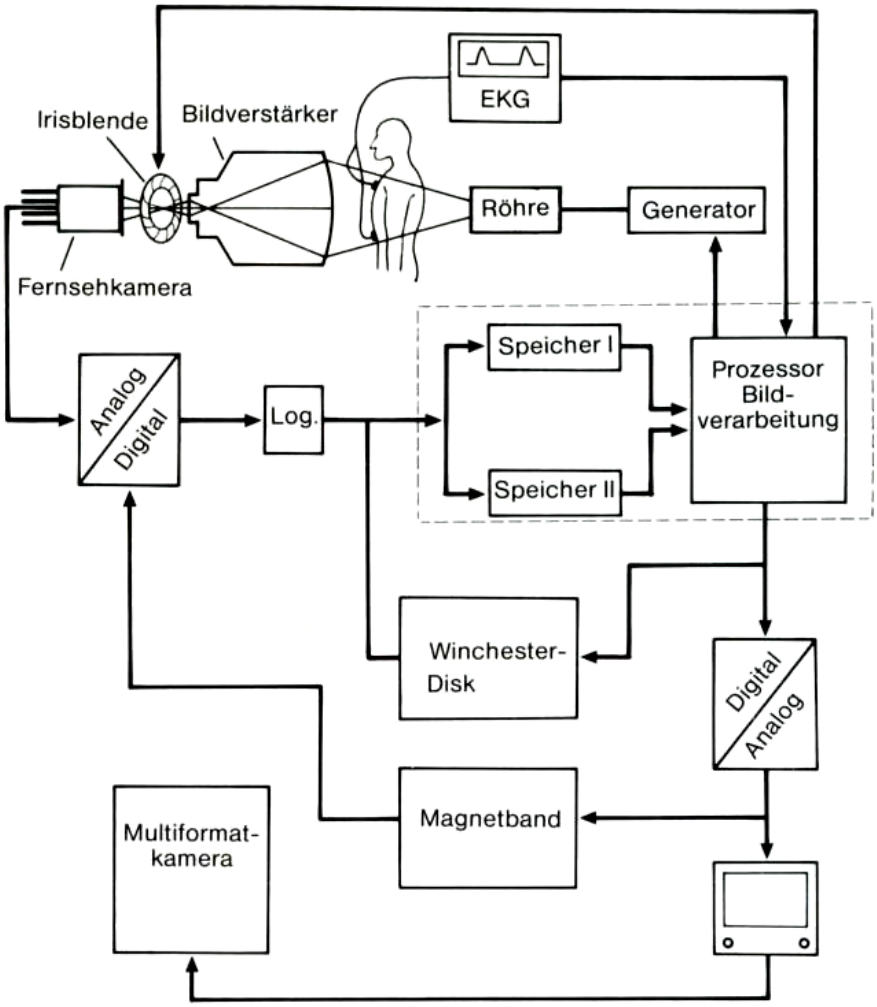


Abbildung 3: Vereinfachtes Schaltschema einer Anlage zur Digitalen Subtraktionsangiographie

2.4. Methodik

2.4.1. Einteilung in Gruppen

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden je nach durchgeführter Untersuchung bzw. Intervention und Schwierigkeitsgrad der Untersuchung/Intervention in 7 verschiedene Gruppen eingeteilt, die keine Rangfolge besitzen. Dabei finden sich Untersuchungen bzw. Interventionen mit gleichem oder ähnlichem Schwierigkeitsgrad in der gleichen Gruppe wieder. Tabelle 5 veranschaulicht die Einteilung.

Gruppe	Untersuchung bzw. Intervention
1	Becken-Bein-Angiographie Schulter-Arm-Angiographie
2	Nieren-DSA
3	Stentimplantation Aspirationsthrombektomie Tumorembolisation Cavafilterexplantation
4	TIPS
5	PTC
6	Cavographie Armphlebographie Aortographie Truncographie Mesenterikographie Hepatikographie
7	Kontrollangiographie Portdarstellung Shuntdarstellung

Tabelle 5: Einteilung der Untersuchungen / Interventionen in Gruppen

Einige Patienten wurden aufgrund der Durchführung von verschiedenen Untersuchungen bzw. Interventionen in einer Angiographiesitzung in mehrere Gruppen eingeteilt, und die aus den Untersuchungsberichten entnommenen

Gesamtkontrastmittelmengen prozentual auf die einzelnen Gruppen aufgeteilt, da sonst eine statistische Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

2.4.2. Zuordnung von Kriterien zu den verschiedenen Gruppen

Anschließend wurden für die Gruppen 1 bis 7 für die Fragestellung relevante Kriterien aufgestellt, nach denen eine Bewertung der Angiographieaufnahmen möglich ist. Diese sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Gruppe	Kriterien
1	Erkennbarkeit des Hauptgefäßes Erkennbarkeit der relevanten abgehenden Gefäße Erkennbarkeit der Peripherie
2	Erkennbarkeit des Hauptgefäßes Erkennbarkeit des Abganges Erkennbarkeit der Vasa privata Erkennbarkeit des Parenchyms
3	Erkennbarkeit des relevanten Gefäßes Periinterventionelle Darstellung
4	Erkennbarkeit des relevanten Gefäßes Periinterventionelle Darstellung
5	Erkennbarkeit des relevanten Gefäßes Periinterventionelle Darstellung
6	Erkennbarkeit des relevanten Gefäßes Erkennbarkeit relevanter Gefäßstrukturen
7	Erkennbarkeit relevanter Strukturen

Tabelle 6: Zuordnung von Kriterien zu den verschiedenen Gruppen

2.4.3. Aufstellung einer 5-Punkte-Skala und Zuordnung einer Maximalpunktzahl zu den verschiedenen Gruppen

Für jedes einzelne der in Tabelle 6 genannten Kriterien erfolgte die Auswertung anhand einer 5-Punkte-Skala. Dabei bedeuten 0 Punkte = nichts erkennbar; 1 Punkt = schlecht erkennbar; 2 Punkte = mäßig erkennbar; 3 Punkte = gut erkennbar und 4 Punkte = sehr gut erkennbar. Für Gruppen mit mehreren

Kriterien werden die Punkte jeweils aufaddiert. Somit ergibt sich für die einzelnen Gruppen je eine maximal mögliche Punktzahl.
Für Gruppe 2 (Nieren-DSA; siehe Tabelle 5) z. B. gibt es insgesamt 4 verschiedene Kriterien. Daraus folgt: 4 Kriterien x 4 Punkte = 16 Punkte. Tabelle 7 veranschaulicht die Zuordnung der Maximalpunktzahlen zu den Gruppen.

Gruppe	Maximalpunktzahl
1	12
2	16
3	8
4	8
5	8
6	8
7	4

Tabelle 7: Zuordnung der Maximalpunktzahl zu den verschiedenen Gruppen

Die vorliegenden Angiographieaufnahmen wurden mit Hilfe der oben genannten Kriterien und der jeweiligen dazugehörigen Punkteskala von zwei unabhängigen Gutachtern A und B ausgewertet. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der erhaltenen Daten.

2.4.4. Beispiele

Im Folgenden sollen Beispiele für die Erkennbarkeit bestimmter (anatomischer) Strukturen und die mögliche dazugehörige Punktzahl gegeben werden:

Beispiel 1: Mesenterikographie, Gruppe 6

Relevantes Gefäß (A. mesenterica superior) nicht erkennbar

→ 0 Punkte

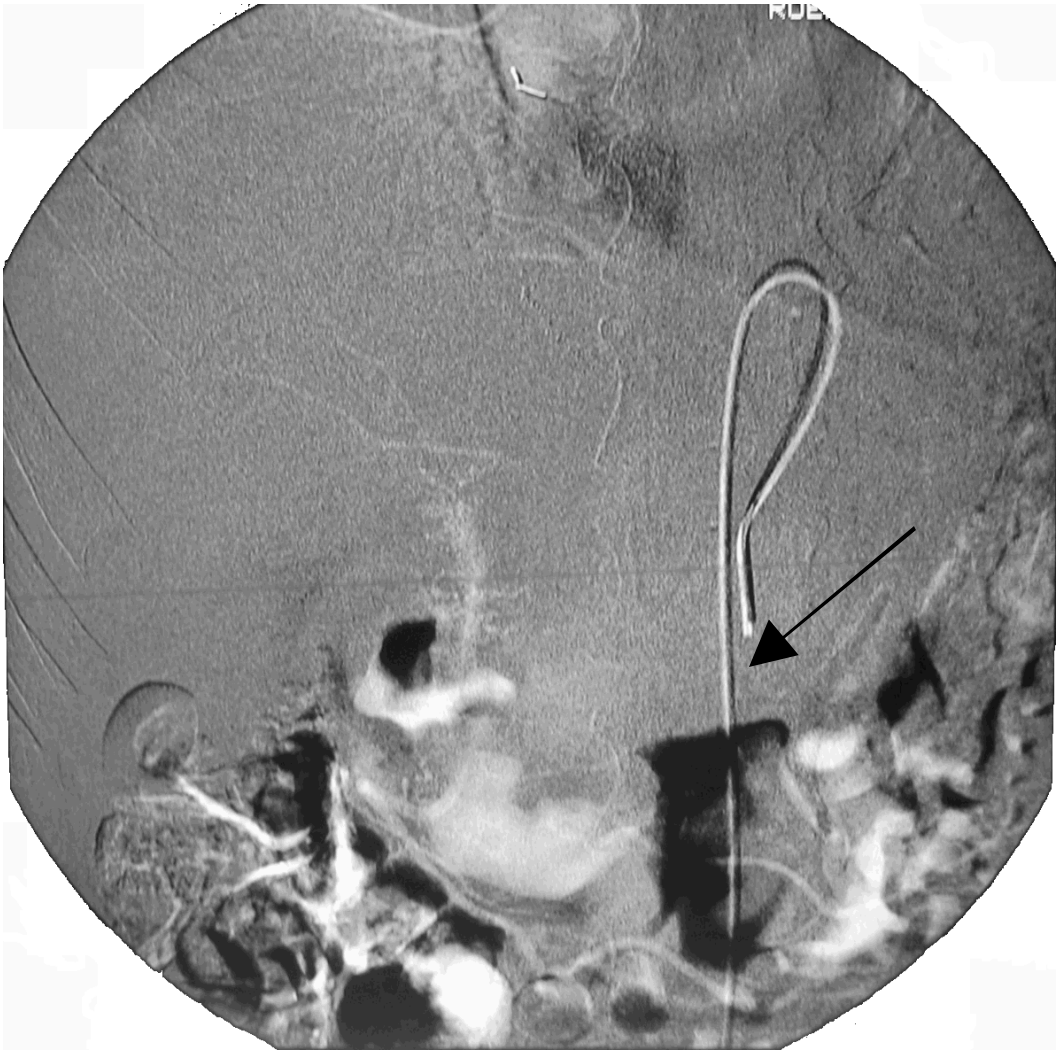


Abbildung 4: Mesenterikographie

Beispiel 2: Armphlebographie, Gruppe 6

Relevantes Gefäß (Vv. Subclaviae) schlecht erkennbar

→ 1 Punkt

Abbildung 5: Armphlebographie

Beispiel 3: Armphlebographie, Gruppe 6

Relevantes Gefäß (Vv. Subclaviae, Vv. brachiocephalicae) mäßig erkennbar

→ 2 Punkte

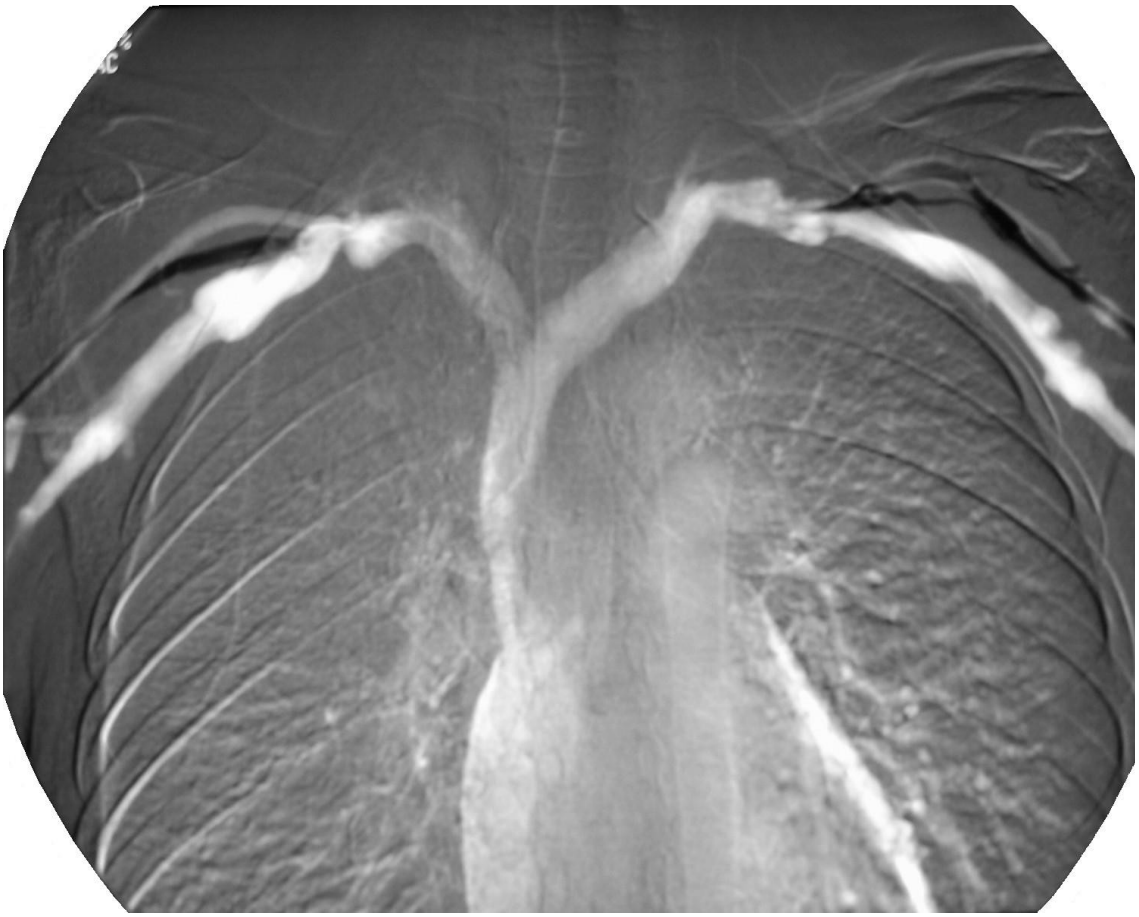


Abbildung 6: Armphlebographie

Beispiel 4: Becken-Bein-Angiographie, Gruppe 1

gute Erkennbarkeit des Hauptgefäßes (Aa. Iliacae) sowie der relevanten abgehenden Gefäße und der Peripherie

→ 3 Punkte

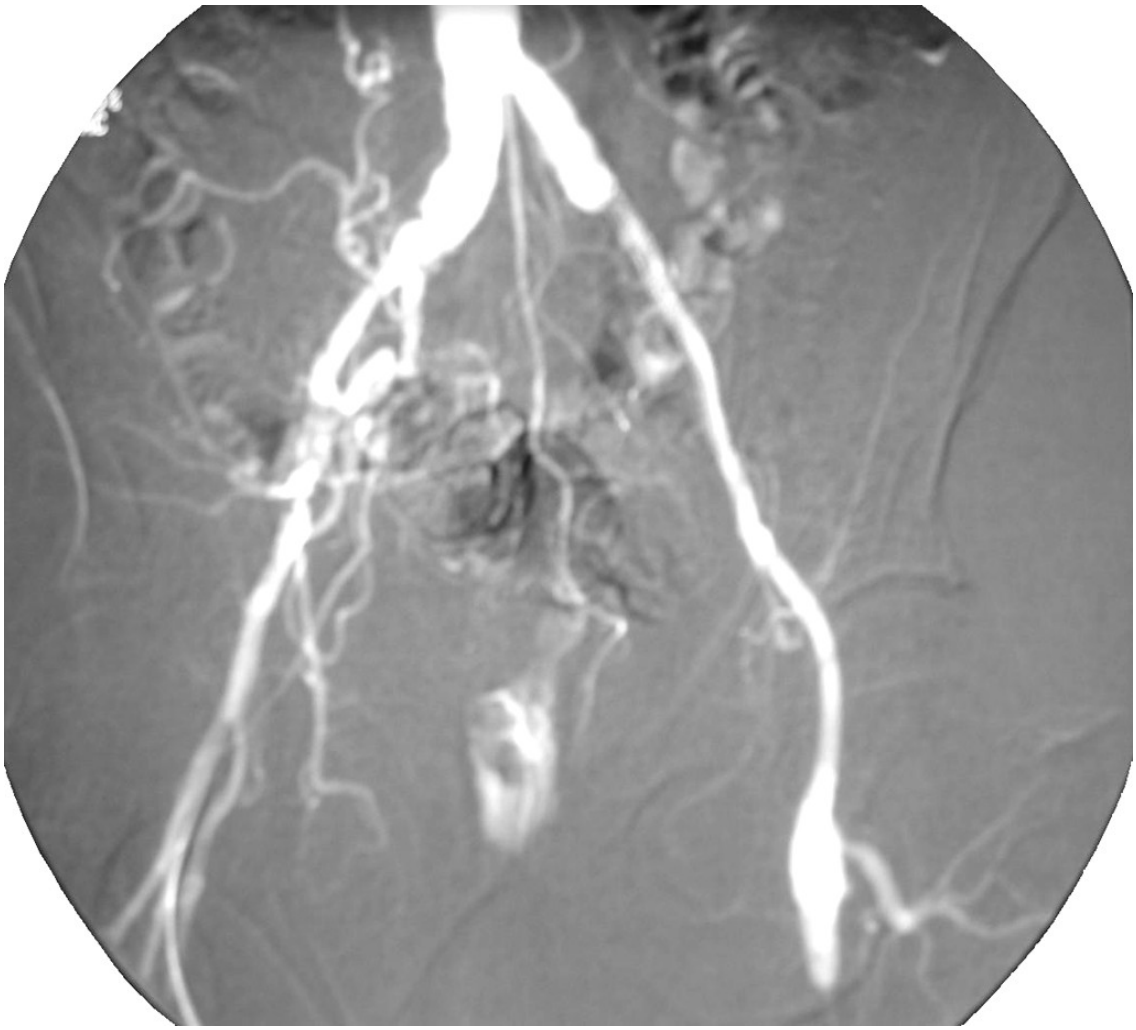


Abbildung 7: Becken-Bein-Angiographie

Beispiel 5: Transplantatnieren-DSA, Gruppe 2
sehr gute Erkennbarkeit des Hauptgefäßes (A. renalis), der Abgänge, der Vasa privata und des Parenchyms
→ 4 Punkte

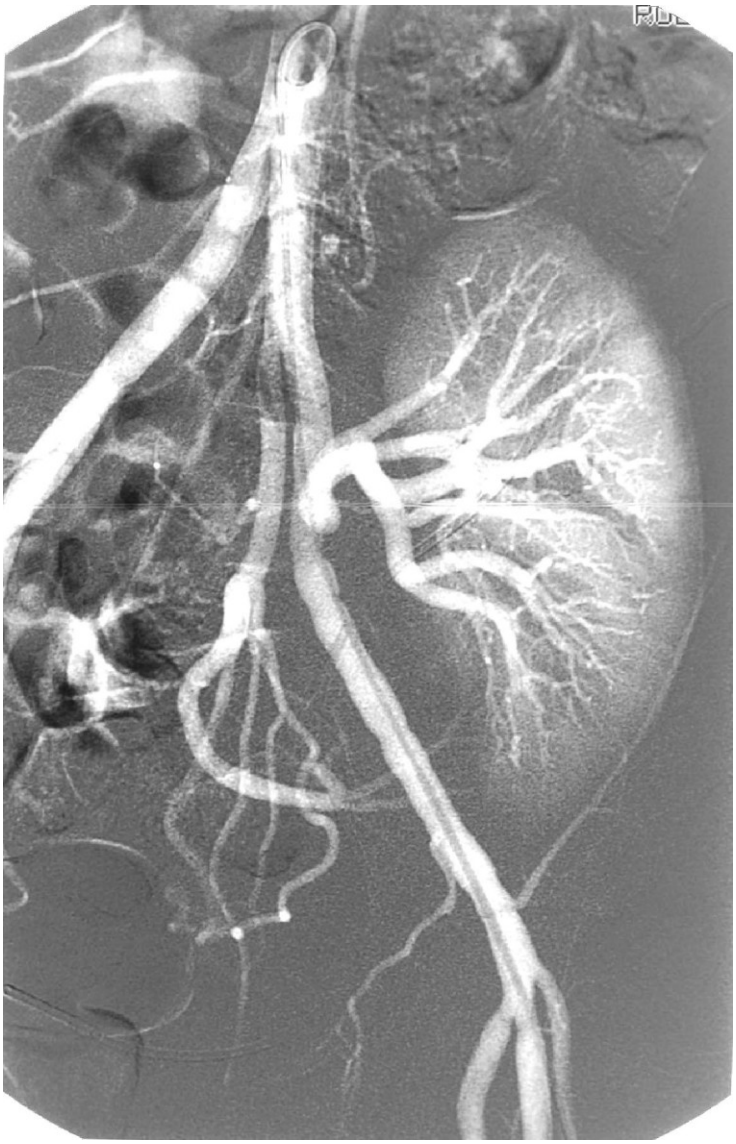


Abbildung 8: Transplantatnieren-DSA

2.4.5. CT - Dichtemessung

Zur Beurteilung des unterschiedlichen Kontrastverhaltens von verschiedenen jod- und gadoliniumhaltigen Lösungen, wurden neun Kontrastmittelfläschchen sowie isotone Natriumchloridlösung hintereinander auf dem Tisch eines Philips 24 Zeilen CTs positioniert (siehe Abbildung 9). Bei 120 kV und 80 mAs wurden die einzelnen Fläschchen gescannt und anschließend je zwei Dichtemessungen durchgeführt. Volumen und arzneilich wirksame Bestandteile der einzelnen Fläschchen sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Fläschchen	Bezeichnung	Volumen und arzneilich wirksame Bestandteile
1	NaCl	100 ml Durchstichflasche; 900 mg NaCl, entsprechend 0,9 %
2	Imeron250®	50 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 510,3 mg Iomeprol
3	Imeron300®	50 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 612,4 mg Iomeprol
4	Magnevist®	100 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 469 mg Dimeglumingadopentetat
5	Magnevist®	20 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 469 mg Dimeglumingadopentetat
6	Gadovist® 1,0 mmol/ml	30 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 604,72 mg Gadobutrol
7	Omniscan® 0,5 mmol/ml	100 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 287 mg Gadodiamid
8	Multihance® 0,5 mmol/ml	15 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 334 mg (0,5 M) Gadobensäure als Dimegluminsalz
9	Teslascan® 0,01 mmol/ml	50 ml Durchstichflasche; 1 ml enthält 7,57 mg Mangafodipir-Trinatrium
10	Primovist® 0,25 mol/l	10 ml Durchstichflasche

Tabelle 8: Volumen und arzneilich wirksame Bestandteile der neun gescannten Kontrastmittelfläschchen und NaCl

Zur Dichtebestimmung wird das arithmetische Mittel der Dichtewerte der einzelnen Volumenelemente eines frei wählbaren Bildbereiches berechnet.
Zwischen den Absorptionswerten der Röntgenstrahlen und der physikalischen Dichte besteht eine annähernd lineare Beziehung. Die Dichtewerte, welche in

Hounsfield-Units (HU) angegeben werden, sind willkürlich festgelegte Relativwerte, wobei Wasser mit 0 HU und Luft mit - 1000 HU Fixpunkte zur Kalibrierung der Hounsfield-Skala darstellen. Die Ausgabe der Werte erfolgte zusammen mit der Standardabweichung

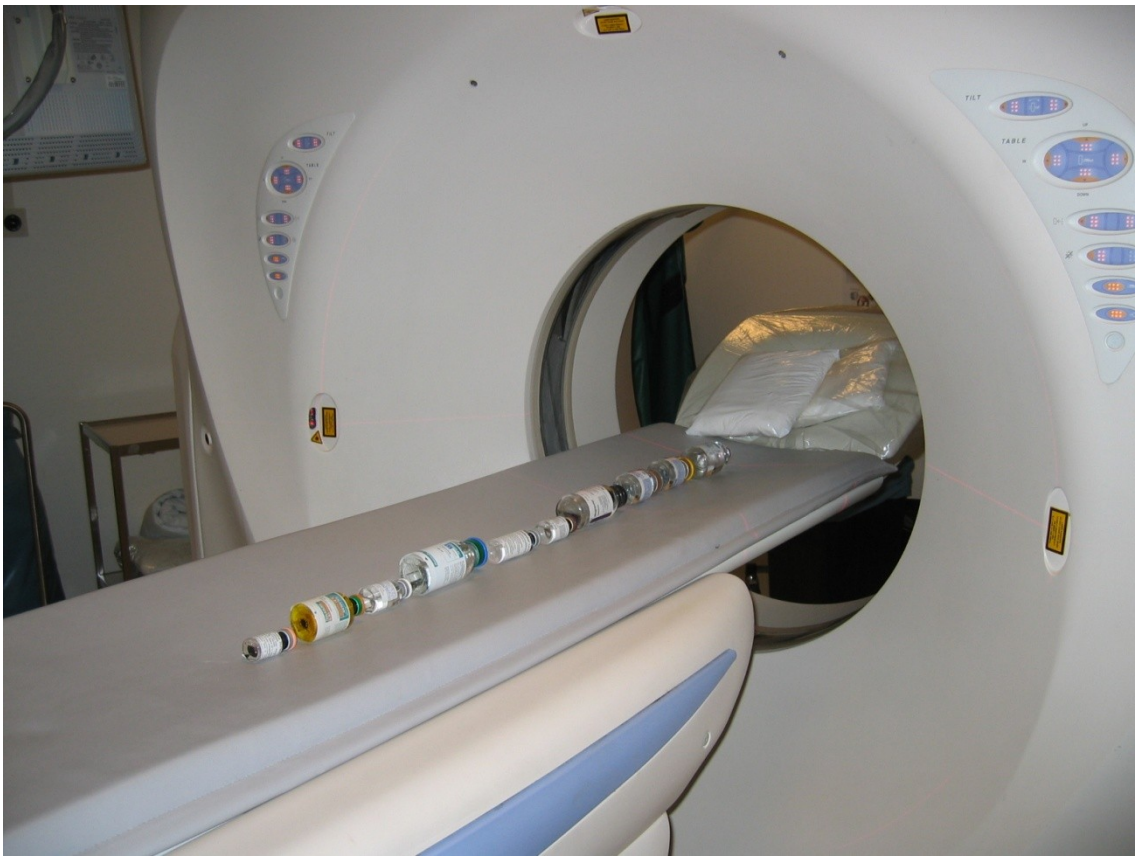


Abbildung 9: CT-Tisch mit verschiedenen Fläschchen

2.4.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gewonnen Daten erfolgte mit SPSS®.
Das Verhältnis von erreichter Punktzahl zu maximal möglicher Punktzahl wurde auf 100 Prozent normiert, um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen zu erreichen. Für die Parameter Alter der Patienten, Kontrastmittelmenge und Prozent der erreichten Punktzahl der beiden Gutachter wurden jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung und das 95 %-Konfidenzintervall bestimmt.
Zur Überprüfung auf Normalverteilung der Prozentränge der Gutachter bieten sich der Chi-Quadrat-Anpassungstest und der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest an, wobei der Kolmogorov-Smirnov-Test im Gegensatz zum

Chi-Quadrat-Test die gesamte Verteilungsfunktion überprüft. Im Falle des Vorliegens normalverteilter Werte schließt sich der F-Test an. Zeigt dieser, dass die Merkmalsergebnisreihen der Prozentränge einer gemeinsamen Grundgesamtheit angehören, kann der T-Test zur Prüfung der Mittelwertgleichheit eingesetzt werden. Andernfalls können nichtparametrische Tests, wie der Spearman-rho Korrelationskoeffizient, angeschlossen werden.
Zur Kontrolle von möglichen Zusammenhängen zwischen den Prozenträngen der beiden Gutachter und den verschiedenen Gruppen wurde jeweils eine univariate Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance, ANOVA) durchgeführt. Voraussetzung für dieses Verfahren ist eine Varianzhomogenität zwischen den einzelnen Faktoren. Zur Prüfung dieser Bedingung kommt der Levene-Test zum Einsatz. Außerdem sollten die Daten möglichst normalverteilt sein.
Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Gutachter A und B wurde der Intraclass Correlation Coeffizient bestimmt.

2.4.7. Kontrastmittelpreise

Nicht zuletzt muss berücksichtigt werden, dass Gadovist® und Magnevist® im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln relativ teuer sind. Um diesen Sachverhalt zu verdeutlichen sollen die anfallenden Kontrastmittelkosten für eine Becken-Bein-Angiographie (Kontrastmittel: Magnevist®, Gadovist®, Imeron 250®, Imeron 300®) sowie für eine MRT-Untersuchung für einen 70 kg schweren Patienten (Kontrastmittel: Magnevist®, Gadovist®, Primovist®, Resovist®, Dotarem®, Endorem®, Teslascan®, Omniscan®, Multihance®, Prohance®) gegenübergestellt werden. Die Preise für Imeron® stammen von der Firma Nycomed Deutschland GmbH, die für Magnevist® und Gadovist® der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf und für Primovist®, Resovist®, Dotarem®, Endorem®, Teslascan®, Omniscan®, Multihance®, Prohance® der Apotheke des St. Adolf - Stifts in Reinbek.

Angiographie-Kontrastmittel	Hersteller	Verpackungsgröße	Preis [€] inkl. Mwst.
Imeron 250®	Nycomed	10x50 ml	750,40
Imeron 300®	Nycomed	10x200 ml	1337,35
Magnevist®	Bayer Schering Pharma	10x30 ml	3354,79
Gadovist®	Bayer Schering Pharma	10x30 ml	1464,07

Tabelle 9: Preise für Angiographiekontrastmittel

MRT-Kontrastmittel	Hersteller	Verpackungsgröße	Preis [€] inkl. Mwst.
Magnevist®	Bayer Schering Pharma	10x30 ml	3354,79
Gadovist®	Bayer Schering Pharma	10x30 ml	1464,07
Primovist®	Bayer Schering Pharma	5x10 ml	1082,13
Resovist®	Bayer Schering Pharma	5x10 ml	865,88
Dotarem®	Guerbet	1x10 ml	77,87
Endorem®	Guerbet	1x8 ml	282,67
Teslascan®	GE Healthcare	10x50 ml	1656,64
Omniscan®	GE Healthcare	10x10 ml	630,42
Multihance®	Altana	10x50 ml	3074,95
Prohance®	Altana	10x10 ml	595,95

Tabelle 10: Preise für MRT-Kontrastmittel

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der Begutachtung und der statistischen Auswertung, wie im Abschnitt Material und Methodik beschrieben, dargestellt.

3.1. Durchgeführte Untersuchungen bzw. Interventionen, Gruppenverteilung, verwendete Kontrastmittel und -mengen

Tabelle 20 (siehe Anhang) zeigt die in die Studie eingeschlossenen 72 Patienten und die dazugehörigen Untersuchungen bzw. Interventionen sowie die sich daraus ergebende Einteilung in die jeweilige Gruppe. Außerdem sind das verwendete Kontrastmittel und dessen Menge aufgeführt. Patienten, die aufgrund der Durchführung von verschiedenen Untersuchungen bzw. Interventionen in einer Angiographiesitzung in mehrere Gruppen eingeteilt wurden, sind in Tabelle 20 durch Unterpunkte gekennzeichnet. Die KM-Menge ist dann als Anteil an der Gesamtkontrastmittelmenge angegeben. Dieser ergibt sich aus den Maximalpunktzahlen der Gruppen. Patient 9 wurde z. B. in ein und der selben Sitzung einer Nieren-DSA (Gruppe 2, maximal 16 Punkte) und einer Tumor-embolisation (Gruppe 3, maximal 8 Punkte) unterzogen. Die Gesamt-kontrastmittelmenge betrug 40 ml. Somit ergibt sich ein Anteil von $^2/_3$ = 26,7 ml für die Nieren-DSA und ein Anteil von $^1/_3$ = 13,3 ml für die Tumorembolisation.

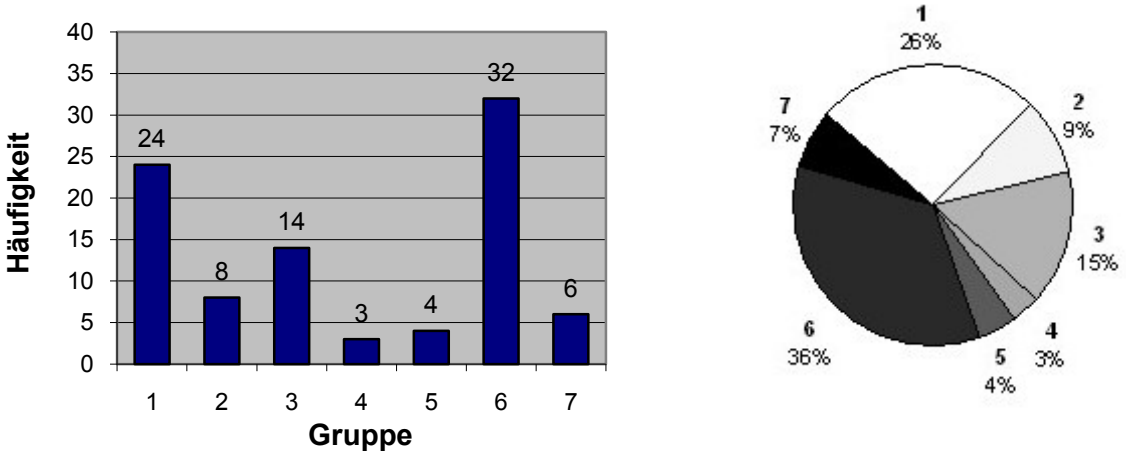


Abbildung 10: Überblick über die Gruppenverteilung

Von den 91 Untersuchungen bzw. Interventionen gehörten 24 der Gruppe 1, 8 der Gruppe 2, 14 der Gruppe 3, 3 der Gruppe 4, 4 der Gruppe 5, 32 der Gruppe 6 und 6 der Gruppe 7 an. Gruppe 4 ist am seltensten und Gruppe 6 am häufigsten vertreten. Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 10 dargestellt.

Da lediglich 6 Patienten mit Magnevist® angiographiert wurden, ist eine getrennte statistische Auswertung aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht möglich. Die 0-Hypothese besagt, dass gadoliniumbasierte Kontrastmittel sich nicht für den Einsatz in der Angiographie eignen. Da Magnevist® geringer konzentriert ist als Gadovist® müsste es eher einen schlechteren Kontrast aufweisen und damit die 0-Hypothese bestätigen. Deshalb wurden die 6 Magnevist®-Angiographien zusammen mit den 66 anderen ausgewertet, was eher zu einer Verschlechterung des Gesamtergebnisses führen würde. Die Einzelergebnisse in Tabelle 20 zeigen aber einen ähnlichen Trend im Kontrastverhalten wie Gadovist®.

Mittlere-, minimale und maximale KM-Menge sowie Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervalle sind jeweils für die Gruppen 1 bis 7 in Tabelle 11 aufgeführt. Die mittlere sowie die maximale KM-Menge lagen bei den Becken-Bein-Angiographien bzw. Schulter-Arm-Angiographien (Gruppe 1) mit 60,6 ml

bzw. 155,0 ml (95 %-CI [46,5 ml, 74,8 ml]) am höchsten, während diese bei Gruppe 7 mit 16,0 ml bzw. 30,0 ml (95 %-CI[3,6ml, 28,4ml]) am geringsten waren.

Gruppe	Mittlere KM-Menge [ml]	Minimale KM-Menge [ml]	Maximale KM-Menge [ml]	Standard-abweichung	95 %-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	60,6	25,0	155,0	33,5	46,5	74,8
2	56,0	27,0	90,0	23,8	36,1	75,8
3	36,8	10,0	90,0	21,8	24,2	49,4
4	41,7	30,0	50,0	10,4	15,8	67,5
5	33,8	10,0	60,0	21,4	-0,2	67,7
6	38,0	16,7	110,0	23,0	29,7	46,3
7	16,0	5,0	30,0	11,8	3,6	28,4

Tabelle 11: Mittlere-, minimale und maximale KM-Menge sowie Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervalle

3.2. Ergebnisse der Gutachter und statistische Auswertung

Tabelle 21 (siehe Anhang) zeigt die je Patient und Untersuchung bzw. Intervention durch Gutachter A und B vergebenen Punktzahlen sowie die jeweiligen Werte in Prozent, welche anhand der Maximalpunktzahlen berechnet wurden.

Im Mittel wurde die Qualität der mit Gadolinium angefertigten DSA-Aufnahmen durch Gutachter A mit 84,3 % (SD = 17,8 %) und durch Gutachter B mit 87,0 % (SD = 12,9 %) bewertet. Für beide Gutachter zusammen ergibt sich ein Mittelwert von 85,7 %. In der folgenden Abbildung ist die Verteilung der Prozentränge durch die beiden Gutachter dargestellt.

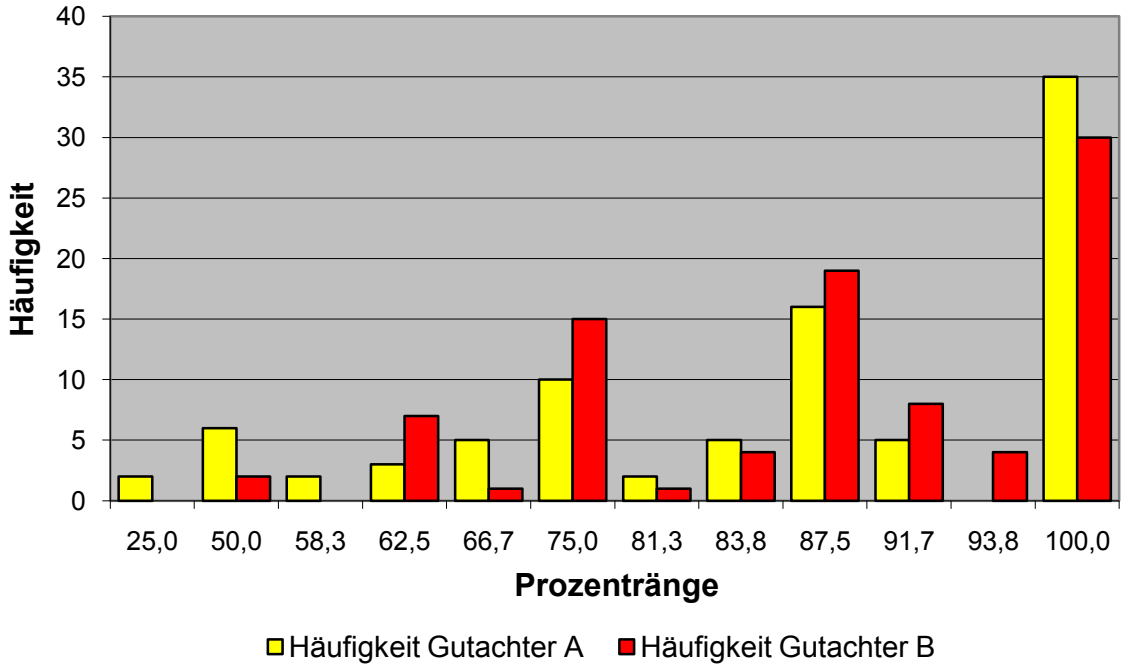


Abbildung 11: Häufigkeit der vergebenen Prozente durch Gutachter A und B

Bereits hier ist ein deutlicher Trend zu höheren Prozenträngen und eine gute Übereinstimmung der Gutachter untereinander zu erkennen. Der Intraclass Correlation Coeffizient (two-way mixed effects model, absolute agreement definition), berechnet anhand der vergebenden Punktzahlen beider Gutachter, ergab einen Wert von ICC = 0,94 (95 % CI [0,91, 0,96]). Die Mittelwerte der vergebenen Punktzahlen sind zusammen mit den Standardabweichungen und den 95 %-Konfidenzintervallen, jeweils für Gutachter A und B getrennt, in den folgenden Diagrammen dargestellt.

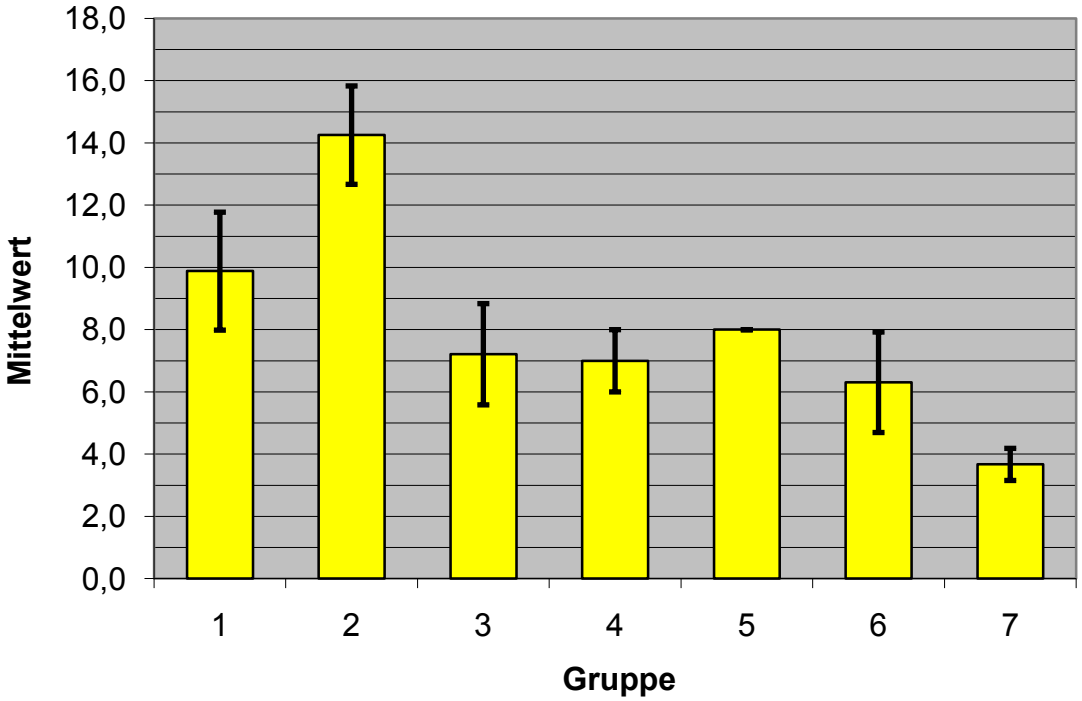


Abbildung 12: Mittelwerte und SD der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter A

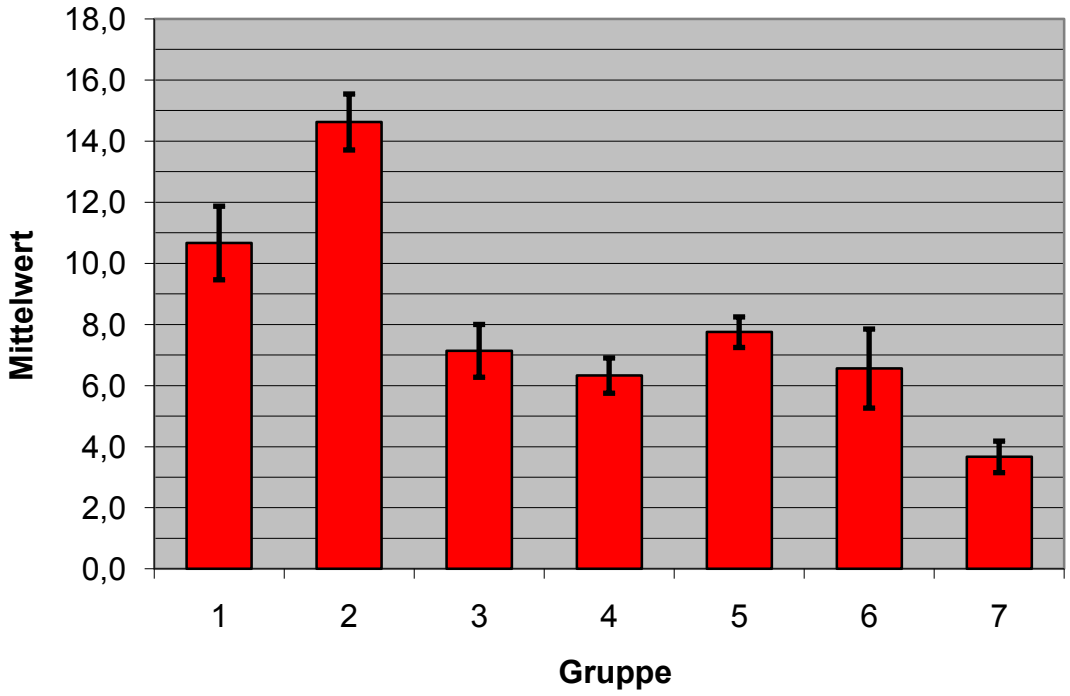


Abbildung 13: Mittelwerte und SD der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter B

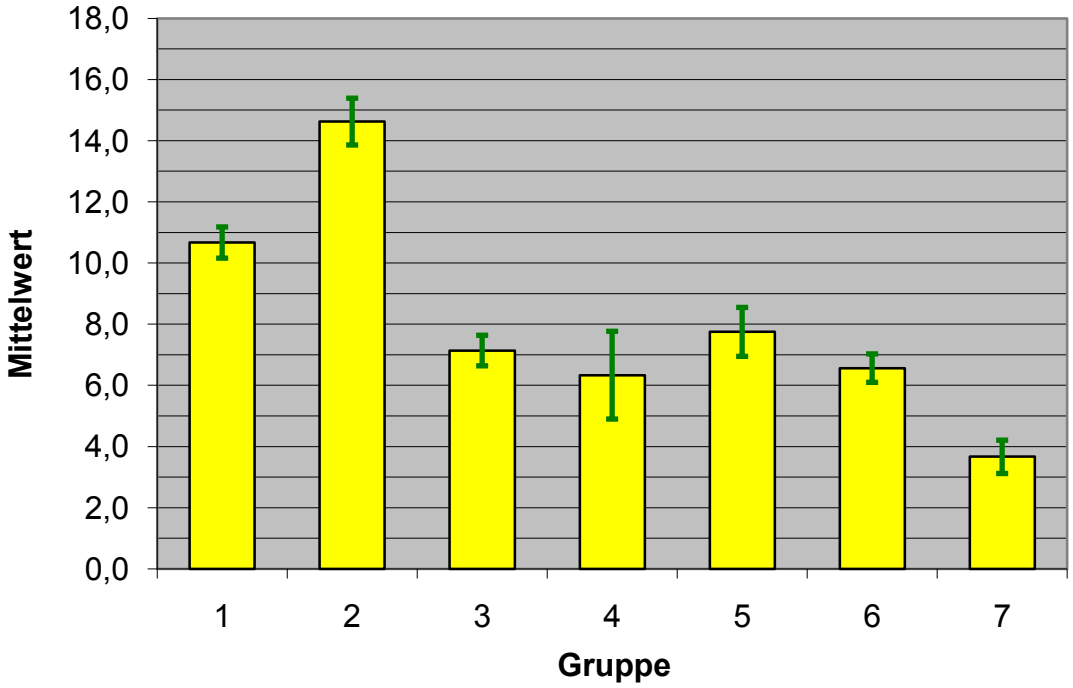


Abbildung 14: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter A

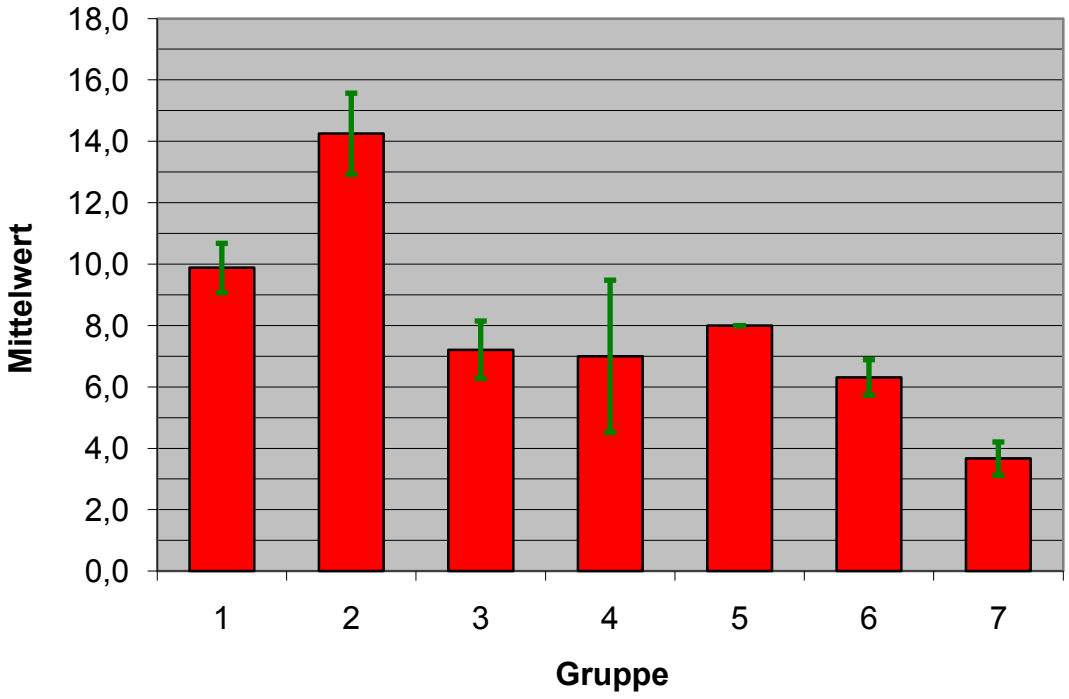


Abbildung 15: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter B

Im Vergleich zeigt sich, dass Gutachter A im Mittel die DSA-Aufnahmen der Gruppen 1, 2, und 6 geringfügig schlechter (max. 0,8 Punkte) und der Gruppen 3, 4 und 5 geringfügig besser (max. 0,7 Punkte) bewertet hat. Gruppe 7 wurde von beiden Gutachtern gleich bewertet. Die bis auf Gruppe 5 und 7 immer höheren Standardabweichungen und größeren 95 %-Konfidenzintervalle von Gutachter A zeigen, dass dieser bei seiner Bewertung eine größere Streuung aufweist. Nachfolgend sind die Mittelwerte der Prozentränge (Prozent A – Gutachter A und Prozent B – Gutachter B) sowie deren Standardabweichungen und 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.

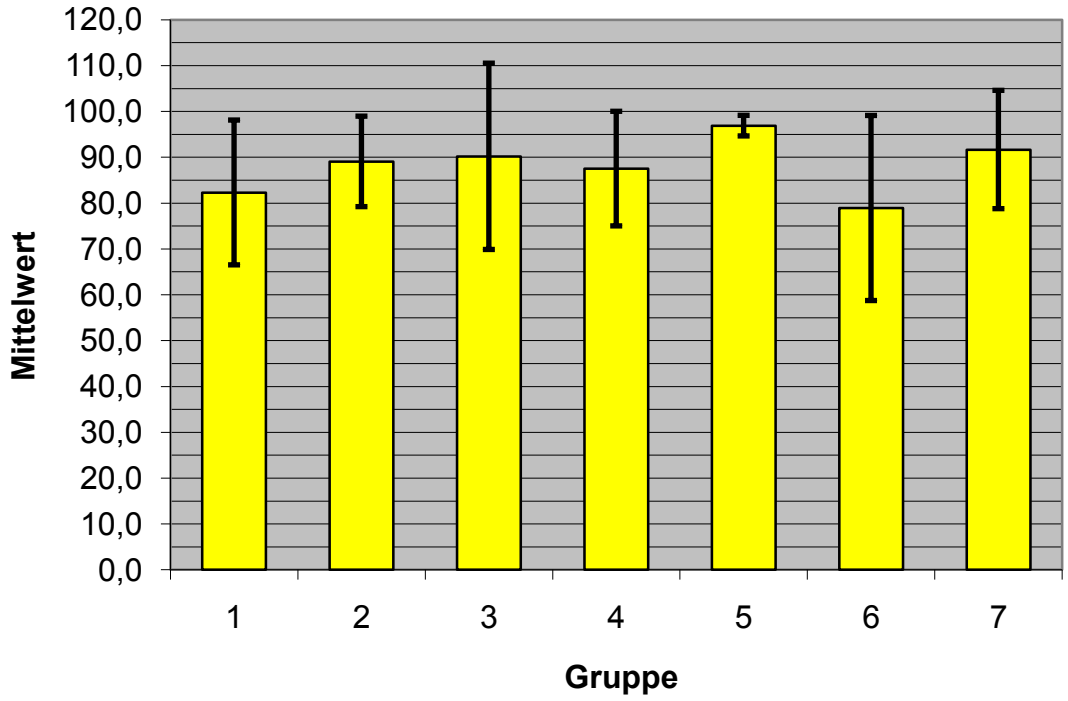


Abbildung 16: Mittelwerte und SD der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter A

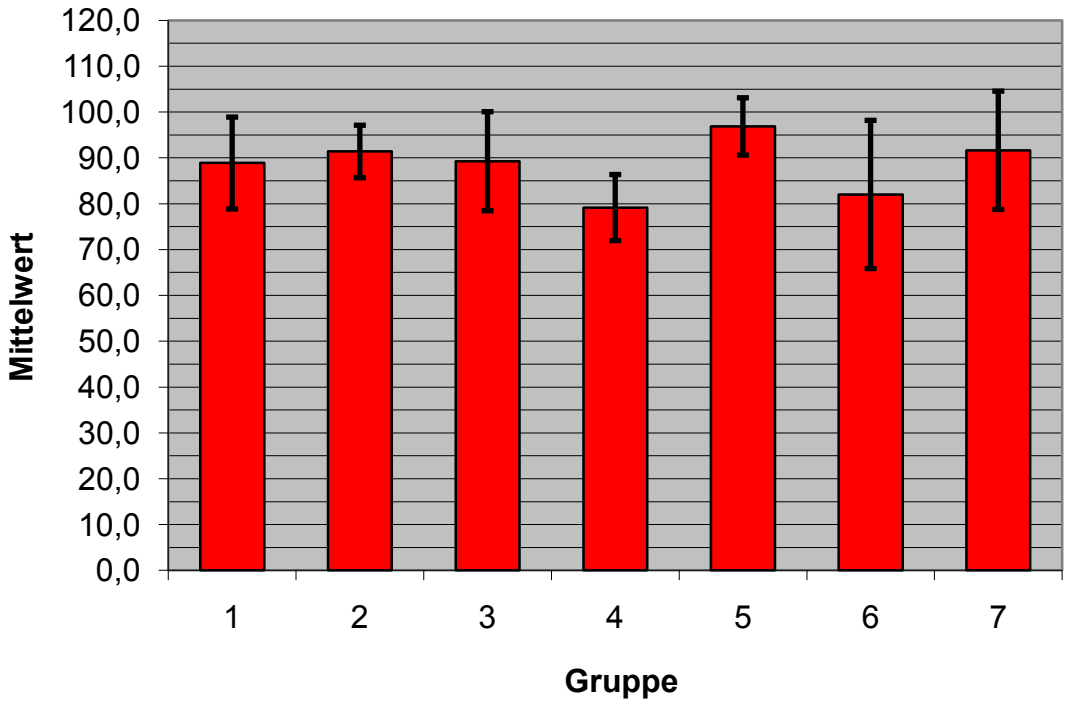


Abbildung 17: Mittelwerte und SD der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter B

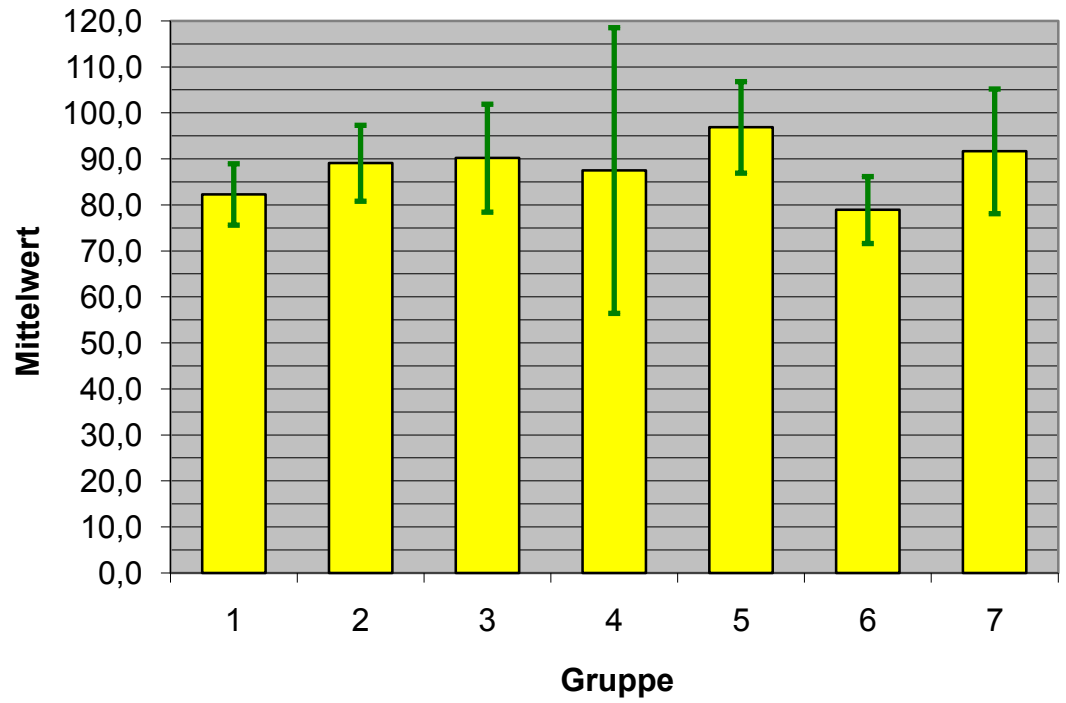


Abbildung 18: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter A

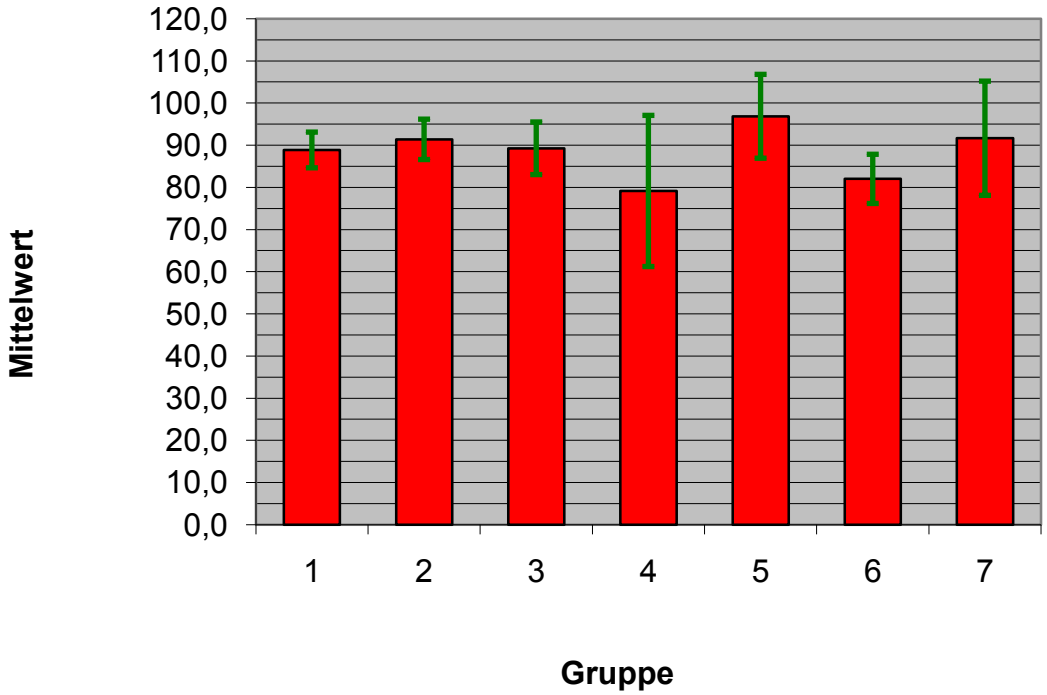


Abbildung 19: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter B

Wiederum ist zu erkennen, dass Gutachter A die DSA-Aufnahmen der Gruppen 1, 2, und 6 geringfügig schlechter (max. 6,6 Prozent) und der Gruppen 3, 4 und 5 geringfügig besser (max. 7,7 Prozent) bewertet hat. Gruppe 7 wurde von beiden Gutachtern gleich bewertet. Die bis auf Gruppe 5 und 7 immer höheren Standardabweichungen und größeren 95 %-Konfidenzintervalle von Gutachter A zeigen, dass dieser bei seiner Bewertung eine größere Streuung aufweist. Dies wird durch die Normierung in Prozent besonders deutlich. Der Umstand, dass bei dieser Darstellung 0,8 Punkte 6,6 Prozent bzw. 0,7 Punkte 7,7 Prozent ergeben, ist darin begründet, dass den unterschiedlichen Gruppen verschiedene Maximalpunktzahlen zugrunde liegen.

Für Prozent A und Prozent B liegt nach Prüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}001$ eine Normalverteilung vor ($p_A = 0{,}002$; $p_B = 0{,}004$).

Der Levene-Test der Varianzgleichheit zeigte für „Prozent A“ mit F = 0,423 und p = 0,517 und „Prozent B“ mit F = 1,098 und p = 0,297 Varianzhomogenität. Die Varianzen der beiden Merkmalsreihen „Prozent A“ und „Prozent B“ entstammen der gleichen Grundgesamtheit, da die Prüfgröße mit $\frac{s_1^2}{s_2^2} = 1{,}89$ < F-Wert (4,28) ist.

Der T-Test für unabhängige Stichproben zur Überprüfung, ob sich die Mittelwerte der beiden Gruppen „Prozent A“ und „Prozent B“ in der Grundgesamtheit unterscheiden, ergab keinen signifikanten Unterschied (t(95,180) = 1,16 < 1,972).

Zur Kontrolle von möglichen Zusammenhängen zwischen den Prozenträngen und den verschiedenen Gruppen wurde nach Prüfung auf Varianzhomogenität eine univariate Varianzanalyse durchgeführt.

	Levene-Statistik	**df1**	**df2**	**Signifikanz**
Prozent A	1,568	6	84	0,167
Prozent B	4,371	6	84	0,001

Tabelle 12: Test der Homogenität der Varianzen

Die Varianzen sind nur auf dem Signifikanzniveau α = 0,001 homogen, jedoch nicht auf dem Signifikanzniveau von α = 0,05 oder α = 0,01. Deshalb wurde bei den Mehrfachvergleichen die Post-Hoc-Tamhane-T2 Prozedur angewandt, welche ein konservativer paarweiser Vergleichstest auf der Grundlage eines T-Tests ist (Tabelle 22 im Anhang).

Der Tamhane-Test zeigt, dass sich die Gruppen anhand der Prozenträngе bei Gutachter A nur zwischen Gruppe 5 und 6 auf dem Signifikanzniveau α = 0,05 und bei Gutachter B in keinem Fall signifikant unterscheiden.
Die 95 %-Konfidenzintervalle wurden aufgrund fehlender zusätzlicher Informationen nicht mit aufgeführt.

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen der verwendeten Kontrastmittelmenge und der Maximalpunktzahlen je Gruppe sowie der vergebenen Punkte je Gutachter wurden nichtparametrische Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho bestimmt, da nach Prüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nur für den Parameter Kontrastmittelmenge normalverteilte Werte vorliegen (siehe Tabelle 13).

		KM-Menge	Maximal-punktzahl	Punkte A	Punkte B
N		91	91	91	91
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	43,82	9,49	8,01	8,30
	SD	27,787	2,960	3,039	3,009
Extremste Differenzen	Absolut	0,142	0,342	0,238	0,199
	Positiv	0,142	0,342	0,238	0,199
	Negativ	-0,098	-0,241	-0,106	-0,070
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,359	3,258	2,268	1,895
Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)		0,050	0,000	0,002	0,002

Tabelle 13: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung

	Maximalpunktzahl	Punkte A	Punkte B
Korrelationskoeffizient	0,484**	0,406**	0,450**
Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000
N	91	91	91

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig)

Tabelle 14: Spearman-Rho Korrelationskoeffizient jeweils zwischen Kontrastmittelmenge und Maximalpunktzahl sowie Punkte A und Punkte B

Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient zwischen Kontrastmittelmenge und Maximalpunktzahl dient außerdem der Plausibilitätskontrolle. Aus den Werten ist zu erkennen, dass bei allen Parametern eine signifikante Korrelation auf dem Niveau von $\alpha = 0{,}01$ besteht. Dies bedeutet, dass je höher die injizierte Kontrastmittelmenge, desto höher ist die vergebene Punktzahl und somit die

Qualität der DSA-Aufnahmen. Außerdem bestätigt sich, dass eine höhere Maximalpunktzahl der Gruppen positiv mit einer höheren Kontrastmittelmenge und somit einem erhöhtem Schwierigkeitsgrad der Untersuchung bzw. Intervention korreliert.

3.3. Dichte verschiedener jod- und gadoliniumhaltiger Kontrastmittel sowie von NaCl

Die Bestimmung der Schwächungskoeffizienten sowie der Standardabweichungen mittels Spiral-CT für die jeweiligen Medien hat folgende Werte ergeben:

Fläschchen	Bezeichnung	Dichte 1 [HU]	SD 1 [HU]
1	NaCl	42,3	4,6
2	Imeron250®	2999,7	9,7
3	Imeron300®	2950,9	295,4
4	Magnevist®	2124,4	54,0
5	Magnevist®	2562,7	25,1
6	Gadovist® 1,0 mmol/ml	2977,3	165,5
7	Omniscan® 0,5 mmol/ml	2242,0	43,4
8	Multihance® 0,5 mmol/ml	2609,1	52,0
9	Teslascan® 0,01 mmol/ml	66,2	12,9
10	Primovist® 0,25 mol/l	1456,4	17,3

Tabelle 15: Dichte und Standardabweichung verschiedener Medien der ersten Messung

Fläschchen	Bezeichnung	Dichte 2 [HU]	SD 2 [HU]	Mittelwert Dichte [HU]
1	NaCl	45,0	3,4	43,7
2	Imeron250®	2993,6	79,5	2996,7
3	Imeron300®	2987,2	119,8	2969,1
4	Magnevist®	2099,4	27,1	2111,9
5	Magnevist®	2571,8	50,6	2567,3
6	Gadovist® 1,0 mmol/ml	3000,0	2,4	2988,7
7	Omniscan® 0,5 mmol/ml	2253,3	45,0	2247,7
8	Multihance® 0,5 mmol/ml	2668,6	38,8	2638,9
9	Teslascan® 0,01 mmol/ml	68,4	11,5	67,3
10	Primovist® 0,25 mol/l	1456,6	23,9	1456,5

Tabelle 16: Dichte und Standardabweichung der zweiten Messung und Dichtemittelwerte verschiedener Medien

Der Unterschied zwischen den Fläschchen 4 und 5, deren Zusammensetzung identisch ist, ist damit zu erklären, dass bei Fläschchen 5 aufgrund der kleineren Flaschengröße der Anteil der Streustrahlung durch das Glas im Bereich der Messfläche höher gewesen ist. Der Mittelwert für Magnevist® beträgt 2339,4 HU.

Die isotone Natriumchloridlösung weist mit 43,7 HU die geringste Röntgendichte auf. Aufgrund der niedrigen Molarität von 0,01 mol hat Teslascan® mit 67,3 HU ebenfalls einen sehr geringen Schwächungskoeffizenten. Die verschiedenen 0,5 molaren gadoliniumbasierten Kontrastmittel Omniscan® (2247 HU), Magnevist® (2339,4 HU) und Multihance® (2638,9 HU) liegen relativ dicht beieinander. Den höchsten Schwächungskoeffizienten besitzt Imeron300®, dicht gefolgt von Gadovist® mit 2988,7 HU und Imeron250® mit 2969,1 HU.

Das 1 molare Gadovist® besitzt von den gadoliniumbasierten Kontrastmitteln den höchsten Schwächungskoeffizienten. Der Unterschied zu den Jodhaltigen

ist vernachlässigbar klein. Das 0,25 molare Primovist® befindet sich im Mittelfeld.

Die Mittelwerte der verschiedenen Dichten sind in Abbildung 20 dargestellt.

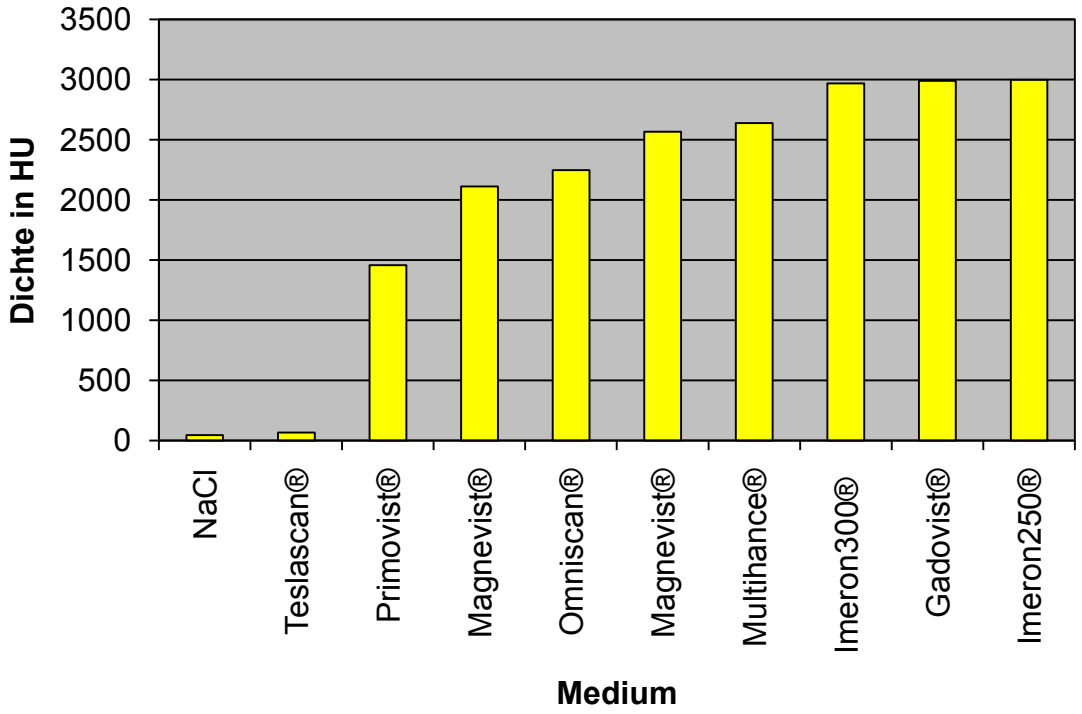


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Dichtemittelwerteverschiedener Medien, aufsteigend sortiert

3.4. Preisvergleich

Für die Becken-Bein-Angiographien werden die in dieser Studie verwendeten mittleren Kontrastmittelmengen für gadoliniumhaltige Kontrastmittel sowie die aus 97 Becken-Bein-Angiographien im Zeitraum vom 06.03.2007 bis 20.09.2007 (= 200Tage) gemittelten Kontrastmittelmengen für jodhaltige Kontrastmittel berechnet. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 17:

	Gadovist®	Magnevist®	Imeron250®	Imeron300®
Anzahl Becken-Bein-Angiographien	20	3	14	83
Mittelwert [ml] der KM-Menge	60	71	159	156
SD [ml] der KM-Menge	31	61	43	56

Tabelle 17: Mittelwerte und SD für Becken-Bein-Angiographien

Anhand dieser Mittelwerte lassen sich die Kontrastmittelpreise für eine Becken-Bein-Angiographie mit jod- bzw. mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln berechnen:

Angiographie-Kontrastmittel	Hersteller	Mittelwert [ml]	Preis [€]
Imeron 250®	Nycomed	156	234,12
Imeron 300®	Nycomed	159	106,32
Magnevist®	Schering	71	344,85
Gadovist®	Schering	60	670,80

Tabelle 18: Kontrastmittelpreise für Becken-Bein-Angiographien berechnet anhand von Mittelwerten

Für den Vergleich der MRT-Kontrastmittel untereinander wird jeweils die für einen 70 kg schweren Patienten übliche Standarddosis für eine MRT-Untersuchung angegeben und daraus die Kontrastmittelkosten berechnet:

MRT-Kontrastmittel	Hersteller	Standarddosis [ml/kg KG]	Preis [€]
Magnevist®	Schering	0,2	84,48
Gadovist®	Schering	0,1	110,67
Primovist®	Schering	0,1	151,50
Resovist®	Schering	1,4	1697,12
Dotarem®	Guerbet	0,5	272,55
Endorem®	Guerbet	0,075	185,50
Teslascan®	GE Healthcare	0,5	115,96
Omniscan®	GE Healthcare	0,2	88,26
Multihance®	Altana	0,1	43,05
Prohance®	Altana	0,2	83,43

Tabelle 19: Kontrastmittelpreise für eine MRT-Untersuchung berechnet anhand der Standarddosis für eine 70 kg schweren Patienten

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die anfallenden Kontrastmittelpreise für Becken-Bein-Angiographien sowie für MRT-Untersuchungen mit verschiedenen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln.

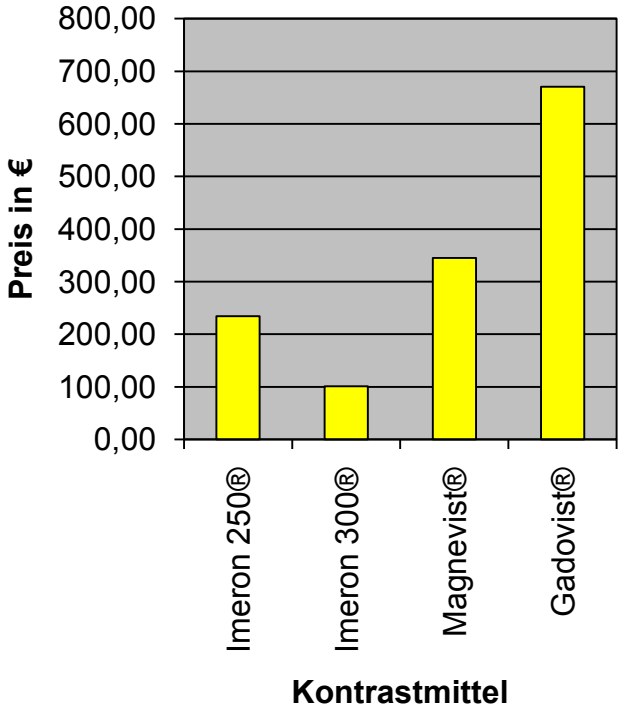


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Kontrastmittelpreise für eine Becken-Bein-Angiographie

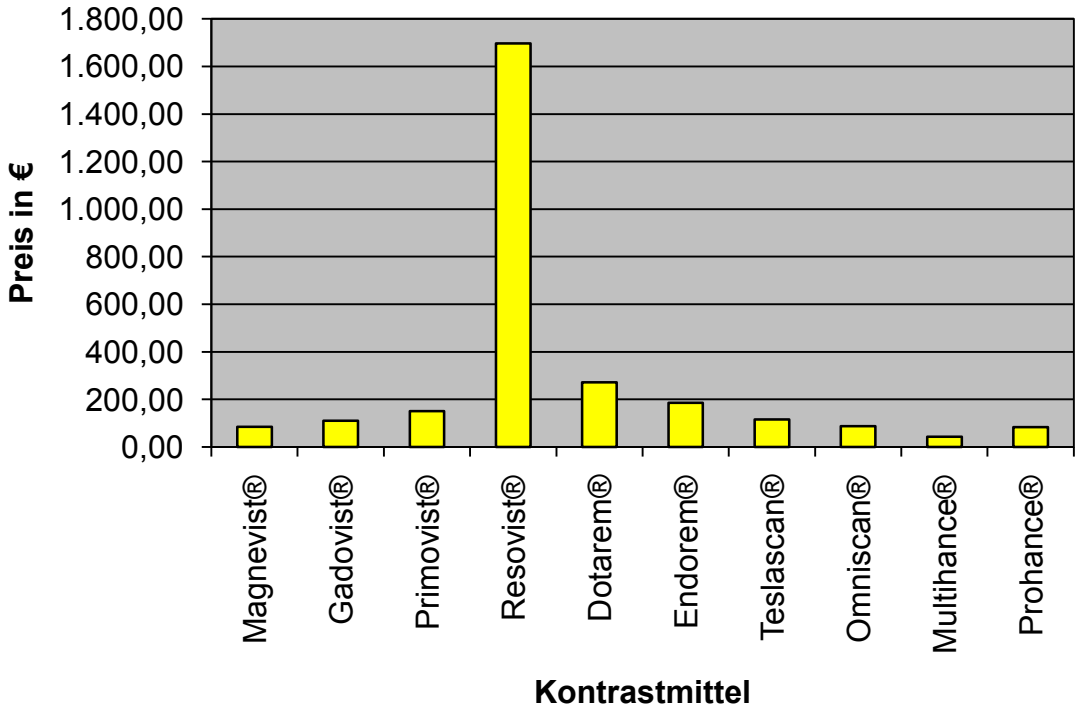


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Kontrastmittelpreise für eine MRT-Untersuchung eines 70 kg schweren Patienten

Für die Becken-Bein-Angiographien lässt sich zeigen, dass eine Untersuchung mit Imeron250® im Gegensatz zu Imeron300® ungefähr doppelt so teuer ist. Die Angiographien mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind deutlich teuer als die mit jodhaltigen (Verhältnis Imeron250® - Magnevist® 1:1,5 ; Imeron300® - Magnevist® 1:3,2; Imeron250® - Gadovist® 1:2,9; Imeron300® - Gadovist® 1:6,3). Auch eine Untersuchung mit Gadovist® ist im Vergleich zu Magnevist® ungefähr doppelt so teuer.

Für die MRT-Untersuchung eines 70 kg schweren Patienten ergibt sich, dass Multihance® das güntigste und Resovist® mit Abstand das teuerste Kontrastmittel ist. Sowohl Gadovist® als auch Magnevist® bewegen sich hier im unteren Mittelfeld.

4. Diskussion

Die Angiographie dient hauptsächlich der Lokalisation, Detektion, Schweregradbeurteilung und Therapieplanung vaskulärer Erkrankungen, Anomalien und Malformationen sowie von Fisteln, Aneurysmata und anderer degenerativer oder entzündlicher Gefäßveränderungen. Sie ist ein essentieller Bestandteil vaskulärer interventioneller Therapieverfahren [19]. Mit der Digitalen Subtraktionsangiographie können exzellente Gefäßdarstellungen, wenn auch nicht dreidimensional, erreicht werden. Sie ist dennoch eine invasive Methode, die mit einer Strahlenbelastung des Patienten verbunden ist und eine gewisse Morbidität verursacht. In einer Studie von Waught et al. [39] wurde die Sicherheit der intraarteriellen DSA als sehr hoch und die Komplikationsrate als besonders gering bewertet. Daneben erfordert die Angiographie eine hohe Compliance des Patienten.

Schwere und geringgradige Nebenwirkungen der jodhaltigen Kontrastmittel sind seit der Entwicklung nichtionischer Kontrastmittel weniger häufig, aber allergische Reaktionen auf jodhaltige Kontrastmittel sind immer noch eine Hauptkomplikation in der Angiographie. Die Nebenwirkungen reichen von leichten Beschwerden wie Juckreiz, Übelkeit und Erbrechen bis zu lebensbedrohlichen Notfällen wie Atemnot, Schock und Herzkreislaufstillstand.

Die Inzidenz für das Auftreten von Nebenwirkungen beträgt 3,0 %. Für gadoliniumbasierte Kontrastmittel wird sie mit 1-2 % angegeben. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen treten im Verhältnis von 1 (Gadolinium) zu 10 (Jod) auf [22].

Obwohl die Verwendung von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln diesbezüglich sicherer ist, dürfen einige wichtige Punkte nicht vergessen werden. Einer dieser Punkte ist der in den Publikationen von C. Erley et al. [9] und Kalinowski et al. [20] beschriebene schlechtere Kontrast im Vergleich zu jodhaltigen Kontrastmitteln. Ein anderer Punkt ist der nephrotoxische Effekt, der bei höheren Mengen injiziertem Gadolinium auftreten kann [13].

In dieser Studie sollte der erstgenannte Punkt an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

4.1. Eignung von Gadolinium als Kontrastmittel

Aufgrund der Röntgendichte von Gadolinium (Vgl. 2.1 Kontrastmittel), kann dieses auch als Röntgenkontrastmittel verwendet werden. Es stellt sich die Frage, wie groß der Unterschied im Kontrastverhalten gegenüber üblicherweise verwendten jodhaltigen Kontrastmitteln ist.

Die in dieser Studie durchgeführte Dichtemessung zeigte, dass das 1 molare Gadovist® (MW 2988,7 HU) im Computertomographen einen gleich guten Kontrast wie die jodhaltigen Kontrastmittel Imeron250® (MW 2996,7 HU) und Imeron300® (MW 2969,1 HU) besitzt. Zwischen den verschiedenen 0,5 molaren Kontrastmitteln Magnevist®, Omniscan® und Multihance® bestand kaum ein Unterschied hinsichtlich der Röntgendichte. Sie zeigten außerdem ein gutes Kontrastverhalten im Vergleich zu Imeron250® und Imeron300®.

In vitro CT-Dichtemessungen von verschiedenen verdünnten gadolinium- und jodhaltigen Kontrastmitteln wurden in der Vergangenheit von Kim et al. [25] durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass 1:1 verdünntes Gadolinium in etwa die gleiche Dichte aufwies wie 1:4 verdünntes Jod. Unverdünntes Gadolinium hingegen erreichte ahnliche Werte wie eine 1:1 verdünnte Jodlösung.

Die Absorption der Röntgenstrahlen durch ein Objekt hängt von der Dichte, der Massenzahl und dem Durchmesser des Objektes sowie der Eigenschaften der Röntgenstrahlen ab. Das unterschiedliche Absorptionsverhalten bestimmt somit den Bildkontrast. Unterschiede in der Massenzahl eines Elementes beeinflussen den Kontrast eines Bildes am stärksten, da die Absorption von Röntgenstrahlen mit zunehmender Massenzahl in der dritten Potenz zunimmt. Der Photoeffekt tritt bei der Wechselwirkung von Photonen mit der Elektronenhülle eines Atoms auf. Dabei wird das Photon absorbiert und seine Energie auf ein Elektron übertragen. Das Elektron kann innerhalb der Elektronenhülle auf einen gebundenen Zustand höherer Energie gehoben werden oder aus der Elektronenhülle herausgeschlagen werden. Dafür ist eine bestimmte Mindestenergie notwendig. Betrachtet man die Absorptions-wahrscheinlichkeit des Photons in Abhängigkeit von der Photonenenergie,

steigt diese auf einen Maximalwert bei der Bindungsenergie der Elektronen an. Mit steigenden Photonenenergien nimmt die Wahrscheinlichkeit wieder kontinuierlich ab. Wegen dieser Abhängigkeit spricht man auch von einer Absorptionskante, der k-Kante.

Gadolinium hat eine Massenzahl von 64 und eine k-Kante (k-edge) von 52 keV, wohingegen Jod eine Massenzahl von 53 und eine k-Kante von 33 keV besitzt. Theoretisch erlaubt die höhere k-Kante des Gadoliniums das Aufnehmen von Bildern bei einem höheren Kilovoltlevel (ca. 96 kV) als bei jodhaltigen Kontrastmitteln, ohne dass ein Verlust im Bildkontrast zu erwarten ist [27, 36].

Fobbe et al. und Cardinal et al. führten Untersuchungen mit gadolinium-basierten Kontrastmitteln bei einer Röhrenspannung zwischen 80 und 110 kV durch [12, 24]. Spinosa et al. fanden heraus, dass bei einer Röhrenspannung von 96kV eine bessere Bildqualität zu erreichen ist als bei der normalerweise für jodhaltige Kontrastmittel verwendeten Spannung von 70 bis 80 kV. Das Erhöhen der Spannung, um die Expositionsdauer zu verkürzen bzw. um die Röntgenröhrenwärmeladung zu verringern, zieht einen Verlust im Bildkontrast bei der Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel, aber nicht bei Gadoliniumhaltigem nach sich [6].

Bei einem durchschnittlichen Erwachsenen führt die Erhöhung der Spannung auf 96 kV beim Einsatz von Gadolinium zu einer Reduktion der Strahlenbelastung um 10 % im Vergleich zu jodhaltigen Kontrastmitteln. Versuche an Phantomen zeigten, dass bei der Verwendung gleicher Volumina für gadolinium- und jodhaltige Kontrastmittel ein gleichwertiger Kontrast nur bei einer Jodkonzentration von 37,5-75,0 mg/ml (ca. ⅛ bis ¼ der normalen Konzentration) erzielt werden kann [36]. Nyman et al. und Schmitz et al. zeigten, dass die Absorption von 0,5 molaren Gadoliniumchelaten in CT-Messungen bei 80 kV der einer 95-97 mg/ml Jodlösung entspricht [30, 33].

In einem Jodkomplex sind drei röntgendichte Atome enthalten, wohingegen in einem Gadoliniumchelatkomplex nur eins enthalten ist. Die Masse eines Jodatoms beträgt 126,9 u. Daraus folgt, dass eine einmolare Jodlösung 126,9 mg und eine 0,5 molare 63 mg Jod pro ml enthält. Somit enthält eine Lösung mit 63 mg Jod pro ml die gleiche Anzahl röntgendichter Atome wie eine

handelsübliche 0,5 molare Lösung eines gadoliniumbasierten Kontrastmittels. 63 mg/ml entsprechen etwa 17-21 % der normalerweise verwendeten Jodkonzentration [30]. Hieraus folgt, dass im Vergleich zu jodhaltigen Kontrastmitteln entweder 1 molares oder höhere Mengen gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verwendet werden müsste.

In dieser Studie wurde nur in 6 Fällen 0,5 molares Kontrastmittel verwendet. Des weiteren wurde vom Untersucher jeweils die individuell notwendige Kontrastmittelmenge eingesetzt, um diagnostisch aussagekräftige Bilder zu erhalten. Im Durchschnitt wurden je Patient 52,0 ± 32,5 ml und je Untersuchung bzw. Intervention 43,8 ± 27,8 ml benötigt. Demzufolge wurde einem ca. 75 kg schweren Patienten durchschnittlich eine Kontrastmittelmenge von 0,69 mmol/kg KG ± 0,43 mmol/kg KG injiziert, welche weit über der zulässigen Gesamtkontrastmittelmenge von 0,3 mmol/kg KG liegt. Dieses Ergebnis deckt sich mit bisherigen Veröffentlichungen [22, 27, 28, 39].

4.2. Geeignete Untersuchungen bzw. Interventionen für die Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der Angiographie

In unserer Studie konnte für keine Gruppe ein signifikanter Vor- bzw. Nachteil bei der Verwendung von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln nachgewiesen werden. Die Gruppe der perkutanen transhepatischen Cholangiographien wurde eher etwas besser, die Gruppe der Cavo-, Armphlebo-, Aorto-, Trunco-, Mesenteriko- und Hepaticographien eher etwas schlechter bewertet. Für die Becken-Bein- bzw. Schulter-Arm-Angiographien war sowohl die injizierte Kontrastmittelmenge mit 60,6 ml im Mittel als auch die Standardabweichung mit 33,5 ml am größten. Am wenigsten Kontrastmittel wurde für die Gruppe der Kontrollangiographien, Port- und Shuntdarstellungen benötigt (Mittelwert 16 ml). In dieser Gruppe war auch die Standardabweichung mit 11,8 ml im Vergleich gering.

Zwischen der injizierten Kontrastmittelmenge und der im Voraus festgelegten Maximalpunktzahl je Gruppe konnte eine signifikante Korrelation auf dem Niveau $\alpha = 0,01$ nachgewiesen werden.

Dies bedeutet, dass eine umfangreichere und im Schwierigkeitsgrad erhöhte Untersuchung bzw. Intervention mit einer höheren Kontrastmittelmenge einhergeht.

In der Vergangenheit wurde in verschiedenen Studien die Nephrotoxizität von jod- und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln untersucht. In der Literatur wird gadoliniumhaltiges Kontrastmittel meist als weniger nephrotoxisch, vor allem bei niereninsuffizienten Patienten beschrieben [1, 2, 18, 24, 30, 34, 35, 36, 37]. In einer aktuelleren Studie von Erley et al. konnte gezeigt werden, dass Gadolinium in Dosen über 0,4 mmol/kg KG ähnlich nephrotoxisch wirkt wie Iohexol [9].

Demnach dürften, wenn man von einer Höchstdosis von 0,3 mmol/kg KG ausgeht, einem 75 kg schweren Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung nicht mehr als 22,5 ml eines 1 molaren gadoliniumhaltigen Kontrastmittels injiziert werden. Diese Kontrastmittelmenge konnte in unserer Studie nur bei den Kontrollangiographien und den Port- bzw. Shuntdarstellungen eingehalten werden. Bei allen anderen Untersuchungen bzw. Interventionen lagen die benötigten Kontrastmittelmengen über diesem Wert. Dennoch stellen die gadoliniumbasierten Kontrastmittel für Patienten mit Kontraindikationen für die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln die einzige Alternative dar.

4.3. Bildqualität

Die Qualität der mit gadoliniumbasierten Kontrastmitteln angefertigten Angiographieaufnahmen wurde von den Gutachtern im Mittel mit 85,7 % von möglichen 100 % bewertet. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient ergab einen Wert von ICC = 0,94 (95 % CI [0,91, 0,96]). Keine der untersuchten Gruppen wurde signifikant besser oder schlechter bewertet (Vgl. 4.2. Geeignete Untersuchungen bzw. Interventionen für die Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der Angiographie).

Sowohl die Qualität der Bilder als die Korrelation der Gutachter ist somit als gut einzustufen. In der wissenschaftlichen Literatur lassen sich bezüglich der Qualität unterschiedliche Aussagen finden.

In der Studie von Kalinowski et al. wurde die diagnostischen Genauigkeit von ein molarem Gadobutrol (Gadovist®) im Vergleich zu jodhaltigem, nichtionischen Kontrastmittel (Ultravist® 300) und 0,5 molarem Gadolinium-DTPA (Magnevist®) bei Schweinen beurteilt. Dazu wurden selektiv die Karotiden, der Truncus coeliacus, die A. mesenterica superior, die Nierenarterien und die Arteriae femorales dargestellt, unselektiv dagegen Aorta thoracica ascendens und descendens, Aorta abdominalis sowie die Arteriae iliacae. Volumen und Injektionsparameter waren bei allen drei Kontrastmitteln gleich.

Die Bilder wurden von drei unabhängigen Radiologen anhand einer Drei-Punkte-Skala ausgewertet. In 64 % der Fälle war die Qualität der unselektiven Angiographieaufnahmen bei der Verwendung von Gadobutrol ausreichend, im Gegensatz zu 90 % bei der Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel. Bei den selektiven Aufnahmen lag die Zahl bei 98 % für jodhaltiges Kontrastmittel, bei 90 % für Gadobutrol und bei 48 % für Gd-DTPA. Damit konnte gezeigt werden, dass Gadobutrol für selektive Subtraktionsangiographien ähnlich gut geeignet ist wie jodhaltiges Kontrastmittel [20].

Von Zeller et al. wurde an 17 Patienten mit Kontraindikationen für jodhaltiges Kontrastmittel Gadolinium für Nieren-DSAs und andere periphere intraarterielle DSAs mit anschließender PTA eingesetzt. Ausschließlich bei den Patienten mit anschleißender PTA bzw. Stentimplantation in die Nierenarterie konnte ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinin festgestellt werden. Die peripheren intraarteriellen Angiographie-Aufnahmen wurden von 2 unabhängigen Radiologen anhand einer einfachen Skala mit „gut“ bewertet, wohingegen die Nieren-DSAs nur mit „ausreichend“ bewertet wurden [41].

Der Einsatz von 1 molarer Gadobutrollösung in der intraarteriellen Digitalen Subtraktionsangiographie bei 10 Patienten mit Kontraindikationen (Nieren-insuffizienz, vorangegangene allergische Reaktion) für die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln wurde in einer weiteren Studie von Kalinowski et al.

untersucht. Dabei wurden 6 Angiogramme zu Untersuchungszwecken angefertigt und 4 perkutane transluminale Angioplastien durchgeführt. In acht Fällen konnte mit Gadobutrol ein ausreichender Kontrast erreicht werden. Bei 2 Patienten musste zusätzlich ein jodhaltiges Kontrastmittel verwendet werden, um die zulässige Höchstdosis von 0,3 mmol/kg KG einzuhalten. Es kam zu keiner signifikanten Erhöhung des Serumkreatinins bei den Patienten mit Niereninsuffizienz [21].

In einer anderen Studie von Daniel B. Brown et al. wurde die diagnostische Aussagekraft von CO_2 und Gadolinium im Vergleich zu jodhaltigem Kontrastmittel bei Cavographien an 40 Patienten vor Implantation eines Cavafilters untersucht. Dabei wurde mit allen Kontrastmitteln der Durchmesser der V. Cava ermittelt und es wurden Abstandsmessungen bezüglich der Nierenvenen und der Iliacalbifurkation von drei unabhängigen Untersuchern durchgeführt und die Ergebnisse mit denen von jodhaltigen Kontrastmitteln verglichen.

Es konnte keine signifikanter Unterschied zwischen Gadolinium und CO_2 bei der Bestimmung des cavalen Durchmessers festgestellt werden. Im Vergleich zu jodhaltigem Kontrastmittel zeigte sich, dass Gadolinium bei der Erstbegutachtung eine größere mittlere Interobserver-Variabilität bei den Abstandsmessungen aufwies als CO_2. Allerdings ist dieser Sachverhalt von zweifelhafter klinischer Relevanz. Für CO_2 war der Interobserver Correlation Coeffizent signifikant schlechter auf Höhe der Iliacalbifurkation und der rechten Nierenvene, wobei dieser für Gadolinium ähnlich dem von jodhaltigem Kontrastmittel auf allen Ebenen war. Nach wiederholter Begutachtung war der Intraobserver Correlation Coeefizient für CO_2 sowohl auf Höhe der Nierenvenen im Vergleich zu jodhaltigem Kontrastmittel als auch auf Höhe der linken Nierenvene im Vergleich zu Gadolinium signifikant niedriger. Drei von drei Nierenvenenanomalien konnten mit Gadolinium identifiziert werden, wohingegen mit CO_2 nur eine identifiziert werden konnte. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass sowohl Gadolinium als auch CO_2 verglichen mit jodhaltigem Kontrastmittel Einschränkungen besitzen, wobei Gadolinium bei der

Indentifizierung von relevanten anatomischen Strukturen deutlich besser abschnitt [4].
Durch die Zugabe von geringen Mengen jodhaltigen Kontrastmittels zu gadoliniumhaltigem könnte die Qualität DSA-Aufnahmen deutlich verbessert werden. Bestätigt wurde dies durch Untersuchungen von C.M. Badiola [3]. Diese Möglichkeit bietet sich aber nur bei Patienten ohne Kontraindikationen für die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel, wodurch der Sinn dieses Vorgehens in Frage gestellt werden muss.

4.4. Verträglichkeit

Erstmals im Jahre 2000 wurde in der medizinischen Literatur über Fälle von Nephrogener systemischer Fibrose (NSF), früher Nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD), berichtet, die bis in das Jahr 1997 zurückreichen [8]. Bisher wurde die NSF nur bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min/1,73m²) oder einem akuten Nierenversagen beschrieben. Symptome können fortschreitende Verdickung und Verhärtung der Haut mit und ohne Pigmentveränderungen, Kontrakturen der Gelenke, Schwellungen, meist der unteren Extremitäten, Rötungen, Juckreiz und Brennen sein. Auch eine systemische Manifestation mit Befall von Leber, Herz, Lunge und Muskeln ist möglich. Bei ca. 5% der Erkrankten ist der Verlauf rapid progressiv und kann mit dem Tot enden. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nephrogenen systemischen Fibrose und dem Einsatz eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels wurde erstmals im Januar 2006 vermutet [15] und wurde durch den Nachweis von Gadolinium in Hautbiopsien von Patienten mit NSF bestätigt [16].
Bisher wurden bis März 2007 weltweit 215 Fälle von NSF im International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) registriert [7]. Das Risiko für die Entwicklung einer NSF ist nach Angaben der Europäische Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) bei nichtionischen linearen Chelaten wie Omniscan® und OptiMARK® am höchsten und für zyklische Chelate wie Dotarem® am geringsten. Lineare ionische Verbindungen

wie Magnevist®, Multihance®, Vasovist®, Primovist® und nichtionische zyklische Verbindungen wie Gadovist® und Prohance® haben ein mittleres Risiko [5]. Auf dieser Grundlage hat die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) im Juli 2007 empfohlen, eine Kontraindikation für Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung in die Fach- und Gebrauchsinformation für gadoliniumhaltigen Kontrastmittel aufzunehmen.

In Anbetracht dessen sollten gadoliniumhaltige Kontrastmittel auch nicht mehr für Angiographien bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz als Alternative für jodhaltige Kontrastmittel verwendet werden.

Subjektive Kontrastmittelnebenwirkungen (Vgl. 2.1. Kontrastmittel) traten bei keinem unserer Patienten auf. Desweiteren ist bisher auch kein Fall von NSF im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf registriert worden.

5. Zusammenfassung

Bisher wurde die Einsetzbarkeit von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der wissenschaftlichen Literatur hinsichtlich der Bildqualität nur in Einzelfällen und an kleinen Patientenkollektiven untersucht [18, 20, 21, 24, 31, 32]. In dieser Studie wurden erstmals die Aufnahmen von 72 Patienten retrospektiv ausgewertet. Als Kontrastmittel diente in 6 Fällen Magnevist® und in 66 Fällen Gadovist®. Die verschiedenen an den Patienten durchgeführten Untersuchungen bzw. Interventionen wurden in 7 Gruppen zusammengefasst und für jede Gruppe spezifische Bewertungskriterien aufgestellt. Die DSA-Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen Gutachtern anhand einer 5-Punkte-Skala ausgewertet. Die statistische Auswertung ergab, dass die Qualität der Bilder im Mittel mit 85,7 % bewertet wurden. Der Intraclass Correlation Coeffizient betrug ICC = 0,94 (95 % CI [0,91, 096]). Es konnte für keine Gruppe ein signifikanter Vor- bzw. Nachteil bezüglich der Verwendung von gadoliniumbasiertem Kontrastmittel nachgewiesen werden.

Im Durchschnitt wurden je Patient 52,0 ± 32,5 ml und je Untersuchung bzw. Intervention 43,8 ± 27,8 ml benötigt.

Die in dieser Studie durchgeführte CT-Dichtemessung verschiedener Kontrastmittelfläschen zeigte, dass das 1 molare Gadovist® (MW 2988,7 HU) einen ebenso guten Kontrast wie die jodhaltigen Kontrastmittel Imeron250® (MW 2996,7 HU) und Imeron300® (MW 2969,1 HU) besitzt. Die verschiedenen 0,5 molaren Kontrastmitteln Magnevist®, Omniscan® und Multihance® zeigten ebenfalls ein gutes Kontrastverhalten.

Damit konnten wir zeigen, dass sowohl Gadovist® als auch Magnevist® einen guten Kontrast bei einer relativ hohen Kontrastmittelmenge erzeugen. Demnach bietet Gadolinium eine gute Alternative zu jodhaltigen Kontrastmitteln bei Patienten mit Hyperthyreose oder Kontrastmittelallergien. Da gadoliniumhaltige Kontrastmittel bei Patienten mit Niereninsuffizienz in Dosen über 0,3 mmol/kg KG eine ähnliche Nephrotoxizität besitzen wie Jodhaltige, sollten sie nur für gezielte Fragestellungen mit geringem Kontrastmittelbedarf ausgewählt werden [9].

6. Anhang

6.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ANOVA	ANalysis Of VAriance
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DTPA	Diethylentriaminopentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Gd	Gadolinium
HU	Hounsfield – Units
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
RIS	Radiologie-Informations-System
MR	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
SD	Standardabweichung
SPSS®	Statistikprogramm für Windows
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

6.2. Tabellen

Patient	Untersuchung / Intervention	Gruppe	KM	KM-Menge [ml]	
1	Becken-Bein-Angiographie	1	Magnevist®	140,0	
2	Becken-Bein-Angiographie	1	Magnevist®	45,0	
3	Stentimplantation	3	Magnevist®	45,0	
4	Armphlepographie	6	Magnevist®	40,0	
5	Portdarstellung	7	Magnevist®	5,0	
6	Becken-Bein-Angiographie	1	Magnevist®	27,0	
7	Armphlepographie	6	Gadovist®	20,0	
8	Armphlepographie	6	Gadovist®	70,0	
9.1	Nieren-DSA	2	Gadovist®	40,0	26,7

Patient	Untersuchung / Intervention	Gruppe	KM	KM-Menge [ml]	
9.2	Tumorembolisation	3	Gadovist®		13,3
10	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	60,0	
11	Aortographie	6	Gadovist®	45,0	
12	Cavographie	6	Gadovist®	50,0	
13	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	90,0	
14	Truncographie	6	Gadovist®	90,0	
15	Hepatikographie	6	Gadovist®	110,0	
16	Armphlebographie	6	Gadovist®	20,0	
17	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	40,0	
18	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	50,0	
19.1	Cavographie	6	Gadovist®	60,0	30,0
19.2	Armphlebographie	6	Gadovist®		30,0
20	Nieren-DSA	2	Gadovist®	40,0	
21	Aortographie	6	Gadovist®	80,0	
22	Stentimplantation	3	Gadovist®	90,0	
23	Armphlebographie	6	Gadovist®	20,0	
24.1	Nieren-DSA	2	Gadovist®	70,0	46,7
24.2	Tumorembolisation	3	Gadovist®		23,3
25.1	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	120,0	72,0
25.2	Aspirationsthrombektomie	3	Gadovist®		48,0
26	Armphlebographie	6	Gadovist®	30,0	
27	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	60,0	
28	Kontrollangiographie	7	Gadovist®	5,0	
29	Cavographie	6	Gadovist®	60,0	
30	Armphelbographie	6	Gadovist®	40,0	
31.1	Mesenterikographie	6	Gadovist®	60,0	30,0
31.2	Mesenterikographie	6	Gadovist®		30,0
32.1	Aortographie	6	Gadovist®	50,0	16,7
32.2	Mesenterikographie	6	Gadovist®		16,7
32.3	Truncographie	6	Gadovist®		16,7
33.1	Mesenterikographie	6	Gadovist®	60,0	30,0
33.2	Stentimplantation	3	Gadovist®		30,0
34	Schulter-Arm-Angiographie	1	Gadovist®	40,0	
35	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	70,0	
36	Hepatikographie	6	Gadovist®	40,0	
37	Cavographie	6	Gadovist®	20,0	
38	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	25,0	
39	Portdarstellung	7	Gadovist®	18,0	

Patient	Untersuchung / Intervention	Gruppe	KM	KM-Menge [ml]	
40	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	40,0	
41	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	25,0	
42	PTC	5	Gadovist®	40,0	
43.1	Stentimplantation	3	Gadovist®	20,0	10,0
43.2	PTC	5	Gadovist®		10,0
44	PTC	5	Gadovist®	60,0	
45	Kontrollangiographie	7	Gadovist®	8,0	
46.1	PTC	5	Gadovist®	50,0	25,0
46.2	Stentimplantation	3	Gadovist®		25,0
47.1	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	70,0	42,0
47.2	Stentimplantation	3	Gadovist®		28,0
48.1	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	60,0	36,0
48.2	Stentimplantation	3	Gadovist®		24,0
49	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	30,0	
50.1	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	130,0	55,7
50.2	Nieren-DSA	2	Gadovist®		74,3
51.1	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	180,0	108,0
51.2	Stentimplantation	3	Gadovist®		72,0
52	Nieren-DSA	2	Gadovist®	90,0	
53	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	155,0	
54	Nieren-DSA	2	Gadovist®	80,0	
55	Nieren-DSA	2	Gadovist®	60,0	
56	TIPS	4	Gadovist®	50,0	
57	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	70,0	
58	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	60,0	
59	Aortographie	6	Gadovist®	50,0	
60	Cavafilterexplantation	3	Gadovist®	30,0	
61.1	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	90,0	54,0
61.2	Stentimplantation	3	Gadovist®		36,0
62	TIPS	4	Gadovist®	45,0	
63	Nieren-DSA	2	Gadovist®	30,0	
64	TIPS	4	Gadovist®	30,0	
65	Becken-Bein-Angiographie	1	Gadovist®	60,0	
66	Shuntdarstellung	7	Gadovist®	30,0	
67	Armphlebographie	6	Gadovist®	20,0	
68.1	Mesenterikographie	6	Gadovist®	70,0	35,0
68.2	Hepatikographie	6	Gadovist®		35,0
69	Kontrollangiographie	7	Gadovist®	30,0	

Patient	Untersuchung / Intervention	Gruppe	KM	KM-Menge [ml]	
70.1	Aortographie	6	Gadovist®	90,0	45,0
70.2	Truncographie	6	Gadovist®		45,0
71.1	Aortographie	6	Gadovist®	50,0	16,7
71.2	Mesenterikographie	6	Gadovist®		16,7
71.3	Truncographie	6	Gadovist®		16,7
72	Stentimplantation	3	Gadovist®	40,0	

Tabelle 20: Überblick über die durchgeführten Untersuchungen / Interventionen, verwendeten Kontrastmittel und -mengen

Patient	Maximal-punktzahl	Punkte A	Prozent A	Punkte B	Prozent B
1	12	8	66,7	9	75,0
2	12	10	83,3	11	91,7
3	8	6	75,0	8	100,0
4	8	6	75,0	8	100,0
5	4	4	100,0	4	100,0
6	12	12	100,0	11	91,7
7	8	8	100,0	8	100,0
8	8	4	50,0	5	62,5
9.1	16	14	87,5	15	93,8
9.2	8	8	100,0	7	87,5
10	12	11	91,7	11	91,7
11	8	6	75,0	8	100,0
12	8	8	100,0	7	87,5
13	12	10	83,3	9	75,0
14	8	7	87,5	8	100,0
15	8	8	100,0	8	100,0
16	8	7	87,5	8	100,0
17	12	10	83,3	12	100,0
18	12	11	91,7	12	100,0
19.1	8	5	62,5	6	75,0
19.2	8	7	87,5	7	87,5
20	16	12	75,0	14	87,5
21	8	7	87,5	8	100,0
22	8	8	100,0	7	87,5
23	8	2	25,0	5	62,5
24.1	16	16	100,0	14	87,5
24.2	8	8	100,0	7	87,5

Patient	Maximal-punktzahl	Punkte A	Prozent A	Punkte B	Prozent B
25.1	12	12	100,0	12	100,0
25.2	8	8	100,0	7	87,5
26	8	4	50,0	6	75,0
27	12	11	91,7	10	83,3
28	4	3	75,0	4	100,0
29	8	8	100,0	7	87,5
30	8	4	50,0	5	62,5
31.1	8	8	100,0	5	62,5
31.2	8	5	62,5	5	62,5
32.1	8	7	87,5	6	75,0
32.2	8	4	50,0	4	50,0
32.3	8	4	50,0	4	50,0
33.1	8	8	100,0	7	87,5
33.2	8	8	100,0	7	87,5
34	12	8	66,7	8	66,7
35	12	7	58,3	12	100,0
36	8	5	62,5	7	87,5
37	8	6	75,0	6	75,0
38	12	8	66,7	9	75,0
39	4	4	100,0	4	100,0
40	12	6	50,0	10	83,3
41	12	11	91,7	11	91,7
42	8	8	100,0	8	100,0
43.1	8	7	87,5	7	87,5
43.2	8	8	100,0	8	100,0
44	8	8	100,0	8	100,0
45	4	3	75,0	3	75,0
46.1	8	8	87,5	7	87,5
46.2	8	8	100,0	8	100,0
47.1	12	8	66,7	11	91,7
47.2	8	7	87,5	7	87,5
48.1	12	10	83,3	12	100,0
48.2	8	7	87,5	8	100,0
49	12	10	83,3	10	83,3
50.1	12	11	91,7	11	91,7
50.2	16	16	100,0	15	93,8
51.1	12	12	100,0	12	100,0

Patient	Maximal-punktzahl	Punkte A	Prozent A	Punkte B	Prozent B
51.2	8	8	100,0	5	62,5
52	16	14	87,5	15	93,8
53	12	12	100,0	9	75,0
54	16	13	81,3	13	81,3
55	16	16	100,0	16	100,0
56	8	7	87,5	6	75,0
57	12	8	66,7	11	91,7
58	12	7	58,3	10	83,3
59	8	6	75,0	6	75,0
60	8	2	25,0	6	75,0
61.1	12	12	100,0	12	100,0
61.2	8	8	100,0	8	100,0
62	8	6	75,0	6	75,0
63	16	13	81,3	15	93,8
64	8	8	100,0	7	87,5
65	12	12	100,0	11	91,7
66	4	4	100,0	3	75,0
67	8	8	100,0	8	100,0
68.1	8	8	100,0	8	100,0
68.2	8	7	87,5	7	87,5
69	4	4	100,0	4	100,0
70.1	8	7	87,5	6	75,0
70.2	8	6	75,0	5	62,5
71.1	8	8	100,0	8	100
71.2	8	7	87,5	7	87,5
71.3	8	7	87,5	7	87,5
72	8	8	100,0	8	100

Tabelle 21: Überblick über die vergebenen Punktzahlen beider Gutachter und Umrechnung in Prozent

(I) Gruppe	(J) Gruppe	Mittlere Differenz (I-J) A	Mittlere Differenz (I-J) B	Standard-fehler A	Standard-fehler B	Signifikanz A	Signifikanz B
1	2	-6,7792	-2,5174	4,7513	2,8795	0,980	1,000
	3	-7,8827	-0,3968	6,3160	3,5403	0,995	1,000
	4	-5,2042	9,7222	7,9044	4,6427	1,000	0,940
	5	-14,5792	-7,9861	4,4902	3,7362	0,149	0,812

(I) Gruppe	(J) Gruppe	Mittlere Differenz (I-J) A	Mittlere Differenz (I-J) B	Standard-fehler A	Standard-fehler B	Signifikanz A	Signifikanz B
	6	3,3896	6,8576	4,8099	3,5163	1,000	0,705
	7	-9,3708	-2,7778	6,1785	5,6543	0,976	1,000
2	1	6,7792	2,5174	4,7513	2,8795	0,980	1,000
	3	-1,1036	2,1205	6,4556	3,5267	1,000	1,000
	4	1,5750	12,2396	8,0164	4,6324	1,000	0,815
	5	7,8000	-5,4688	4,6845	3,7234	0,946	0,990
	6	10,1688	9,3750	4,9918	3,5027	0,682	0,215
	7	-2,5917	-0,2604	6,3212	5,6459	1,000	1,000
3	1	7,8827	0,3968	6,3160	3,5403	0,995	1,000
	2	1,1036	-2,1205	6,4556	3,5267	1,000	1,000
	4	2,6786	10,1190	9,0321	5,0696	1,000	0,919
	5	-6,6964	-7,5893	6,2659	4,2551	0,999	0,911
	6	11,2723	7,2545	6,4988	4,0633	0,980	0,836
	7	-1,4881	-2,3810	7,5680	6,0098	1,000	1,000
4	1	5,2042	-9,7222	7,9044	4,6427	1,000	0,940
	2	-1,5750	-12,2396	8,0164	4,6324	1,000	0,815
	3	-2,6786	-10,1190	9,0321	5,0696	1,000	0,919
	5	-9,3750	-17,7083	7,8644	5,2083	1,000	0,436
	6	8,5938	-2,8646	8,0512	5,0529	1,000	1,000
	7	-4,1667	-12,5000	8,9365	6,7185	1,000	0,907
5	1	14,5792	7,9861	4,4902	3,7362	0,149	0,812
	2	7,8000	5,4688	4,6845	3,7234	0,946	0,990
	3	6,6964	7,5893	6,2659	4,2551	0,999	0,911
	4	9,3750	17,7083	7,8644	5,2083	1,000	0,436
	6	17,9688*	14,8438	4,7439	4,2351	0,043	0,122
	7	5,2083	5,2083	4,7513	6,1273	1,000	1,000
6	1	-3,3896	-6,8576	4,8099	3,5163	1,000	0,705
	2	-10,1688	-9,3750	4,9918	3,5027	0,682	0,215
	3	-11,2723	-7,2545	6,4988	4,0633	0,878	0,836
	4	-8,5938	2,8646	8,0512	5,0529	1,000	1,000
	5	-17,9688*	-14,8438	4,7439	4,2351	0,043	0,122
	7	-12,7604	-9,6354	6,3652	5,9957	0,792	0,963
7	1	9,3708	2,7778	6,1785	5,6543	0,976	1,000
	2	2,5917	0,2604	6,3212	5,6459	1,000	1,000
	3	1,4881	2,3810	7,5680	6,0098	1,000	1,000
	4	4,1667	12,5000	8,9365	6,7185	1,000	0,907

(I) Gruppe	(J) Gruppe	Mittlere Differenz (I-J) A	Mittlere Differenz (I-J) B	Standard-fehler A	Standard-fehler B	Signifikanz A	Signifikanz B
	5	-5,2083	-5,2083	6,1273	6,1273	1,000	1,000
	6	12,7604	9,6354	6,3652	5,9957	0,792	0,963

*. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe 0,05 signifikant.

Tabelle 22: Mehrfachvergleiche Tamhane-Test, Vergleich der Mittelwerte der Prozente (abhängige Variable) je Gruppe für Gutachter A und B

6.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01: Strukturformel von Gadovist® 4
Abbildung 02: Strukturformel von Magnevist® 5
Abbildung 03: Vereinfachtes Schaltschema einer Anlage zur Digitalen Subtraktionsangiographie 10
Abbildung 04: Mesenterikographie 14
Abbildung 05: Armphlebographie 15
Abbildung 06: Armphlebographie 16
Abbildung 07: Becken-Bein-Angiographie 17
Abbildung 08: Transplantatnieren-DSA 18
Abbildung 09: CT-Tisch mit verschiedenen Fläschchen 20
Abbildung 10: Überblick über die Gruppenverteilung 24
Abbildung 11: Häufigkeit der vergebenen Prozente durch Gutachter A und B 26
Abbildung 12: Mittelwerte und SD der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter A 27
Abbildung 13: Mittelwerte und SD der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter B 27
Abbildung 14: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter A 28
Abbildung 15: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Punktzahlen je Gruppe; Gutachter B 28
Abbildung 16: Mittelwerte und SD der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter A 29

Abbildung 17: Mittelwerte und SD der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter B 30
Abbildung 18: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter A 30
Abbildung 19: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der vergebenen Prozente je Gruppe; Gutachter B 31
Abbildung 20: Graphische Darstellung der Dichtemittelwerteverschiedener Medien, aufsteigend sortiert 37
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Kontrastmittelpreise für eine Becken-Bein-Angiographie 40
Abbildung 22: Graphische Darstellung der Kontrastmittelpreise für eine MRT-Untersuchung eines 70 kg schweren Patienten 40

6.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 01: Patientendaten im Überblick 7
Tabelle 02: Durchgeführte Untersuchungen 7
Tabelle 03: Durchgeführte Interventionen 8
Tabelle 04: Kontraindikationen 8
Tabelle 05: Einteilung der Untersuchungen / Interventionen in Gruppen 11
Tabelle 06: Zuordnung von Kriterien zu den verschiedenen Gruppen 12
Tabelle 07: Zuordnung der Maximalpunktzahl zu den verschiedenen Gruppen 13
Tabelle 08: Volumen und arzneilich wirksame Bestandteile der neun gescannten Kontrastmittelfläschchen und NaCl 19
Tabelle 09: Preise für Angiographiekontrastmittel 22
Tabelle 10: Preise für MRT-Kontrastmittel 22
Tabelle 11: Mittlere-, minimale und maximale KM-Menge sowie Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervalle 25
Tabelle 12: Test der Homogenität der Varianzen 32
Tabelle 13: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung 33

Tabelle 14: Spearman-Rho Korrelationskoeffizient jeweils zwischen Kontrastmittelmenge und Maximalpunktzahl sowie Punkte A und Punkte B 33
Tabelle 15: Dichte und Standardabweichung verschiedener Medien der ersten Messung 35
Tabelle 16: Dichte und Standardabweichung der zweiten Messung und Dichtemittelwerte verschiedener Medien 36
Tabelle 17: Mittelwerte und SD für Becken-Bein-Angiographien 38
Tabelle 18: Kontrastmittelpreise für Becken-Bein-Angiographien berechnet anhand von Mittelwerten 38
Tabelle 19: Kontrastmittelpreise für eine MRT-Untersuchung berechnet anhand der Standarddosis für eine 70 kg schweren Patienten 39
Tabelle 20: Überblick über die durchgeführten Untersuchungen / Interventionen, verwendeten Kontrastmittel und -mengen 55
Tabelle 21: Überblick über die vergebenen Punktzahlen beider Gutachter und Umrechnung in Prozent 57
Tabelle 22: Mehrfachvergleiche Tamhane-Test, Vergleich der Mittelwerte der Prozente (abhängige Variable) je Gruppe für Gutachter A und B 59

7. Literaturverzeichnis

1. Arsenault TM, King BF, Marsh JW, Goodman JA, Weaver AL, Wood CP, Ehman RL (1996): Systemic gadolinium toxicity in patients with renal insufficiency and renal failure: Retrospective analysis of an initial experience, Mayo Clin Proc 71: 1150 - 1154

2. Arteaga J, Sorbet MJ, Urtasun F, Barberena J, Solano M, Asiron M (2000): A prospective study of gadolinium angiography in patients with chronic renal failure, J Am Soc Nephrol 11: 125A

3. Badiola CM (2004): Use of a mixture of gadolinium and iodinated contrast for angiography, Cardiovasc Intervent Radiol. 27(2): 148 - 150

4. Brown DB, Pappas JA, Vedantham S, Pilgram TK, Olsen RV, Duncan JR (2003): Gadolinium, Carbon Dioxide, and Iodinated Contrast Material for Planning Inferior Vena Cava Filter Placement: A Prospective Trial, Journal of Vascular and Interventional Radiology 14: 1017 – 1022

5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2007): Gadolinium-haltige Arzneimittel - Public Assessment Report: Increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents

6. Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, Hobbs BB, Fenster A (1993): Experimental and theoretical x-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents, Med Phys. 20: 15 – 31

7. Cowper SE (2001 - 2007): Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]

8. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE (2000): Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients, Lancet 356: 1000 - 1001

9. Erley CM, Bader BD, Berger ED, Tuncel N, Winkler S, Tepe G, Risler T, Duda S (2004): Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients, Nephrology Dialysis Transplantation 19(10): 2526 - 2531

10. Fachinformation Gadovist® (2004), Schering Wien GmbH

11. Fachinformation Magnevist® (2005), Schering Wien GmbH

12. Fobbe F, Wacker F, Wagner S (1996): Arterial angiography in high-kilovoltage technique with gadolinium as the contrast agent: first clinical experience, Eur Radiol. 6: 224 - 229

13. Gemery J, Idelson B, Reid S, Yucel EK, Pagan-Marin H, Ali S (1998): Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent, AJR Am J Roentgenol 171: 1277 - 1278

14. Gmelin E, Arlart IP (1987):, Digitale Subtraktionsangiographie, Technisch-physikalische Grundlagen, Thieme Verlag Stuttgart, S. 4-29

15. Grobner T (2006): Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?, Nephrol Dial Transplant 21: 1104 – 1108

16. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE (2007): Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis, J Am Acad Dermatol 56: 21 - 6. Epub 2006 Nov 9

17. Hahn D, Kenn W, Wittenberg G, Krause U, Schultz G, Pabst T (2000): Nichtinvasive Gefäßdiagnostik: Fortschritt für den Patienten, Deutsches Ärzteblatt Jg. 97, 39: A2527 - A2532

18. Hammer FD, Malaise J, Goffette PP, Mathurin P (2000): Gadolinium Dimeglumine. An Alternative Contrast Agent for Digital Subtraction Angiography in Patients With Renal Failure, Transplantation Proceedings 32: 432 - 433

19. Heller M (1995): Gefäßdiagnostik, Symposium Kiel, S. 2 - 3

20. Kalinowski M, Kress O, Wels T, Alfke H, Klose KJ, Wagner HJ (2002): X-ray digital subtraction angiography with 1 mol/l gadobutrol: results from a comparative porcine study with iodinated contrast agents, Invest Radiol. 37(5): 254 - 262

21. Kalinowski M, Wagner HJ (2004): 1-molar Gadobutrol as a contrast agent for digital subtraction angiography, Rofo 176(1): 85 - 90

22. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K (1990): Adverse reaction to ionic and nonionic contrast media, A report from a japanese committee on the safety of contrast media, Radiology 175: 621

23. Kauffmann GW, Richter GM (1994): Gefäßinterventionen, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York

24. Kaufman JA, Geller SC, Waltman AC (1996): Renal insufficiency: gadopentetate dimeglumine as a radiographic contrast agent during peripheral vascular interventional procedures, Radiology 198: 579 - 581

25. Kim MD, Kim H (2003): Gadolinium dimeglumine as a contrast agent for digital subtraction angiography: in vitro hounsfield unit measurement and clinical efficacy, Yonsei Med 44(1): 138 - 142

26. Matchett WJ, McFarland DR, Russel DK, Sailors DM, Moursi MM (1996) Azotemia: Gadopentetate Dimeglumine as Contrast Agent at Digital Substraction Angiography, Radiology 201: 569 - 571

27. Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH (1996): Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases, AJR 167: 847 - 849

28. Niendorf HP, Dinger JC, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauß W (1991): Tolerance data of Gd-DTPA: a Review,
Eur. J. Radiol. 13: 15 - 20

29. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauß W (1991): Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience, Magn. Reson. Med. 22: 222 - 228

30. Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almén T (2002): Are Gadolinium-based Contrast Media Really Safer than Iodinated Media for Digital Subtraction Angiography in Patients with Azotemia?, Radiology 223: 311 - 318

31. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiftl H (2002): Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procederes in patients with impaired renal function, Nephr Dial Transplant. 17: 824 - 828

32. Robert A, Bonneville F, Miralbes S, Huart JY, Cattin F, Qantin N, Bonneville JF (2002): Gadolinium in aterography and interventional radiology: 39 Patients, J Radiology 83: 1759 - 1763

33. Schmitz SA, Wagner S, Schuhmann-Giampieri G, Wolf KJ (1995): Evaluation of gadobutrol in a rabbit model as a new lanthanide contrast agent for computed tomography, Invest Radiol 30: 644 - 649

34. Spinosa DJ, Angle JF, Hagspiel KD, Hartwell GD, Jenkins AD, Matsumoto AH (2000): Interventional uroradiologic procedures performed using gadodiamide as an alternative to iodinated contrast material, Cardiovasc Intervent Radiol 23: 72 - 75

35. Spinosa DJ, Angle JF, Hagspiel KD, Kern JA, Hartwell GD, Matsumoto AH (2000): Lower extremity arteriography with use of iodinated contrast material or gadodiamide to supplement CO_2 angiography in patients with renal insufficiency. J Vasc Interv Radiol 11: 35 - 43

36. Spinosa DJ, Kaufmann JA, Hartwell GD (2002): Gadolinium Chelates in Angiography and Interventional Radiology: A Useful Alternative to Iodinated Contrast Media for Angiography, Radiology 223: 319 - 325

37. Spinosa DJ, Matsumoto AH (1999): Gadolinium-Based contrast Agents in Angiography and Interventional Radiology, Am J Rad 173: 1403 - 1409

38. Ulrich H (2002): Chronik 100 Jahre Anwendungen der Röntgenstrahlen in der medizinischen Diagnostik, Deutsches Röntgen-Museum, www.roentgen-museum.de

39. Waught JR, Sacharias N (1992): Arteriographic complications in the DSA, Radiology 182: 243 - 246

40. Weinmann HJ (1997): Eigenschaften von Gd-DTPA-Dimeglumin in Magnevist - Eine Monographie, In: Felix R, Heshiki A, Hosten N, Hricak H, Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 7 - 16

41. Zeller T, Muller C, Frank U, Burgelin K, Sinn L, Horn B, Flugel PC, Roskamm H (2002): Gadodiamide as an alternative contrast agent during angioplasty in patients with contraindications to iodinated media, J Endovasc Ther: 9(5): 625 - 632

42. Zwaan M (1997): Angiographie mit Kohlendioxid, Pharmakologische Grundlagen positiver und negativer Kontrastmittel, Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz, S. 13 – 20

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Gerrit Krupski-Berdien für die Überlassung des Themas und die freundliche und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Habermann danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Auswertung der Angiographieaufnahmen.

Herrn Dr. Marc Regier danke ich für die Hilfestellung bei der Durchführung der CT-Dichtemessung.

Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Kai Uwe Petersen für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Den Mitarbeitern des Archivs, insbesondere Herrn Klaus Thiel, möchte ich für die Bereitstellung der Angiographieaufnahmen danken.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meinen Großeltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich in allen Lebenslagen immer unterstützt haben. Danken möchte ich auch meinen Freunden, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Angelika Gutsch
Adresse:	Kegelhofstraße 25, 20251 Hamburg
Geburtsdatum:	31.07.1983
Geburtsort:	Hoyerswerda
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

1990 - 1992	Karl – Liebknecht – Oberschule Lauta
1992 - 1994	Hans Coppi Grundschule Lauta
1994 - 2002	Lessing – Gymnasium Hoyerswerda

Studium:

Seit 10/2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
09/2004	Ärztliche Vorprüfung
08/2007- 12/2007	PJ Radiologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
12/2007-04/2008	PJ Onkologie und Kardiologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Fortbildungen:

17.10.-03.11.2007	Reisemedizinische Fortbildung Tansania

10. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: