

Inzidentelle venöse Pathologien bei Patienten mit Verdacht auf eine periphere
arterielle Verschlusskrankheit im Rahmen einer peripheren
Magnetresonanztangiographie mit dem Blood-Pool-Kontrastmittel
Gadofosveset Trisodium

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Ute Lina Fahlenkamp
aus Willich

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. W. A. Willinek
2. Gutachter: Prof. Dr. J. C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 13. Januar 2011

Aus der Radiologischen Universitätsklinik der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Prof. Dr. med. H. H. Schild

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Erkrankungen der peripheren Gefäße	4
1.1.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit	4
1.1.2	Begleiterkrankungen des venösen Systems	7
1.2	Bildgebende Diagnostik von Gefäßerkrankungen	11
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	29
2	Material und Methoden	30
2.1	Patienten	30
2.2	Gadofosveset Trisodium	30
2.3	MR-Angiographie	38
2.4	Vergleichende Untersuchungsmethoden	40
2.5	Bildanalyse	40
3	Ergebnisse	43
3.1	Epidemiologisch erhobene Daten	43
3.2	Venöse Gefäßpathologien	43
3.2.1	Korrelation durch farbkodierte Duplexsonographie	51
3.3	Artefakte	52
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	65
	Literaturverzeichnis	66
	Danksagung	87

1 Einleitung

Seit 1895 Wilhelm Conrad Röntgen die nach ihm benannten Röntgenstrahlen entdeckte, haben sich die bildgebenden Verfahren sowohl in Bezug auf die diagnostische Qualität als auch in Bezug auf die Patientensicherheit stetig verbessert. Für die Diagnostik von Gefäßerkrankungen werden alle in der Radiologie heute angewandten bildgebenden Verfahren - Ultraschall, konventionelles Röntgen, Computertomographie und Magnetresonanztomographie - eingesetzt. Die neueren Technologien ermöglichen mittlerweile die genaue Quantifizierung einer Gefäßeinengung und die morphologisch präzise Charakterisierung von Gefäßwandveränderungen. Auf diese Weise hat auch die Bildgebung entscheidend zum Verständnis von Gefäßerkrankungen beigetragen.

Zu Beginn der 1980er Jahre erfolgte die erste Gefäßdarstellung durch Magnetresonanztomographie. Seitdem hat neben zahlreichen anderen Anwendungsgebieten auch die Angiographie von der fortschreitenden Entwicklung der Magnetresonanztomographie profitiert. Stärkere Magnetfelder und neue Techniken der Datenerfassung und -verarbeitung ermöglichen eine hohe Ortsauflösung bei relativ geringen Aufnahmezeiten. Zudem hat der Einsatz spezieller Kontrastmittel die diagnostischen Möglichkeiten erweitert: Nachdem zunächst vor Allem blutflussbezogene Effekte für die Darstellung von Gefäßen genutzt worden sind, stellte sich heraus, dass durch den Einsatz von Kontrastmitteln auch dynamische Informationen erhoben werden können. Dadurch steigen Sensitivität und Spezifität und funktionelle Aussagen werden möglich. Wegen dieses großen Gewinns an Information nimmt die Anzahl der mit Kontrastmittel durchgeführten Untersuchungen stetig zu.

1.1 Erkrankungen der peripheren Gefäße

1.1.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

Epidemiologie und Risikofaktoren der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) dient als Oberbegriff für eine verminderte Perfusion der Extremitäten aufgrund einer graduellen Einengung oder eines kompletten Verschlusses der entsprechenden Arterien. Ihre Prävalenz in Deutschland ist hoch: Epide-

miologische Studien sprechen von einer Gesamtprävalenz der PAVK von 3 bis 10 % und bei Personen über 70 Jahren von 15 bis 20 %, so dass in Deutschland von etwa 3,3 Millionen an PAVK Erkrankten ausgegangen werden kann (Diehm et al. 2004). Zu etwa 95 % ist die PAVK arteriosklerotisch bedingt, die übrigen 5 % werden durch verschiedene entzündliche Gefäßkrankungen verursacht (Norgren et al. 2007). Auch wenn die PAVK selten unmittelbar selbst zum Tode führt, ist die Sterblichkeit der Betroffenen aufgrund der Assoziation zur koronaren Herzerkrankung oder zerebralen Ischämie deutlich erhöht (Kannel 1994; Wilterdink und Easton 1992; Criqui et al. 1992).

Als Risikofaktoren für Entwicklung und Progression der PAVK gelten vor Allem Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie (Hiatt 2001; Tierney et al. 2000). Weitere Risikofaktoren stellen fortgeschrittenes Alter, körperliche Inaktivität und eine positive Familienanamnese dar (Kozakova et al. 2010; Hazzard 1989; Schulman 1999; Broeckel et al. 2002). Bei Frauen wird prämenopausal ein protektiver Effekt von Östrogenen postuliert, der postmenopausal in Folge der veränderten Hormonsituation nicht mehr vorhanden ist (Kuller 2010).

Stadieneinteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Im Anfangsstadium ist das Leitsymptom der PAVK der belastungsabhängige, ischämische Muskelschmerz distal der Stenose, welcher auch als "Claudicatio intermittens" bezeichnet wird. Die klinische Einteilung erfolgt in Deutschland üblicherweise nach der Stadieneinteilung von René Fontaine (französischer Chirurg, 1899 - 1979) und ist in Tabelle 1 dargestellt (Norgren et al. 2007). Die Haut der betroffenen Extremität ist blass und kühl, später zeigen sich trophische Störungen und Wundheilungsstörungen, im fortgeschrittenen Stadium auch Nekrosen und Gangränne insbesondere an Druckstellen. Als objektives Kriterium zur Beurteilung des Schweregrades der PAVK gilt der Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI), der das Verhältnis von systolischem Druck am Knöchel und systolischem Druck am Oberarm abbildet (siehe Tabelle 2): Ein ABI von unter 0,9 wird von einer hämodynamisch signifikanten arteriellen Stenose verursacht und dient als hämodynamische Definition der PAVK (Norgren et al. 2007; Grenon et al. 2009).

Stadium	Klinisches Bild
I	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200 Meter
IIb	Gehstrecke < 200 Meter
III	Ruhschmerz
IV	Ulcus, Gangrän

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Fontaine

ABI	Schweregrad der PAVK
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
> 0,9	Normalbefund
0,75 - 0,9	leichte PAVK
0,5 - 0,75	mittelschwere PAVK
< 0,5	schwere PAVK (kritische Ischämie)

Tabelle 2: Ankle-Brachial-Index (ABI)-Kategorien zur Abschätzung des Schweregrads der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Der Ankle-Brachial-Index bildet das Verhältnis des systolischen Drucks am Knöchel zum systolischen Druck des Oberarms ab.

Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Als zentrales Element der Therapie der peripheren Arteriosklerose ist die konsequente Beseitigung aller Risikofaktoren anzusehen: Nikotinabstinenz, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und die optimale Einstellung von Diabetes mellitus, Hypertonie und einer Fettstoffwechselstörung entsprechen Primärprophylaxe und kausalem Therapieprinzip. In frühen Stadien der Erkrankung (Fontaine I bis II b) zählt auch Gehtraining zur Basisbehandlung. Daneben kann der Einsatz von Statinen, einer Medikamentengruppe zur Senkung der Biosynthese von Cholesterin, unabhängig von einer eventuell bestehenden Dyslipidämie Gesamtmortalität und vaskuläre Ereignisrate signifikant senken (Heart Protection Study Collaborative Group 2002; Lawall und Diehm 2009). Teilweise werden auch Thrombozytenaggregationshemmer

eingesetzt (Sobel und Verhaeghe 2008; Belch et al. 2008; Baigent et al. 2002; Bhatt et al. 2006). Die Therapie der kritischen Extremitätenischämie hat neben der Schmerzlinderung die Abheilung von Ulzerationen und die Vermeidung der Amputation zum Ziel. Eine medikamentöse Therapie besteht im Einsatz von Prostanoiden, die intravenös über mehrere Tage infundiert werden und eine lokale Gefäßdilatation mit anhaltendem Effekt bewirken (Loosemore et al. 1994). Prinzipiell sollte bei kritischer Ischämie jedoch schnellstmöglich eine Revaskularisation erfolgen. Dafür stehen endovaskulär-interventionelle Maßnahmen in Form von perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) oder Stentimplantation und offene Chirurgie als Thrombendarteriektomie oder Bypassoperation zur Verfügung (Norgren et al. 2007).

1.1.2 Begleiterkrankungen des venösen Systems

Patienten mit Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems zeigen häufig gleichzeitig eine Affektion des venösen Gefäßsystems. Eine einzelne, hinreichende Begründung für diesen Zusammenhang existiert nicht, so dass von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden muss (Bagot und Arya 2008; Heit et al. 2000; Nielsen 1991; Rosendaal 1999).

Die häufigsten Erkrankungen des venösen Gefäßsystems sind Varikosis und venöse Thrombosen. Die Koinzidenz von arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen ist von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht worden (Ageno et al. 2006; Glynn und Rosner 2005; Reich et al. 2006; van der Hagen et al. 2006; Weischer et al. 2009). Auch wenn derzeit die Studienergebnisse diesbezüglich uneinheitlich sind (Tsai et al. 2002), haben einige Autoren gemeinsame Risikofaktoren und Prädispositionen beschrieben. Die genauere Untersuchung der Zusammenhänge ist sinnvoll, um auf dieser Grundlage präventive Ansätze zu entwickeln, die die Ausweitung der Erkrankung eines Gefäßbereichs auf den anderen verhindern oder zumindest verzögern können. Auf der anderen Seite hat ein Zusammenhang auch für jeden einzelnen Patienten eine Relevanz, da z.B. ab einem bestimmten Stadium der PAVK wichtige therapeutische Maßnahmen der venösen Erkrankungen kontraindiziert sind oder auch Ulzera der unteren Extremitäten in 10 bis 15 % gemischt arteriell-venösen Ursprungs sind (Körper et al. 2009).

Varikosis

Die Varikosis ist eine Erkrankung multifaktorieller Genese, bei der sich durch Störungen in der funktionellen Ordnung zwischen Intima, Muskelzellen, Basalmembran, kollagenen Fibrillen, elastischen Fasernetzen und Grundsubstanz die gerichtete Kontraktionsübertragung der Myozyten zunehmend verliert, so dass es zum Tonusverlust und zur Dilatation der Venenwand kommt. Ohne Therapie entwickelt sich daraus mit zunehmendem Lebensalter eine venöse Insuffizienz, die sich zunächst durch Stauungszeichen äußert und später durch Ödeme und trophische Veränderungen mit Pigmentverschiebungen aufgrund der Ruptur von Kapillaren und Venolen auffällt. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur Hautatrophie mit Neigung zu Ulzerationen. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose (Creutzig 2004).

Auch als Folge einer tiefen Beinvenenthrombose kann es insbesondere bei Patienten höheren Alters aufgrund einer Destruktion der Klappen des tiefen Venensystems und der Perforansvenen zu einer chronischen venösen Insuffizienz mit den oben genannten klinischen Symptomen kommen (Prandoni et al. 2004). Aufgrund seiner Ätiologie wird dieser Zustand als postthrombotisches Syndrom bezeichnet, wobei die Inzidenz bei asymptomatischen Thrombosen etwa 16,7 % beträgt und bei symptomatischen Thrombosen bis auf 27 % steigt (Prandoni et al. 2004; Schindler und Dalziel 2005).

Venöse Thrombosen

Bei der venösen Thrombose handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der tiefen Venenstrombahn durch ein Blutgerinnsel. Dabei gilt bezüglich ihrer Ätiologie auch heute noch die von Rudolf Virchow 1852 postulierte Trias aus verlangsamtem Blutfluss, Veränderungen der Gefäßwand und Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes (Bagot und Arya 2008; Nielsen 1991).

Zu den klassischen Risikofaktoren venöser Thrombosen gehören in Wechselwirkung mit einem verlangsamten Blutfluss Immobilisation und kürzlich vorangegangene Operationen, da diese zusätzlich zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen. Außerdem mindern erhöhte Östrogenspiegel - durch exogene Zufuhr, Schwangerschaft oder Adipositas - den Venen-tonus, wodurch der Blutfluss ebenfalls verlangsamt wird. Eine Zerstörung des Endothels re-

duziert die endothelvermittelte Antithrombogenität durch Freilegung der subendothelialen Matrix mit Folge der Kontaktaktivierung des Faktors XII und Start der intrinsischen Gerinnungskaskade. In Beziehung zu einer veränderten Blutgerinnung stehen Schwangerschaft, die Verwendung oraler Kontrazeptiva, Gerinnungsstörungen wie Mangel oder Dysfunktion von Antithrombin III, Protein C und Protein S, Vorhandensein von Anti-Phospholipid-Antikörpern, die Faktor V Leiden-Mutation und Thrombozytenfunktionsstörungen (Kearon 2004). Daneben führen maligne Grunderkrankungen durch verschiedene Faktoren zum häufigeren Auftreten venöser Thrombosen; durch Kompression oder Infiltration der Beckenorgane erhöht sich das Risiko einer Beinvenenthrombose signifikant (Rosendaal et al. 2002). Auch Rauchen wird als isolierter Risikofaktor angesehen, da es mit erhöhten Plasmafibrinogenspiegeln einhergeht und außerdem Hinweise darauf bestehen, dass es die intrinsische Blutgerinnung über Verletzung des Endothels oder über Anoxie fördern könnte (Tsai et al. 2002). Allgemein rangiert die Lebenszeitprävalenz für eine venöse Thrombose zwischen 2 bis 5 %, wobei zahlreiche Thrombosen klinisch stumm verlaufen (Wells et al. 1998).

Klinische Zeichen einer venösen Thrombose bestehen in Schwellung, Überwärmung, zyanotisch-rötlicher Verfärbung der Haut und verstärkter Schmerzempfindlichkeit insbesondere bei Wadenkompression, Dorsalflexion des Fußes oder Druck auf die mediale Fußsohle. Isoliert verwendet ist die Aussagekraft der klinischen Untersuchung jedoch limitiert (Gaitini 2007; Baldt et al. 1996; Goodacre et al. 2005), da es sich bei zahlreichen der Symptome um relativ unspezifische Zeichen handelt. Routinemäßiges Verfahren zum Ausschluss von Thrombosen ist die Messung der D-Dimere im Serum. Hierbei handelt es sich um Fibrinogenspaltprodukte, die bei Aktivierung des fibrinolytischen Systems gebildet werden. Bei Patienten mit frischer Thrombose oder pulmonaler Embolie finden sich regelmäßig erhöhte Werte, so dass eine normale D-Dimer-Serumkonzentration ein thromboembolisches Ereignis ausschließt (Kearon et al. 2005; Perrier 1997).

Bei Übersehen einer vorhandenen Thrombose sind Mortalität und Morbidität deutlich erhöht (Kearon 2004; Prandoni et al. 2002; Pinede et al. 2001). Eine gefährliche Komplikation der frischen Thrombose ist die Lungenembolie, die entsteht, wenn sich der Thrombus von der Gefäßwand löst und durch den Blutstrom verschleppt wird. Während die Mehrzahl aller Lun-

genembolien klinisch stumm verläuft, verursachen größere Emboli eine akute Symptomatik und können wegen der Rechtsherzbelastung und der mangelnden Oxygenierung des Blutes lebensbedrohlich sein: Ungefähr 10 % der symptomatischen Lungenembolien führen bereits vor einer möglichen Intervention zum Tode und weitere 5 % der Patienten, bei denen eine Lungenembolie diagnostiziert wird, versterben trotz Therapie daran (Kearon 2004).

Die initiale Therapie einer peripheren Thrombose besteht gemäß den Leitlinien der "Deutschen Gesellschaft für Phlebologie" in der ein- bis mehrfach täglichen subkutanen Gabe von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin zur Prävention von Thrombuswachstum und Lungenembolie (Wells et al. 1998). Thrombusbeseitigende Maßnahmen in Form von Lysetherapie, Operation oder interventionellen Verfahren werden nur in Ausnahmefällen eingesetzt (O'Meara et al. 1994; Perkins et al. 1996). Die Immobilisierung, die früher grundsätzlich bei Beinvenenthrombose angeordnet wurde, ist hingegen heute unabhängig von der Lokalisation nur noch indiziert, wenn dadurch Beschwerden gelindert werden können (Anderson et al. 2009).

1.2 Bildgebende Diagnostik von Gefäßerkrankungen

Die Möglichkeiten der heutigen Therapieoptionen verschiedener Gefäßerkrankungen sind umso besser, je früher die Diagnose gestellt wird. Neben den qualitativen Anforderungen einer schnellen und dabei gleichermaßen zuverlässigen wie reproduzierbaren Diagnostik ist dafür ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren wünschenswert, das komplikationsarm und im besten Fall ambulant durchgeführt werden kann. Bei systemischen Erkrankungen ist die hochaufgelöste Darstellung des gesamten Gefäßbaumes sinnvoll und vor geplanter Operation ist zusätzlich eine dreidimensionale Darstellung des Operationsgebietes von Vorteil (Hingorani et al. 2007).

Die Qualität der modernen Bildgebung hat die Versorgung von Patienten mit Gefäßerkrankungen grundlegend verändert. Beispielsweise sind im arteriellen Gefäßsystem die genaue Quantifizierung einer Stenose und die Charakterisierung der Plaquezusammensetzung eine essentielle Grundlage für Risikoadjustierung und medikamentöse, interventionelle oder chirurgische Behandlung (Dormandy und Rutherford 2000). Oftmals werden im Krankheits- und Therapieverlauf mehrere bildgebende Verfahren kombiniert. Dabei dient als primäre Untersuchung sowohl bei arteriellen als auch bei venösen Erkrankungen üblicherweise die farbkodierte Duplex-Sonographie, für die genauere Beurteilung und insbesondere als Operationsplanung folgt im weiteren Verlauf eine kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MR-Angiographie) (Hingorani et al. 2007). Die konventionelle Angiographie zu ausschließlich diagnostischem Zweck - heute durchgeführt als digitale Subtraktionsangiographie (DSA) - wird zunehmend durch nicht-invasive Verfahren verdrängt, bietet jedoch durch die Möglichkeit der Intervention in gleicher Sitzung mit der Diagnostik einen eindeutigen Vorteil im Vergleich zu anderen Verfahren (Berg et al. 2005).

Farbkodierte Duplex-Sonographie

Die farbkodierte Duplex-Sonographie (FKDS) wird als Screeningverfahren für Gefäßveränderungen im arteriellen wie auch im venösen Gefäßsystem eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine Ultraschallmethode, die Frequenzen zwischen 7 und 10 MHz verwendet (Gaitini 2007; Gautier et al. 2005). In der Gefäßdiagnostik werden zur Befunderstellung hochaufgelöste B-Mode-Bilder mit einer Frequenzanalyse entsprechend des Dopplereffektes kombiniert: Alle vorhandenen Flussinformationen werden auf diese Weise in einer Farbskala kodiert (Schulte-

Altedorneburg et al. 2002). Beurteilt werden Gefäßverlauf, Gefäßmorphologie und funktionelle Informationen: Durch die Dopplersonographie können z.B. stenosebedingte Flussbeschleunigungen oder poststenotische Strömungsturbulenzen diagnostiziert werden (de Smet et al. 1996; Whyman et al. 1993). Auch der Knöchel-Arm-Index kann auf diese Weise bestimmt werden (Hamel et al. 2010). Zur Diagnostik venöser Thrombosen macht man sich die leichte Komprimierbarkeit von Venen und das physiologischerweise atemabhängige Flussprofil zu Nutze (Gaitini 2007). Eine Thrombose ist hingegen durch Flussabnormitäten und insbesondere durch fehlende Komprimierbarkeit gekennzeichnet: Bei einer tiefen Beinvenenthrombose in den Femoral- und Poplitealvenen hat diese Methode eine Sensitivität von 97 bis 100 % und Spezifität von 98 bis 99 %, für Thrombosen im Unterschenkel kann man von 50 bis 70 % bezüglich der Sensitivität respektive 60 % in Bezug auf die Spezifität ausgehen (Gaitini 2007; Baarslag et al. 2002). Daneben kann anhand des Organisationsgrades, der Adhäsion und des Okklusionsgrades auch das Risiko für die Entwicklung einer Lungenembolie oder eines postthrombotischen Syndroms beurteilt werden (Gaitini 2007). Als nicht-invasive Untersuchungsmethode, die kostengünstig und an vielen Stellen verfügbar ist, sind nahezu beliebig häufige FKDS-Untersuchungen möglich (Gautier et al. 2005). Nachteilig ist die starke Untersucherabhängigkeit.

Digitale Subtraktionsangiographie

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) beinhaltet eine arterielle Katheterisierung und Röntgenaufnahmen des Gefäßgebietes vor und nach Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels. Die Subtraktion der beiden Bilder voneinander stellt die kontrastierten Arterien isoliert dar. Lange Zeit galt die DSA als Referenzstandard in der definitiven Abklärung und Charakterisierung arteriosklerotischer Veränderungen. Der hohen diagnostischen Aussagekraft stehen allerdings die Verwendung ionisierender Strahlung, jodhaltiger Kontrastmittel und das invasive Vorgehen gegenüber, weshalb sie an vielen Stellen durch andere Verfahren ersetzt wird. Meist wird die konventionelle DSA auf zwei oder drei jeweils zweidimensionale Projektionen beschränkt, so dass prinzipiell die Gefahr gegeben ist, durch exzentrische Lumina den Grad einer Stenosierung nicht richtig einzuschätzen. Man kann diesem Problem durch entsprechende Bearbeitung zu Maximum Intensity Projections (MIP) und durch Shaded Surface Display (SSD) begegnen (3D-DSA), gewisse Einschränkungen bleiben jedoch bestehen

(Schulte-Altendorneburg et al. 2002; Anzalone et al. 2005; Sugahara et al. 2002).

Auch die eingesetzten jodhaltigen Kontrastmittel können zu Komplikationen führen (Morcos und Thomsen 2001; Namasivayam et al. 2006). Neben den relativ seltenen klassisch-anaphylaktoiden IgE-abhängigen Reaktionen auf Kontrastmittel können insbesondere ionische Kontrastmittel ohne vorherige Sensibilisierung als direkte Histaminliberatoren wirken (Michels und Hoppe 2008). Die klinische Präsentation ist in den genannten Fällen nicht voneinander zu unterscheiden und reicht im Einzelfall von einer allgemeinen Unruhesymptomatik über Rhinorrhoe und Urtikaria bis hin zum Larynxödem, Bronchospasmus, Kreislaufchock und letztendlich zum Kreislaufversagen.

Das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie kann durch Hydratation vor und nach der Untersuchung reduziert werden (Andrews 2004). Vorausgegangene Studien berichten von einer kontrastmittelinduzierten renalen Dysfunktion bei 1 % bis zu 5 % (Schulte-Altendorneburg et al. 2002; Davies und Humphrey 1993; Foo et al. 1997). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist wegen der Gefahr des akuten Nierenversagens iodiertes Kontrastmittel allerdings generell nur mit Vorbehalt einzusetzen (McCullough 2008). Bei Patienten, die aufgrund eines Diabetes mellitus mit Metformin behandelt werden, sollte die Metforminmedikation wegen der Assoziation mit schwerer Laktatazidose und einer Verschlechterung der Nierenfunktion für mindestens 48 Stunden ausgesetzt werden und nach Möglichkeit nicht vor einer postangiographischen Kontrolle des Serumkreatininwertes wieder eingenommen werden (Goergen et al. 2010). Eine Alternative zur Anwendung von iodhaltigem Kontrastmittel besteht in der Applikation von Kohlendioxid (Shaw und Kessel 2006). Hierbei entsteht die Gefäßdarstellung durch eine verminderte Dichte in den Gefäßen. Die Kohlendioxidbläschen lösen sich im Allgemeinen rasch im Blut auf und verursachen selten Komplikationen, sollten aber nicht bei Patienten mit Rechts-Links-Shunt im Herzen angewandt werden. Außerdem ist dieses Verfahren nicht für die Darstellung größerer Gefäßterritorien geeignet (Andrews 2004) und wird von vielen Patienten als schmerzhaft empfunden (Shaw und Kessel 2006).

Phlebographie

Die konventionelle Phlebographie, ebenfalls eine Technik, die den Einsatz von Röntgenstrahlung und iodhaltigem Kontrastmittel erfordert, kann mit aufsteigenden oder absteigenden

den Techniken durchgeführt werden, wobei die deszendierende Technik heute üblicherweise nicht mehr angewandt wird. Nach Punktion einer peripheren Vene im Fußrücken werden 50 bis 100 ml Kontrastmittel injiziert und proximal davon Aufnahmen gemacht. Untersuchungen an der oberen Extremität können bei liegendem Patienten durchgeführt werden, für Aufnahmen der unteren Extremität werden die Patienten üblicherweise auf einem kippbaren Tisch gelagert, so dass der Patient sich anfänglich in aufrechter Position befindet und dann sukzessive in die Horizontale gebracht werden kann (Lee et al. 1989). Die Darstellung der venösen Kapazitätsgefäße wird dadurch verlängert, weil die Schwerkraft einem zu schnellen Rückfluss des Kontrastmittels entgegenwirkt (Andrews 2004).

Bis vor einigen Jahren galt die Phlebographie als Standarduntersuchung in der definitiven Abklärung von venösen Erkrankungen (Baladt et al. 1996). Bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers ist sie prinzipiell ein verlässliches diagnostisches Verfahren insbesondere für Thrombosen im Bereich des Beckens. Auch wenn die diagnostische Aussagekraft der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) durch kurz zurückliegende Operationen, Verletzungen oder starke Ödeme eingeschränkt ist, muss häufig auf die Phlebographie zurückgegriffen werden (Andrews 2004). Unterhalb des Knies ergeben sich hingegen häufiger diagnostische Schwierigkeiten durch eingeschränkte Füllung oder gegenseitige Überlagerung von Gefäßen, weshalb die Untersuchervariabilität relativ hoch ist (Baarslag et al. 2002; Fraser et al. 2002). Daneben beruht die diagnostische Aussagekraft der Phlebographie ausschließlich auf anatomischen Begebenheiten, physiologische Parameter können nicht zur Darstellung gebracht werden (Gaitini 2007). Außer den oben aufgeführten Nebenwirkungen des jodhaltigen Kontrastmittels, welches gleichermaßen in der arteriellen und der venösen Gefäßdarstellung verwendet wird, birgt die Phlebographie selbst ein gewisses Risiko für Phlebitiden und Thrombosen, insbesondere besteht die Gefahr des proximalen Wachstums einer bereits vorhandenen Thrombose (Schindler und Dalziel 2005; Andrews 2004). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass bei Schwangeren, einem Kollektiv mit signifikant erhöhter Inzidenz von Beinvenenthrombosen, die Anwendung der konventionellen Phlebographie aufgrund der Strahlenbelastung des Feten eingeschränkt ist (Gaitini 2007).

Computertomographische Angiographie

Die computertomographische Angiographie (CT-Angiographie, CTA) basiert ebenfalls auf Röntgenstrahlung. Sie hat sich als hochsensitive und hochspezifische Technik in der Beurteilung von Arterien und Venen erwiesen (Berg et al. 2005; Chen et al. 2004). Speziell Mehrzeilendetektorgeräte erlauben eine Genauigkeit, die nah an diejenige der DSA heranreicht (Berg et al. 2005; Ertl-Wagner et al. 2004). Das der Computertomographie zugrundeliegende Prinzip ist der Vergleich zwischen ausgesandter und gemessener Strahlungsintensität, d.h. der Abschwächung der Strahlung durch das untersuchte Gewebe (Peters 1975). Durch einen Computer wird aus den aufgenommenen Daten ein Volumendatensatz errechnet, der durch dreidimensionale Rekonstruktionen wie Maximum Intensity Projection (MIP), Shaded Surface Display (SSD) und Volume Rendering (VR) eine fundierte Interpretation der Gefäßsituation im dargestellten Gebiet ermöglicht (Berg et al. 2005). Dabei ist die CT-Angiographie trotz möglicher Nebenwirkungen auf das verwendete Kontrastmittel (allergische Reaktionen, mögliche thyreotoxische Krise bei Hyperthyreose, Nephrotoxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion) und Schädigungen durch die verwendete ionisierende Strahlung weniger invasiv und damit komplikationsärmer als die DSA (Olbricht et al. 1995). Eine Einschränkung der CT-Angiographie ist im arteriellen System allerdings eine tendenzielle Unterschätzung des Stenosegrades und die Beeinträchtigung der Bildqualität durch wandständige Verkalkungen (Berg et al. 2005).

Die computertomographische Untersuchung der Venen ist zwar spezifisch (93 %) in Bezug auf die Darstellung venöser Thrombosen, im Vergleich zum Ultraschall ist sie aber deutlich weniger sensitiv (53 %) und hat einen geringen positiv-prädiktiven Wert (53%) (Peterson et al. 2001). Zur Diagnostik der Lungenarterienembolie gilt die CT-Angiographie hingegen heute als Methode der Wahl (Cueto et al. 2001; van Beek et al. 2001; Schoepf et al. 2002).

Magnetresonanztomographie

Die bisher vorgestellten Verfahren zeigen Limitationen durch Untersucherabhängigkeit oder Risiken durch Strahlung und jodhaltige Kontrastmittel, so dass sie in bestimmten Situationen nur eingeschränkt einsetzbar sind. Die Magnetresonanztomographie zeigt als schnittbildgebendes Verfahren eine relativ geringe Untersucherabhängigkeit und basiert nicht auf dem Einsatz von Röntgenstrahlung, sondern auf der Wechselwirkung der Eigenrotation (dem so-

genannten Spin) von Protonen mit einem externen Magnetfeld und der Beeinflussung dessen durch extern aufgeprägte Frequenzimpulse, so dass eine charakteristische Strahlung entsteht, die als Kernresonanz bezeichnet wird. Das Einsatzspektrum der Bildgebung in der Diagnostik von Gefäßerkrankungen wird dadurch deutlich erweitert.

Das Prinzip der Kernresonanz wurde 1946 erstmals von den Physikern Felix Bloch und Edward Mills Purcell beschrieben. Für ihre grundlegenden Entdeckungen, die anfangs ausschließlich der spektroskopischen Analyse chemischer Moleküle dienten, erhielten sie 1952 den Nobelpreis für Physik. Für diese Analysetechnik konzipierte der Chemiker und Radiologe Paul C. Lauterbur zu Beginn der 1970er Jahre eine Messmethode, die durch Aufprägen eines Magnetfeldes die Erstellung zweidimensionaler Bilder ermöglichte. Die mathematische Analyse der emittierten Radiosignale wurde wenig später im Wesentlichen durch den Physiker Peter Mansfield entwickelt. Die klinische Anwendung der Magnetresonanz folgte schließlich etwa ein Jahrzehnt nach diesen wegbereitenden Arbeiten (Mansfield und Maudsley 1977): Den anfänglichen Schnittbildern einzelner Organsysteme folgten wenig später Ganzkörperuntersuchungen (Smith et al. 1981).

Auch Lauterbur und Mansfield wurden durch die Nobelversammlung ausgezeichnet: Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin wurde ihnen für ihre Entdeckungen in Bezug auf die "Abbildung mit Kernresonanz" 2003 verliehen.

Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie verwendet für die Bildgebung üblicherweise Wasserstoffatome, da sie sowohl die für den Mechanismus der Magnetresonanz erforderliche ungerade Kernladungszahl aufweisen als auch quantitativ ein wesentliches Element im menschlichen Körper darstellen. Als Elementarteilchen besitzt das Proton im Wasserstoffkern einen Spin, der mit einem magnetischen Moment $\vec{\mu}$ gekoppelt ist. Die Summe aller magnetischen Dipolmomente $\vec{\mu}$ entspricht der Magnetisierung \vec{M} . Wird einem Wasserstoffatom bzw. seinem Kern ein äußeres Magnetfeld \vec{B} aufgeprägt, beginnt der Spin-Vektor entsprechend der Hauptfeldrichtung zu präzedieren und erzeugt ein Drehmoment \vec{T} gemäß $\vec{T} = \vec{\mu} \times \vec{B}$. Es hat sich durchgesetzt, im täglichen Gebrauch ein Magnetfeld durch seine magnetische Induktion \vec{B} mit der Einheit Tesla ($T = V \cdot s/m^2$) und nicht durch seine Feldstärke \vec{H} mit der Einheit

A/m zu charakterisieren.

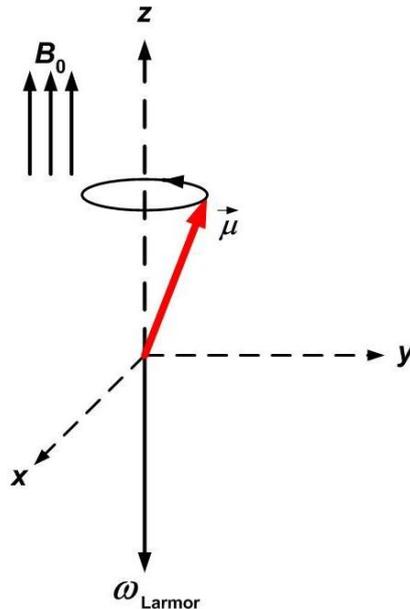


Abbildung 1: Die Präzession (die Richtungsänderung der Achse) des Kernspins im Magnetfeld. B_0 bezeichnet das externe Magnetfeld, $\vec{\mu}$ das magnetische Dipolmoment, ω_{Larmor} die Frequenz der Präzession und x, y und z die Richtungsbezeichnungen des üblicherweise verwendeten Koordinatensystems.

Die sich einstellende Frequenz, die Eigen- oder Resonanzfrequenz, ist nach Joseph Larmor benannt, der 1897 die Präzession der Bahnmagnetisierung in einem äußeren Magnetfeld erstmalig beschrieben hat. Sie errechnet sich gemäß $\omega = \gamma \cdot \vec{B}$, wobei ω die Larmorfrequenz in Megahertz, γ das sogenannte gyromagnetische Verhältnis, eine elementcharakteristische Konstante (für Protonen $\gamma = 42,58\text{MHz/T}$) und \vec{B} die Stärke des Magnetfeldes ist. Im Erdmagnetfeld beträgt die Larmorfrequenz von Protonen etwa 1 kHz; bei den zur Zeit klinisch am häufigsten verwendeten Kernspintomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla liegt eine Larmorfrequenz von 63,9 MHz vor. Der Grundzustand eines Körpers, der sich in einem MR-Tomographen befindet, kann durch den Summenvektor aller Spins in der Haupttrichtung des Magnetfeldes (im üblicherweise verwendeten Koordinatensystem meist

als Z-Richtung bezeichnet) beschrieben werden. Durch Einbringen von Energie in Form eines Hochfrequenzimpulses wird der magnetische Summenvektor verändert. Nach Abschalten des Impulses kommt es zur Abgabe der aufgenommenen Energie unter Aussenden des MR-Signals. Die wiederholte Applikation eines Hochfrequenzimpulses mit nachfolgender Messung des ausgesandten MR-Signals ergibt ein Frequenzverteilungsmuster. Das Verändern der Parameter einer Pulssequenz - Repetitionszeit, Echozeit und Winkel des eingestrahlichten Impulses - dient der Differenzierung unterschiedlicher Gewebe, da die Kontraste im Bild auf dem gewebespezifischen Wiederaufbau der Längsmagnetisierung (T1), dem Zeitpunkt bis zur Dephasierung der Spins (T2) und der Anzahl der Wasserstoffatomkerne pro Volumeneinheit basieren (Weishaupt et al. 2006).

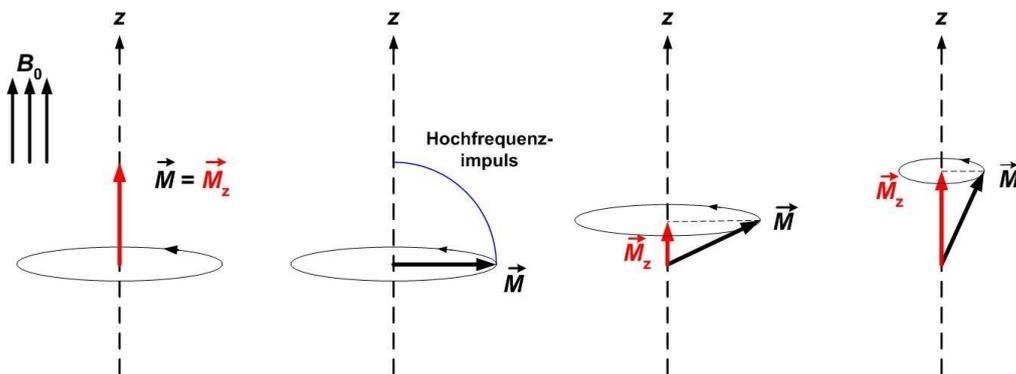


Abbildung 2: Die longitudinale Relaxation: Wiederaufbau des Hauptmagnetisierungsvektors \vec{M} in der z-Achse, nachdem der Hauptmagnetisierungsvektor durch einen Hochfrequenzimpuls mit der entsprechenden Resonanzfrequenz ausgelenkt worden ist. B_0 bezeichnet das externe Magnetfeld.

Die Daten werden im sogenannten k -Raum, einer 3D-Abbildung von digitalisierten MR-Daten, zusammengestellt; k wird hierbei als Wellenzahl bezeichnet und entspricht dem Kehrwert der Wellenlänge. Mit dem mathematischen Verfahren der Fourier-Transformation lassen sich die gesammelten Daten zu einem Ortsbild verarbeiten (Weishaupt et al. 2006).

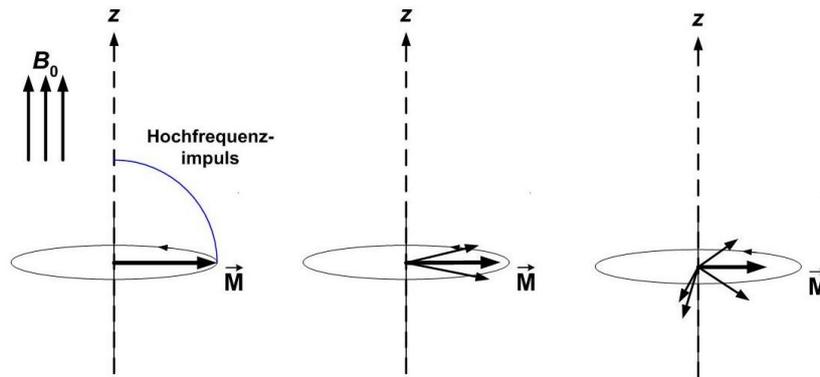


Abbildung 3: Die transversale Relaxation: Dephasierung der Kernspins nach Auslenken durch einen Hochfrequenzimpuls in Resonanzfrequenz mit konsekutiver Abnahme des Hauptmagnetisierungsvektors \vec{M} . B_0 bezeichnet das externe Magnetfeld.

In der Praxis besteht die Tendenz zum klinischen Einsatz stärkerer Magnetfelder, da ein stärkeres Magnetfeld ein potentiell größeres Signal-zu-Rausch Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR) ermöglicht. Dies kann entweder für eine höhere Ortsauflösung oder für eine verkürzte Messzeit genutzt werden (Anumula et al. 2005). Die ersten im klinischen Bereich angewandten MR-Tomographen hatten Magnetfeldstärken von 0,5 Tesla, die Feldstärke des derzeitigen klinischen Standards beträgt 1,5 Tesla. Seit 1999 sind auch 3 Tesla zur klinischen Anwendung zugelassen und an wenigen Standorten befinden sich bereits Geräte mit einer Magnetfeldstärke von 7 Tesla und 9,4 Tesla in Erprobung (Atkinson et al. 2010; Mönninghoff et al. 2009; Metcalf et al. 2008).

Magnetresonanzangiographie ohne Kontrastmittel

In der Magnetresonanzangiographie können die Gefäße sowohl ohne als auch mit Kontrastmittel dargestellt werden. Beispielhaft für die Magnetresonanzangiographie ohne Kontrastmittel werden im Folgenden die Prinzipien der Time-of-flight-Technik, der Phasenkontrastdarstellung und der Steady-State Free-Precession-Technik aufgeführt.

Die hyperintense Darstellung von fließendem Blut in der Time-of-flight-Technik (TOF-MR-Angiographie) basiert auf dem Einströmen ("In-flow-effect") ungesättigter Spins in das zu messende Volumen: Durch kurze Repetitions- und kurze Echozeiten bewirken bewegliche Moleküle eine starke Signalintensität, wohingegen stationäres Gewebe durch starke Absät-

tigung hypointens abgebildet wird (Weishaupt et al. 2006) (Atkinson et al. 1994). Gesunde Gefäße mit laminarem Strömungsverhalten des Blutes kann man daher mit der TOF-MR-Angiographie beurteilen. Eine verminderte Aussagekraft der TOF-MR-Angiographie entsteht dagegen, wenn neu zugeströmte Wasserstoffträgermoleküle das Abbildungsvolumen nicht innerhalb einer Repetitionsperiode (Time-to-repeat, TR) wieder verlassen und ihre Magnetisierung somit durch nachfolgende Radiofrequenzpulse zunehmend abgesättigt wird ("Intravoxeldephasierung"), so dass sich ihre Signalintensität an diejenige des Hintergrundes angleicht. Dies ist z.B. der Fall bei langsam fließendem Blut, einem längeren Gefäßverlauf innerhalb des Abbildungsvolumens selbst oder bei turbulentem Strömungsverhalten aufgrund von Malformationen oder Stenosen (Leclerc et al. 2000; Huston 3rd et al. 1999; Prince 1994; Koizumi et al. 2007). Außerdem wird die Untersuchung methodenbedingt durch ein kleines Field of View (FOV) und lange Messzeiten beeinträchtigt.

Bei der Phasenkontrastangiographie (PCA) ist die Richtung des Blutflusses entscheidend für die Darstellung: Fließt das Blut in die Richtung eines vom MR-Tomographen erzeugten Gradientenfeldes, wird es hell dargestellt, fließt es ihm entgegen, erscheint es dunkel. Zur genaueren Eingrenzung kann ein Flussgeschwindigkeitenbereich festgelegt werden. Bei den Pulssequenzen für die Phasenkontrastangiographie handelt es sich um Gradientenechosequenzen (GRE-Sequenzen) typischerweise mit Repetitionszeiten von 10 bis 20 ms und Echozeiten von 5 bis 10 ms. Wird ein Gradientenimpuls zeitlich zwischen der Hochfrequenzanregung und der Signalaufnahme eingesandt, verändert sich die Signalphase von sich bewegenden Spins, das Signal stationärer Spins bleibt dagegen gleich. Eine Einschränkung der Phasenkontrastangiographie besteht darin, dass schnell fließendes Blut in größeren Arterien und Bereiche mit sehr langsamem Blutstrom nicht in einer einzigen Messung mit guter Empfindlichkeit abgebildet werden (Koizumi et al. 2007).

Als Steady-State Free-Precession (SSFP)-Sequenzen werden Gradientenechosequenzen bezeichnet, die durch sehr kurze Repetitionszeiten, sehr kurze Echozeiten und einen großen Flip-Winkel charakterisiert werden. Es handelt sich dabei um schnelle Sequenzen, die messtechnisch verwerten, dass das Signal einer vorherigen Anregung bei erneuter Anregung noch nicht vollständig abgeklungen ist; das Signal, welches durch die transversale Magnetisierung infolge eines Hochfrequenzimpulses erzeugt wird, trägt zu mehreren Messungen bei. Auf diese Weise kombiniert die Sequenz T1- und T2-Kontrast und erzielt so einen starken Kontrast

zwischen Muskelgewebe und Gefäßstrukturen; Blut wird dabei durch ein hohes T2-zu-T1-Verhältnis im Allgemeinen hell dargestellt. Die Abbildung des Blutes durch SSFP-Sequenzen ist flussunabhängig. Somit bleibt der Kontrast auch erhalten, wenn der Blutfluss durch die Abbildungsebene klein ist. Neben der vaskulären Bildgebung eignen sich die SSFP-Sequenzen damit vor allem auch für die kardiale Echtzeitbildgebung (Weishaupt et al. 2006). Bezüglich der venösen Darstellung im Oberschenkel kann man die SSFP-Sequenzen als der konventionellen Phlebographie gleichwertig ansehen, während sie im Beckenbereich der konventionellen Phlebographie überlegen scheinen (Cantwell et al. 2006). Die Sensitivität in Bezug auf Thrombosierungen der tibialen und fibularen Venen ist hingegen eingeschränkt, insbesondere weil die Sensitivität der Sequenz in anderen anatomischen Bereichen neben der Darstellung eines Füllungsdefektes auf einem die Thrombose begleitenden muskulären und perivenösen Ödem beruht, welche durch die SSFP-Sequenzen deutlich dargestellt werden. Ein Nachteil der SSFP-Sequenzen besteht insbesondere in der Empfindlichkeit gegenüber Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld.

Magnetresonanzangiographie mit Kontrastmitteln

Die kontrastverstärkte MR-Angiographie wird seit Beginn der 1990er Jahre klinisch routinemäßig angewandt (Prince 1994). Seit ihrer ersten Anwendung hat sie sich als fester Bestandteil der klinischen Untersuchung insbesondere von Patienten mit arteriellen Erkrankungen etabliert, da die Gefäßdarstellung unabhängig vom Blutfluss in den Gefäßen ist und somit nicht durch Strömungsunregelmäßigkeiten infolge von Stenosen, den dadurch resultierenden Turbulenzen oder zu langsamer Flussgeschwindigkeit beeinflusst wird (Leclerc et al. 2000; Prince und Meaney 2006).

Im Gegensatz zu den Röntgenkontrastmitteln der DSA oder CT-Angiographie, deren Moleküle aufgrund ihrer molaren Masse direkt kontrastgebend sind, wird ein MR-Kontrastmittel nur indirekt durch seinen Einfluss auf die umgebenden Protonen sichtbar. Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis haben ein starkes magnetisches Moment, welches durch Paramagnetismus die T1-Relaxationszeit der im Blut vorhandenen Protonen stark verkürzt (Wood und Hardy 1993). Dies erfordert die Anwendung von Pulssequenzen mit sehr kurzen Repetitionszeiten (ca. 1,7 - 6 ms) und sehr kurzen Echozeiten (unter 2 ms), da sich die Längsmagnetisierung

des Blutes so schnell wieder aufbaut, dass trotz der raschen Folge von Hochfrequenzimpulsen ein starkes Signal erzeugt wird (Weishaupt et al. 2006). Auf diese Weise wird eine schnelle Datenakquisition möglich, die Bewegungsartefakte verringert und ein hohes SNR bei einer Auflösung im Millimeterbereich erzielen kann (Prince und Meaney 2006; Goyen et al. 2006). Ein linearer Zusammenhang zwischen der Signalintensität des Blutes und der Gadoliniumkonzentration besteht dabei allerdings nicht, da Gadolinium zwar hauptsächlich die T1-, daneben aber auch die T2/T2*-Zeit verkürzt (Leclerc et al. 2000; Huegli et al. 2006).

Bereits kurz nach seiner Entwicklung und Zulassung als erstes Kontrastmittel für die MR-Tomographie etablierte sich Gadopentetat Dimeglumin (Gadolinium-Diethylpentaessigsäure (Gd-DTPA), Magnevist[®], Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) (Schörner et al. 1984; Elster und Rieser 1989; Schwaighofer et al. 1990). Neben Gd-DTPA sind mittlerweile zahlreiche weitere Kontrastmittel mit anderen Gadolinium-Komplexen oder auch anderen Metallen auf dem Markt (z.B. Manganchelate oder Eisenoxidpartikel). Wegen der kurzen intravasalen Verweildauer ist die Messzeit bei Gefäßuntersuchungen limitiert. Bei bestimmten Fragestellungen kann die schnelle Extravasation durchaus erwünscht sein, für Gefäßdarstellungen ist jedoch eine präzise Synchronisation von Kontrastmittelinjektion und Datenakquisition für die diagnostische Aussagekraft essentiell (Prince et al. 1997; Prince et al. 2002; Wang et al. 2002). Dies ist einerseits durch die Applikation eines Testbolus möglich, durch den man die Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im zu untersuchenden Gebiet bestimmen kann (Leclerc et al. 2000; Prince et al. 1997). Ein anderes Verfahren besteht im kontinuierlichen Monitoring der Signalintensität eines bestimmten Volumens in der Nähe oder im zu untersuchenden Gebiet selbst und Start der 3D-Datenakquisition bei Überschreiten einer vom Untersucher festgelegten Signalintensität (Foo et al. 1997). Ein ähnliches Prinzip stellt die fluoroskopische Triggerung dar: Hierbei werden wiederholt von einem ausgewählten Bereich 2D-Datensätze akquiriert, um dann bei Ankunft des angiographischen Kontrastmittelbolus den Beginn der 3D-MRA-Pulssequenzen manuell zu triggern (Huston 3rd et al. 1999).

Der Zeitraum der rein arteriellen Gefäßkontrastierung ist bei der kontrastverstärkten MR-Angiographie physiologisch bedingt relativ kurz: Etwa 20 Sekunden lang ist es im Gefäßgebiet der unteren Extremität möglich, ein nahezu rein arterielles Enhancement abzubilden (Foo

et al. 1997; Leclerc et al. 2000; Prince 1994; Kreitner et al. 2000). Ein Versuch, der venösen Überlagerung - der sogenannten venösen Kontamination - entgegenzuwirken, besteht in der Verwendung von Kompressionsmanschetten, die mit einem Druck von etwa 50 bis 60 mmHg den venösen Rückstrom temporär einschränken (Zhang et al. 2004). Vor allem aber ermöglicht die elliptisch zentrierte k -Raum-Auslese eine hohe räumliche Auflösung bei gleichzeitiger venöser Supprimierung (Wilman et al. 1997; Leclerc et al. 2000; Huston 3rd et al. 1999; Willinek et al. 2002). Bei dieser Technik wird zuerst die Information für das Zentrum des k -Raumes akquiriert, welches hauptsächlich die Kontrastinformation enthält. Erst anschließend werden die Daten für die Peripherie des k -Raumes, die vor allem die räumliche Information enthält, aufgenommen. Somit ist die Datenakquisition für die Kontrastgebung weitgehend abgeschlossen, bevor sich die Venen kontrastieren (Huston 3rd et al. 1999; Prince et al. 1997). Doch selbst trotz dieser optimierten Aufnahmetechniken sind Kontrastmittel, die sich ungebunden im Extrazellulärraum verteilen (sogenannte extrazelluläre Kontrastmittel) einem begrenzten Anwendungsspektrum im Bereich der Gefäßdarstellung vorbehalten: Wegen der kurzen intravasalen Verweildauer sind mehrfache Injektionen erforderlich, sobald mehr als eine Gefäßregion dargestellt werden soll. Ein Versuch, die mehrfache Injektion zu umgehen ist die sogenannte Bolus-chase-Technik, bei der man eine bewegliche Unterlage ("rolling platform") mit schnellen Sequenzen kombiniert. Limitationen der verkürzten Aufnahmezeit sind dabei eine reduzierte Bildqualität und Ortsauflösung (Zhang et al. 2004; Nikolaou et al. 2006). Des Weiteren wurden Matrixspulen und parallele Bildgebung angewandt, um das gesamte Gefäßsystem darzustellen ohne den Patienten neu zu positionieren, aber auch hier zeigen sich Grenzen und Kompromisse bezüglich der Ortsauflösung (Nikolaou et al. 2006). Optimale Gefäßdarstellungen mittels extrazellulärer Kontrastmittel sind demzufolge nur während der kurzen Phase der ersten arteriellen Passage möglich (Prince 1994).

Blood-Pool-Kontrastmittel

Ein Prinzip bisher üblicher Magnetresonanzkontrastmittel basiert auf extrazellulär verbleibender Gadolinium-Diethylpentaessigsäure (Gd-DTPA). Da sich diese aber ungebunden im Blut verteilt, kommt es relativ schnell zur Extravasation (Weinmann et al. 1984). Außerdem wird sie durch glomeruläre Filtration zeitnah renal eliminiert. Dementsprechend ist die Aufnahmezeit und folglich auch die Ortsauflösung limitiert.

Bei Blood-Pool-Kontrastmitteln handelt es sich eine neue Klasse von MR-Kontrastmitteln, die selektiv zur Gefäßdarstellung entwickelt wurden (Prince und Meaney 2006). Es existieren verschiedene Arten von Blood-Pool-Kontrastmitteln: So wurden Kontrastmittel auf der Basis von Eisenoxid (sogenannte ultra-small particle iron-oxides, USPIOs) entwickelt oder Gadolinium-DTPA- oder Gadolinium-DOTA-basierte Kontrastmittel, die kovalent an Albumin, Dextran oder Polylysine gebunden sind, synthetisiert (Kroft und de Roos 1999). Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Gadofosveset Trisodium (MS-325, Vasovist[®], EPIX Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts und Bayer Schering, Berlin, Deutschland) zeichnet sich durch eine reversible, nichtkovalente Bindung an Albumin aus: Nach intravenöser Injektion stellt sich ein Gleichgewichtszustand zwischen freiem Gadofosveset Trisodium und an Albumin gebundenem Gadofosveset Trisodium ein (Lauffer et al. 1998; Zhang et al. 2005).

Gadofosveset Trisodium wurde im Oktober 2005 in der Europäischen Union für die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie zur Darstellung von Gefäßen im Abdominalbereich oder in den Extremitäten bei Patienten mit vermuteter oder bekannter Gefäßerkrankung zugelassen und ist seit Januar 2010 auch in den USA unter dem Namen ABLAVAR[™] (Lantheus Medical Imaging, Inc., N. Billerica, USA) erhältlich.

Die Eigenschaften von Gadofosveset Trisodium haben aus klinischer Sicht drei besondere Vorteile: Erstens resultiert die Komplexbildung des Moleküls in einer höheren Relaxivität (Caravan et al. 2001; Caravan et al. 2002). Zweitens führt die Albuminbindung zu einer in vivo verlängerten Plasmahalbwertszeit: Eine frühzeitige renale Exkretion des Komplexes wird auf diese Weise verhindert, da dieses Molekül aufgrund des erhöhten Molekulargewichtes nicht direkt renal filtriert werden kann. Die Reversibilität der Bindung an Albumin wiederum bietet als dritten Vorteil eine ausreichend rasche Ausscheidung der Substanz (Lauffer et al. 1998; Zhang et al. 2005; Caravan et al. 2001).

Die elektronukleare Interaktion zwischen den Gadofosveset Trisodium-Molekülen und ihrer molekularen Umgebung wird zwar durch mehrere Aspekte beeinflusst, primär aber bewirkt die Größe des entstandenen Moleküls, dass die molekulare Rotationsrate reduziert wird und

so eine im Vergleich zu Gd-DTPA 5 bis 10fach höhere Relaxationsrate resultiert (Lauffer et al. 1998). Die Relaxivität von Gadofosveset Trisodium ist bei 1,5 Tesla etwa fünffach so hoch wie die von extrazellulären Kontrastmitteln ($r: 19 \pm 1 \text{ l/mmol} \cdot \text{s}$ bei 37°C in Plasma), wodurch sich die T1-Zeit des umgebenden Blutes sehr stark verkürzt (Rohrer et al. 2005; Hartmann et al. 2006): Bei einer Konzentration von jeweils 1 mmol/l beträgt die Plasma-T1-Zeit bei Anwendung von Gadofosveset Trisodium 35,6 ms, während sie unter Anwendung von Gadolinium-DTPA 165,5 ms beträgt (Lauffer et al. 1998).

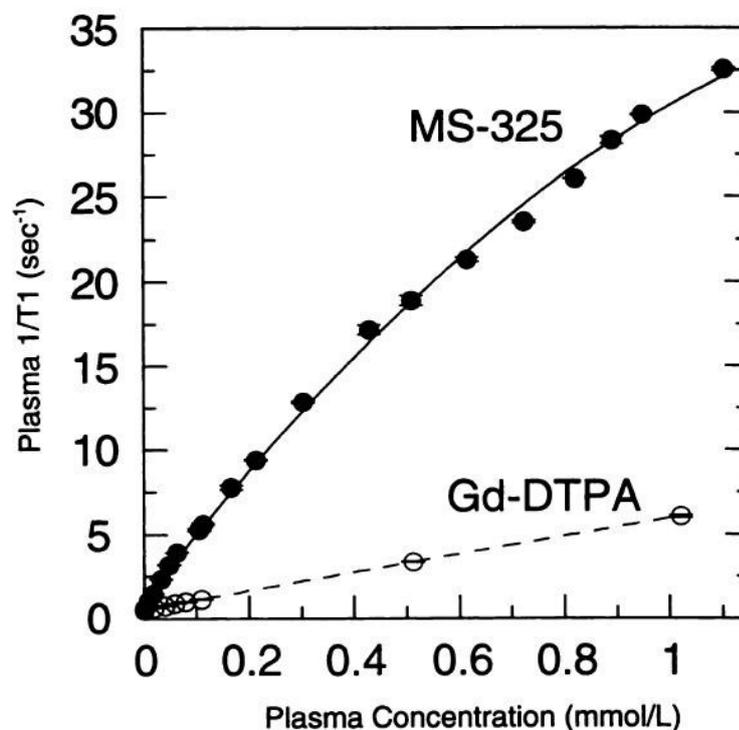


Abbildung 4: Die Relaxivitäten ($1/T_1$) der MR-Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium (MS-325) und Gadolinium-Diethylpentaessigsäure im Vergleich (Lauffer et al. 1998)

Ein wichtiger Vorteil dieser höheren Relaxationsrate besteht darin, dass auf diese Weise bereits sehr geringe Konzentrationen ausreichen, um einen hohen Bildkontrast zu erzielen. Eine Studie von Nikolaou et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von 1 ml/s Gadofosveset Trisodium mit der Verwendung von 5 - 7 ml/s extrazellulärem Kontrastmittel in ähnlicher Bildqualität resultierte (Nikolaou et al. 2006). Die gewählte Kontrastmitteldosis von 0,03 mmol/kg ist somit entscheidend geringer als die übliche Dosierung von 0,1 bis 0,3

mmol/kg bei extrazellulären Kontrastmitteln (Grist et al. 1998).

Die relativ lange intravasale Verweildauer von Gadofosveset Trisodium bedingt, dass die Gefäße nicht nur in der arteriellen First-Pass-Phase sondern auch im Gleichgewichtszustand des Kontrastmittels dargestellt werden können. Bei dieser im klinischen Alltag üblicherweise als Steady-State bezeichneten Phase handelt es sich um ein mehrstündig anhaltendes Enhancement sowohl der Arterien als auch der Venen, mit dem Aufnahmen über einen Zeitraum von etwa 30 bis 60 Minuten von einer Gefäßregion mit nur geringer Senkung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (signal-to-noise-ratio, SNR) und des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (contrast-to-noise, CNR) möglich sind (Hartmann et al. 2006). Die geringe Abnahme der Signalintensität über die Zeit beruht vermutlich auf der langsamen glomerulären Filtration des freien Anteils und dessen renaler Eliminierung (Parmelee et al. 1997). Die Steady-State-Technik ermöglicht somit sowohl die Verbesserung der Ortsauflösung als auch die Darstellung der Venen und außerdem - im Sinne größerer Flexibilität - die Möglichkeit, ohne zusätzliche Untersuchung und erneute Kontrastmittelinjektion Messungen zu wiederholen oder mehrere Körperregionen darzustellen. Durch Signalmittelung ("Signalaveraging") über mehrere Minuten können das SNR verbessert und Artefakte reduziert werden, so dass insbesondere in vaskulären Regionen ohne kardiale oder respiratorische Bewegung hohe Ortsauflösungen von bis zu $0,074 \text{ mm}^3$ erreicht werden. Im Vergleich mit der Ortsauflösung konventioneller MR-Angiographie von 1 mm^3 ist die erreichbare Ortsauflösung hier 13,5fach höher (Nikolaou et al. 2006; Grist et al. 1998).

Mittlerweile zeigen erste Studien, dass durch Gadofosveset Trisodium-gestützte MR-Angiographie in Bezug auf Sensitivität und Spezifität signifikant bessere Resultate als durch nicht-kontrastverstärkte MR-Angiographie zu erzielen sind (Hadizadeh et al. 2008; Rapp et al. 2005; McGregor et al. 2008). Auch die Anzahl nicht-interpretierbarer Befunde konnte durch den Einsatz von Gadofosveset Trisodium von 16 % auf weniger als 2,3 % gesenkt werden (Goyen et al. 2005).

Nach seiner Zulassung wurde die arterielle Beurteilung mit Gadofosveset Trisodium zu-

nächst vorwiegend im First-Pass durchgeführt. Im direkten Vergleich mit der konventionellen Angiographie zeigten sich hohe Konkordanzraten im Bereich zwischen 92 % und 100 % (Nikolaou et al. 2006; Goyen et al. 2005; Vogt et al. 2007; Rapp et al. 2005). Neueren Studien zufolge zeigt die Auswertung des Steady-State eine bedeutend bessere Korrelation mit der DSA: Während im First Pass bei 74 % der Patienten zumindest in einem arteriellen Segment der Stenosegrad von demjenigen, der mit der DSA bestimmt worden war, abwich, bestand 100 %ige Übereinstimmung in Bezug auf die Klassifizierung einer arteriellen Stenose als nicht signifikant oder hochgradig (Grenze: Stenosegrad von 50 %) bei Vergleich von MR-Angiographie im Steady-State und DSA (Hadizadeh et al. 2008).

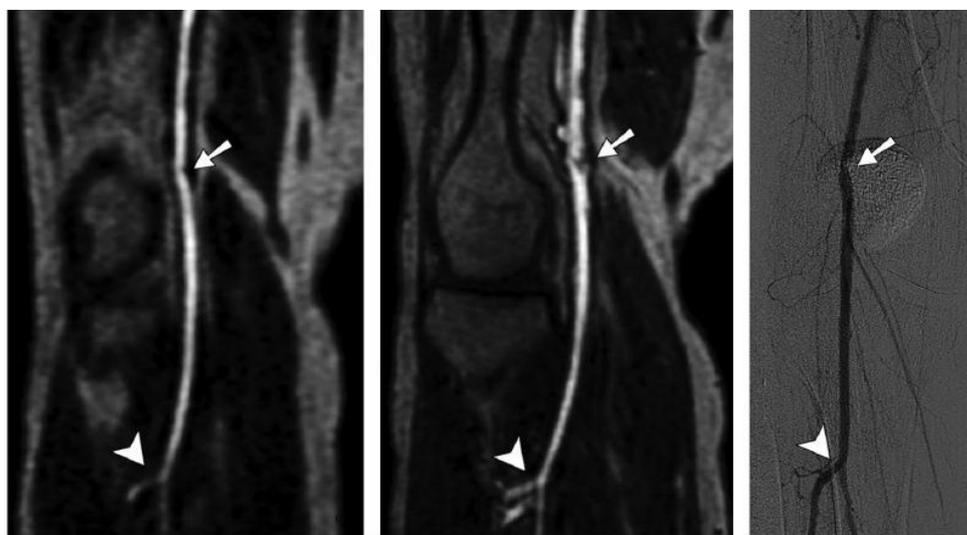


Abbildung 5: Arterielle MR-Angiographie unter Verwendung von Gadofosveset Trisodium als Kontrastmittel im First Pass und im Steady-State im Vergleich zur DSA unter Verwendung von Iopamidol als Kontrastmittel: Stenosen der rechten Arteria poplitea (Pfeil) und der Arteria tibialis posterior (Pfeilspitze) (Hadizadeh et al. 2008).

Bezüglich seiner Anwendung gilt Gadofosveset Trisodium insgesamt als sehr gut verträglich und nebenwirkungsarm. In den bisher publizierten Studien wurden als mögliche unerwünschte Wirkungen transiente Parästhesien, Übelkeit, Juckreiz und ein metallischer Geschmack angeführt (Bosch et al. 2008; Bluemke et al. 2001; Perreault et al. 2003). Signifikante Veränderungen der üblichen Laborparameter sind bisher nicht bekannt (Bluemke et al. 2001), allerdings kann die im Zusammenhang mit anderen Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln

in Zusammenhang gebrachte nephrogene systemische Fibrose (NSF) (Broome 2008; Shabana et al. 2008; Wiginton et al. 2008) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bisher nicht vollständig ausgeschlossen werden, da die Anzahl der mit Gadofosveset Trisodium durchgeführten Untersuchungen verhältnismäßig gering ist. Allerdings werden bei der MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium deutlich geringere Dosierungen gewählt (ca. 0,03 mmol/l vs. 0,2 mmol/l) im Vergleich zu den Kontrastmitteln, die nachgewiesenermaßen eine NSF verursacht haben (z.B. Gadodiamid, Omniscan[®], GE Healthcare, Buckinghamshire, UK), so dass bei entsprechender Indikation Gadofosveset Trisodium auch Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht werden kann (Breitschaft 2009).

Erste Ergebnisse zeigen, dass durch den Einsatz von Gadofosveset Trisodium das Einsatzspektrum der MR-Angiographie stark erweitert wird: Einzelne Beispiele könnten zum Beispiel die genaue Beurteilung von Gefäßwand und Plaques, Venenmapping und die präzise Darstellung vaskulärer Malformationen durch Bildakquisition in der Gleichgewichtsphase sein (Prince und Meaney 2006). Außerdem bietet die gleichzeitige Darstellung von arteriellen und venösen Gefäßen in einem einzigen Bild die Möglichkeit, zusätzliche wertvolle Informationen für die periphere Bypasschirurgie zu liefern (Leiner und Maki 2008).

Weitere Einsatzmöglichkeiten von Gadofosveset Trisodium

Neben der in dieser Arbeit vorgestellten Einsatzmöglichkeit von Gadofosveset Trisodium zur MR-Phlebographie bietet das Kontrastmittel aufgrund seiner reversiblen Albuminbindung noch zahlreiche weitere Möglichkeiten. So liegen Studien zur Quantifizierung einer Organperfusion mittels Gadofosveset Trisodium vor (Lauffer et al. 1998) und auch die kardiale Bildgebung mittels MR-Tomographie könnte vom Einsatz des Blood-Pool-Kontrastmittels profitieren (Nassenstein et al. 2006; Stuber et al. 1999; Nassenstein et al. 2008). Ebenso gibt es Ansätze für eine verbesserte onkologische Diagnostik mit Hilfe von Gadofosveset Trisodium (Lauffer et al. 1998; Herborn et al. 2002).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Auf Grund der bei ersten Anwendungen guten Qualität der Gefäßdarstellung im arteriellen wie im venösen System und Daten zu einer hohen Koinzidenz von Gefäßerkrankungen im arteriellen und venösen Gefäßbett soll die Gefäßdarstellung mit Gadofosveset Trisodium in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich folgender Fragestellungen systematisch neu analysiert werden:

1. Ist eine Beurteilung des venösen Gefäßsystems im Rahmen einer peripheren MR-Angiographie mit dem Blood-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium möglich?
2. Lassen sich Pathologien des venösen Gefäßsystems wie Thrombosen oder Varikose abgrenzen?
3. Wie häufig sind Erkrankungen des venösen Gefäßsystems bei Patienten, die primär zur Diagnostik bei bekannter PAVK oder dem Verdacht darauf überwiesen wurden?

2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde in der Radiologischen Klinik der Universität Bonn als prospektive, intraindividuelle, nicht randomisierte Vergleichsstudie nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission gemäß den Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1 Patienten

Bei 243 konsekutiv einbestellten Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung eine Gadofosveset Trisodium-verstärkte MR-Angiographie des Beckens und der unteren Extremitäten durchgeführt. Als klinische Indikationen zur MR-Angiographie galten eine bekannte PAVK bzw. der Verdacht auf eine PAVK bei Schmerzen, Ulzera, einem reduzierten Knöchel-Arm-Index oder Einschränkung der Gehstrecke. Ausschlusskriterien bestanden in den üblichen Kontraindikationen zur kontrastverstärkten MR-Untersuchung wie Herzschrittmachern, MR-inkompatiblen Implantaten und Fremdkörpern oder bekannten Allergien auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel.

2.2 Gadofosveset Trisodium

Chemische Eigenschaften von Gadofosveset Trisodium

Das MR-Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium zeichnet sich insbesondere durch eine nicht-kovalente Bindung an Plasmaalbumin aus. Dadurch wird eine gewisse Gewebespezifität für Blut als auch höhere Plasmarelaxationsraten im Vergleich zu extrazellulären Kontrastmitteln erreicht.

Mit zunehmender Verteilung im Intravasalraum nimmt der gebundene Anteil bis zum Erreichen eines Gleichgewichtszustandes zu, in dem bis zu 96% des Kontrastmittels sich im gebundenen Zustand befinden (Lauffer et al. 1998). Im Gleichgewichtszustand ist auch die Elimination minimal, da lediglich der freie Anteil renal filtriert werden kann. Auf diese Weise verbleibt Gadofosveset Trisodium sehr lange intravasal und ermöglicht die Steady-State-Bildgebung (Grist et al. 1998).

Chemisch betrachtet handelt es sich bei dem Kontrastmittel um das Natriumsalz eines

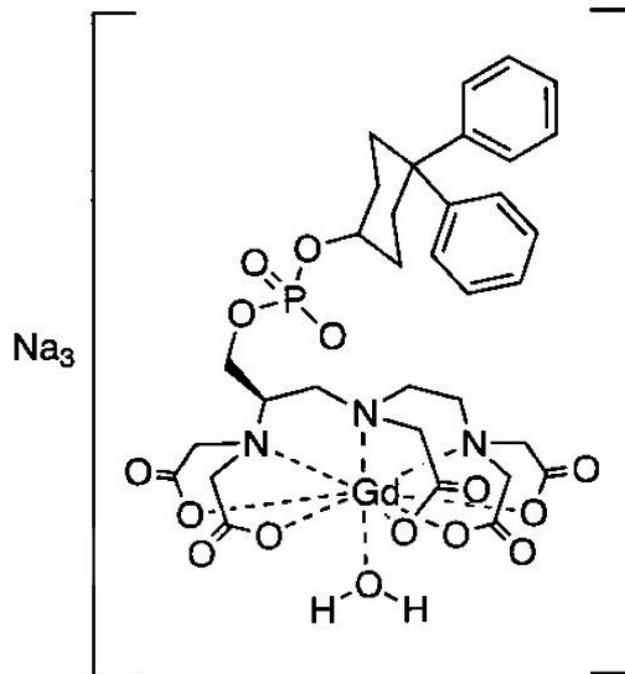


Abbildung 6: Molekülstruktur von Gadofosveset Trisodium (Lauffer et al. 1998)

Diethylentriaminpentaessigsäure(DTPA)-Gadoliniumkomplexes. An diesen Komplex ist über eine Phosphodiesterbindung ein lipophiler Diphenylcyclohexylligand geknüpft, der dem gesamten Molekül seine amphiphile Eigenschaft verleiht. Dadurch wird die nichtkovalente Bindung an Albumin einerseits erst ermöglicht und andererseits zusätzlich ein sterisches Hindernis hergestellt, welches die Dissoziation des gesamten Komplexes behindert. Letzteres ist von Bedeutung, da der Komplex weitaus weniger toxisch ist als seine einzelnen Bestandteile (Caravan et al. 2001; Tyeklar et al. 2007).

Alle Gadoliniumkomplexe, die als Kontrastmittel verwendet werden, haben als gemeinsame Eigenschaft mindestens ein koordiniertes Wassermolekül. Indem der Gadoliniumkomplex in Gadofosveset Trisodium die Relaxation dieses koordinierten Wassermoleküls stark beeinflusst, fungiert er als Katalysator für die Relaxation einer größeren Wassermolekülmenge, da das koordinierte Wassermolekül in regem Austausch mit dem restlichen Wasser steht. Dieser Effekt wird als "inner-sphere relaxation" bezeichnet, da er aus der Interaktion des Wassermoleküls in der ersten Koordinationssphäre resultiert (Caravan et al. 2002). Als "outer-sphere relaxa-

tion" wird die Interaktion des paramagnetischen Moleküls mit Wassermolekülen bezeichnet, die sich in der Nähe des Gadoliniumions befinden und denen, die die zweite Koordinationssphäre besetzen (Caravan et al. 2002). Die Relaxationsrate der gesamten Wassermasse hängt letztendlich von der Konzentration des Gadoliniums, der Rate des Wasseraustausches und der Relaxationsrate des koordinierten Wassermoleküls ab. Für den Relaxationseffekt auf die Protonen des koordinierten Wassermoleküls ist ein lokal fluktuierendes Magnetfeld erforderlich, wobei sich das Gadoliniumion mit seinen sieben ungepaarten Elektronen dafür sehr gut eignet. Der Relaxationseffekt erreicht ein Optimum, wenn sich das fluktuierende Magnetfeld in Resonanz mit der Larmorfrequenz der Protonen befindet, d.h. die Rotationsrate des Kontrastmittels der des Wassers entspricht oder zumindest ähnelt.

Wie in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, entspricht ein Magnetfeld von 1,5 Tesla einer Larmorfrequenz der Protonen im Wasser von 63,9 MHz. Da extrazelluläre Kontrastmittel Rotationsfrequenzen im Bereich von 1 bis 2 GHz haben, wird deutlich, dass verbesserte Relaxationsraten durch eine Reduktion der molekularen Rotation des Kontrastmittels erreicht werden können (Caravan et al. 2002). Neben einer Erhöhung des Molekulargewichts kann dies durch die sogenannte rezeptorinduzierte Magnetisierungsverstärkung (receptor-induced magnetization enhancement, RIME) erzielt werden: Die Bindung eines kleinen Gadoliniumkomplexes an ein bestimmtes Protein bedingt eine Annäherung der Rotationsrate des Gadoliniumkomplexes an die des Zielmoleküls. Zusätzlich vergrößert die Bindung seine lokale Konzentration und ermöglicht so ein selektives Enhancement dieses Bereichs im Vergleich zum Hintergrund (Caravan et al. 2002). Bei sehr hohen Chelatkonzentrationen können etwa 20 ± 5 Gadofosveset Trisodium-Moleküle an ein Molekül Albumin binden, unter klinisch eingesetzten Dosen werden allerdings lediglich ein bis zwei Bindungsstellen besetzt (Lauffer et al. 1998). Die Assoziationskonstanten der einzelnen Bindungsstellen sind dabei unterschiedlich groß: Während bei sehr geringen Konzentrationen des Kontrastmittels bis zu 96 % des eingesetzten Kontrastmittels an Albumin gebunden werden, sinkt dieser Anteil auf 80 % bei Konzentrationen von 1 mmol/l, so dass man daraus schließen kann, dass sekundäre Bindungsstellen eine geringere Affinität haben (Lauffer et al. 1998; Zhang et al. 2005). Eine Analyse der Konzentration des ungebundenen Gadofosveset Trisodium ergab, dass die

Assoziationskonstante der stärksten Bindungsstellen im Bereich von $11,0 \pm 2,7$ l/mM liegt (Lauffer et al. 1998; Caravan et al. 2002). Die Beeinflussung der Relaxivität ist ebenfalls von der Bindungsstelle abhängig: Die initiale Bindungsstelle erhöht die Relaxivität in besonderem Maße (Lauffer et al. 1998; Caravan et al. 2002).

Durch seine lange intravaskuläre Persistenz kann Gadofosveset Trisodium zu einem neuartigen Artefakt führen: Bei sehr langsamem Blutfluss, insbesondere bei Patienten mit schlechter Zirkulation oder venösen Erkrankungen, kann es zur intravaskulären Trennung von Plasma und Erythrozyten kommen, die durch die Konzentration von Gadofosveset Trisodium innerhalb des Plasmas sichtbar wird. Üblicherweise kommt das sogenannte Layering in axialen Bildern in Form eines basalen, hypointensen Meniskus im hyperintensiven Gefäß zur Darstellung (Wang et al. 2006). Diese Tatsache ist zu berücksichtigen, um bei fehlendem Enhancement eines Gefäßlumens keine falschen diagnostischen Rückschlüsse zu ziehen.

Bildgebung mit Gadofosveset Trisodium

Zur Bildauflösung bei Anwendung von Gadofosveset Trisodium tragen in Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke \vec{B}_0 des eingesetzten Scanners die Kontrastmitteldosis, die gewählten Sequenzparameter und die verwendeten Empfangsspulen bei (Lauffer et al. 1998; Goyen et al. 2005).

Die gewählte Kontrastmitteldosis begründet sich durch verschiedene Effekte von Gadofosveset Trisodium: Das Kontrastmittel zeichnet sich durch eine konvexe Signalintensitätskurve aus, in der bei geringeren Konzentrationen T1-vermindernde Effekte dominieren und eine höhere Signalintensität bewirken, während bei höheren Konzentrationen des Kontrastmittels die Zunahme der T2-Effekte die Signalintensität wieder sinken lässt (Lauffer et al. 1998; Grist et al. 1998; Bluemke et al. 2001; Perreault et al. 2003).

Die hier gewählten Sequenzparameter für die Bildgebung mit Gadofosveset Trisodium bauen auf vorausgehenden Kenntnissen auf (Goyen et al. 2005; Perreault et al. 2003; Bluemke et al. 2001).

Bei der Repetitionszeit (Time-to-repeat, TR) handelt es sich um die Zeitspanne, die zwi-

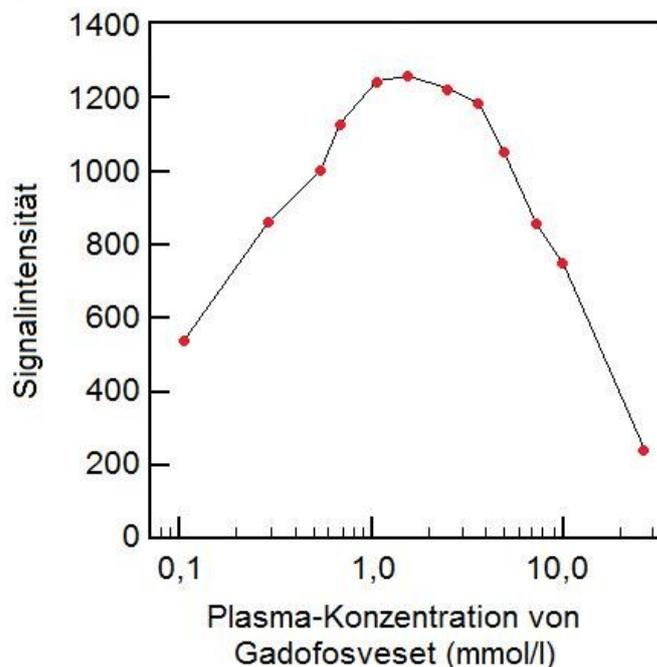


Abbildung 7: Signalintensitätskurve von Gadofosveset Trisodium bei verschiedenen Plasmakonzentrationen (nach: Lauffer et al., 1998)

schen zwei aufeinanderfolgenden Radiofrequenzanregungen derselben Schicht verstreicht. Wendet man eine kurze Repetitionszeit an, so werden Gewebe und Flüssigkeiten, die eine kurze T1-Zeit haben, hyperintens dargestellt; ihre rasche longitudinale Relaxation ermöglicht eine vollständige, erneute Anregung innerhalb sehr kurzer Zeit. Durch das angewandte Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium wird eine extreme Verkürzung der T1-Zeit des Blutes erreicht, so dass für die Aufnahmen im Gleichgewichtszustand die kürzeste Repetitionszeit ausgewählt wurde, die sich mit dem verwendeten MR-Tomographen konfigurieren ließ (Hartmann et al. 2006).

Die Echozeit (Time-to-echo, TE) ist diejenige Zeitspanne, die man nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt. Sie bestimmt den Einfluss der transversalen Relaxation auf den Bildkontrast. Vor Allem bei den hier angewandten Gradientenechosequenzen sollte die Echozeit möglichst kurz gehalten werden, um Suszeptibilitätsartefakte und Pulsationsartefakte weitestgehend zu verringern. Daneben beeinflussen die T2- und die T2*-Effekte den Bildkontrast umso stärker, je länger die Echozeit ist. Eine kurze Echozeit dient

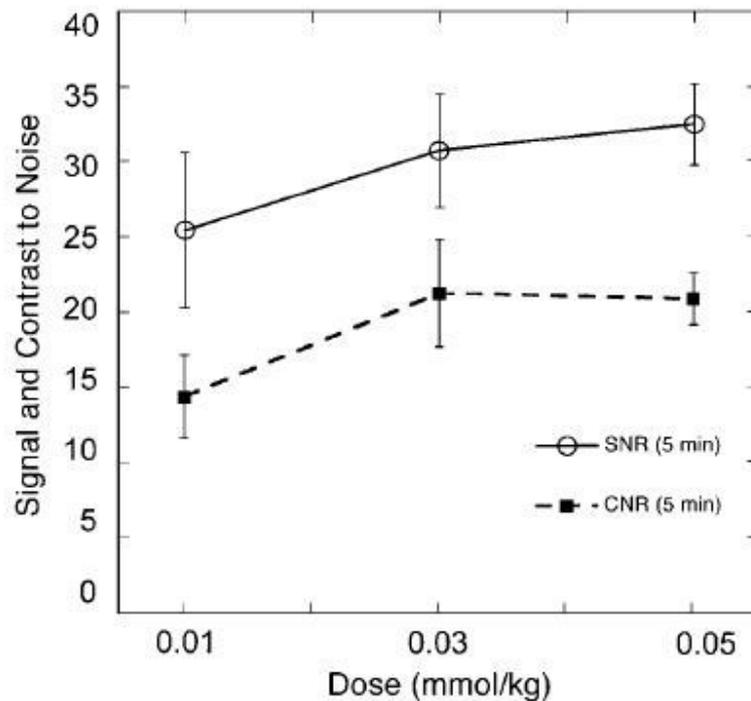


Abbildung 8: Signal-to-Noise-Ratio und Contrast-to-Noise-Ratio von Gadofosveset Tri-sodium bei verschiedenen Plasmakonzentrationen (Lauffer et al. 1998)

damit dem T1-Kontrast, so dass auch für die Echozeit die kürzeste Zeitspanne angewandt wurde, die der MR-Tomograph anbietet (Hartmann et al. 2006).

Die Bildgebung der MR-Tomographie basiert auf dem Prinzip, dass mit Hilfe einer elektromagnetischen Welle in das Spin-System eines Körpers Energie eingebracht wird, die die Spins aus ihrer Magnetisierungsrichtung herauslenkt. Dabei kann man durch die Auswahl von Leistung und Dauer des Impulses Auslenkungen verschiedener Winkelgröße erreichen. Man nennt den Auslenkungswinkel Flipwinkel oder auch Pulswinkel (van der Meulen et al. 1988). Die hier eingesetzte schnelle Bildgebung unter Verwendung von Gradienten-Echo-Sequenzen arbeitet mit sehr kurzen Repetitionszeiten und Flip-Winkeln weit unter 90° (Hartmann et al. 2006).

Reduzierte Flipwinkel sind in der schnellen Bildgebung erforderlich, um auch bei Verwendung kurzer Repetitionszeiten eine vollständige Längsmagnetisierung zu gewährleisten und somit bei erneuter Anregung kein durch Sättigungseffekte verringertes Signal zu erhalten

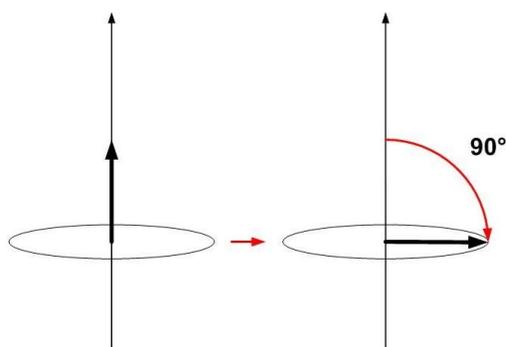


Abbildung 9: Erstmaliges Auslenken des Hauptmagnetisierungsvektors (schwarzer Pfeil) um 90° aus der Achse des externen Magnetfeldes.

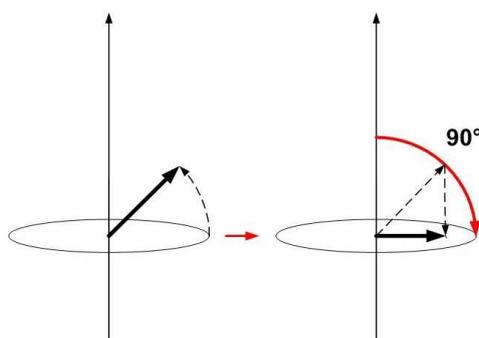


Abbildung 10: Beim erneuten Anregen hat sich die Magnetisierung (schwarzer Pfeil) in der Hauptachse des externen Magnetfeldes noch nicht wieder vollständig aufgebaut.

(siehe Abbildungen 9 bis 11 und 12).

Für die Bildgebung wurde sowohl im First-Pass als auch im Steady-State ein Pulswinkel von 25° eingesetzt: Bei maximaler T1-Wichtung wird auf diese Weise das Hintergrundsignal minimiert und ein hohes Verhältnis des Signals zum Hintergrundrauschen (signal-to-noise-ratio, SNR) erzielt.

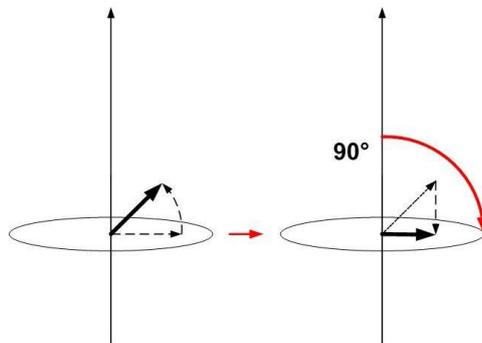


Abbildung 11: Die Gesamtmagnetisierung (schwarzer Pfeil) wird mit jeder erneuten Anregung kleiner.

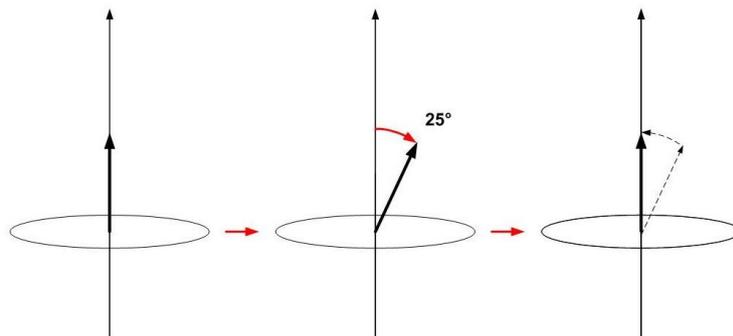


Abbildung 12: Der reduzierte Flipwinkel ermöglicht eine vollständige Wiederherstellung der Längsmagnetisierung (schwarzer Pfeil).

2.3 MR-Angiographie

Alle MR-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Magnetresonananzsystem (Achieva; Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt, dessen Gradientensystem eine maximale Gradientenstärke von 33 mT/m und eine maximale Anstiegsgeschwindigkeit von 200 T/m/s erreicht. Für die Unterschenkel wurde eine flexible 4-Kanal-Oberflächenspule (Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet, als Aufnahmespule für Becken und Oberschenkel diente die im Gerät integrierte Körperspule.

First Pass: Akquisitionsparameter

	Becken	Oberschenkel	Unterschenkel
Repetitionszeit (ms)	2,70	2,80	4,80
Echozeit (ms)	0,89	0,94	1,36
Flip-Winkel	25°	25°	25°
Bandbreite (Hz/Pixel)	658	658	217
Schichtdicke (mm)	1,60	1,50	1,10
Schichtenanzahl	65	60	80
FOV (mm)	451	451	451
Phasen FOV (%)	75	75	75
Akquisitionsmatrix (Pixel)	348 x 285	336 x 252	400 x 300
Auflösung (mm)			
<i>Gemessen:</i>	1,48 x 2,33 x 3,40	1,34 x 2,11 x 3,00	1,13 x 1,77 x 2,20
<i>Rekonstruiert:</i>	1,04 x 1,04 x 1,60	0,88 x 0,88 x 1,50	0,88 x 0,88 x 1,10
Bildmatrix (Pixel)	512 x 512	512 x 512	512 x 512
Akquisitionszeit (s)	12,60	13,40	35,90

Tabelle 3: Akquisitionsparameter des First Pass der Gadofosveset Trisodium-verstärkten MR-Angiographie

Entsprechend eines biphasischen Injektionsprotokolls wurden mittels einer automatischen Druckspritze (Spectris; Medrad Europe, Beek, Niederlande) 0,03 mmol/kg Körpergewicht Gadofosveset Trisodium (Vasovist[®], Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) mit einer

Flussrate von 1,2 ml/s unmittelbar gefolgt von 25 ml isotoner (0,9 % NaCl) Kochsalzlösung mit einer Flussrate von 0,6 ml/s über eine Kubitalvene injiziert. Sowohl vor als auch nach der Kontrastmittelgabe wurden 3D-MRA-Datensätze aufgenommen. Die Datensätze, die nach der Applikation des Kontrastmittels aufgenommen wurden, wurden während der arteriellen Boluspassage (First Pass) und nach Verteilung des Kontrastmittels im gesamten Gefäßsystem (Steady-State) akquiriert. Die First-Pass-3D-CE-MRA (FPMRA)-Aufnahmen wurden mittels fluoroskopischer Triggerung gestartet, sobald das Kontrastmittel die Iliacalarterien erreicht hatte, die Steady-State-3D-CE-MRA (SSMRA)-Aufnahmen wurden 4 Minuten nach Beginn der FPMRA begonnen. Die Akquisitionsparameter für die koronaren T1-gewichteten Gradientenechosequenzen werden jeweils in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt.

Steady State: Akquisitionsparameter

	Becken	Oberschenkel	Unterschenkel
Repetitionszeit (ms)	4,80	4,90	5,80
Echozeit (ms)	1,42	1,44	1,68
Flip-Winkel	25°	25°	25°
Bandbreite (Hz/Pixel)	217	217	217
Schichtdicke (mm)	1,50	0,99	0,49
Schichtenanzahl	90	95	170
FOV (mm)	451	451	451
Phasen FOV (%)	75	75	75
Akquisitionsmatrix (Pixel)	400 x 300	416 x 312	464 x 348
Auflösung (mm)			
<i>Gemessen:</i>	1,13 x 1,48 x 3,00	1,08 x 1,42 x 1,98	0,97 x 0,97 x 0,88
<i>Rekonstruiert:</i>	0,88 x 0,88 x 1,50	0,88 x 0,88 x 0,99	0,52 x 0,52 x 0,49
Bildmatrix (Pixel)	512 x 512	512 x 512	512 x 512
Akquisitionszeit (s)	100	110	174

Tabelle 4: Akquisitionsparameter des Steady State der Gadofosveset Trisodium-verstärkten MR-Angiographie

2.4 Vergleichende Untersuchungsmethoden

Bei 83 Patienten (34,2 %) wurde zusätzlich zur MR-Angiographie eine FKDS-Untersuchung innerhalb von etwa 2 Wochen (frühestens 15 Tage vor der MR-Untersuchung, spätestens 17 Tage danach) in den Universitätskliniken Bonn durchgeführt. Bei den genannten Untersuchungen handelte sich in den meisten Fällen um eine Untersuchung des arteriellen Status, auffällige venöse Befunde (i.e.S. Thromben, Fisteln, anderweitige Flussstörungen) wurden jedoch ebenfalls im Befund erwähnt. Akute Befunde (i.e.S. frische Thrombosen) wurden dem behandelnden Arzt unmittelbar mitgeteilt und bei entsprechenden Möglichkeiten direkt vor Ort dopplersonographisch korreliert.

Technische Daten des Ultraschallgerätes

Die farbkodierte Duplexsonographie wurde an einem EnVisor-Gerät der Firma Philips (Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt.

2.5 Bildanalyse

Die Auswertung erfolgte durch zwei Radiologen, wobei die Betrachtung der anonymisierten Bilder in zufälliger Reihenfolge erfolgte. Es wurde ein zweistufiges Vorgehen gewählt, wobei die Daten zunächst arteriell ausgewertet (Hadizadeh et al. 2008) und dann das venöse System entsprechend beurteilt wurden. Die folgenden Segmente wurden beurteilt:

1. Vena femoralis communis
2. Vena femoralis superficialis
3. Vena profunda femoris
4. Vena poplitea
5. Venae tibiales anteriores
6. Venae tibiales posteriores

7. Venae fibulares
8. Vena saphena magna
9. Vena saphena parva

Das venöse Gefäßsystem wurde entsprechend der Abgrenzbarkeit der Vene im Verlauf nach folgenden Kriterien bewertet:

1. Bei abgrenzbarem Verlauf Beurteilung der Gefäßweite, wobei der Cut-off-Point zur Diagnose einer Varikose bei 8 mm Querdurchmesser festgelegt wurde
2. Bei fehlender Abgrenzbarkeit wurde entsprechend der folgenden Gefäßfüllungspathologien unterteilt:
 - 2.a vollständiger Füllungsdefekt
 - a. Vene im Diameter im Vergleich zum proximalen und distalen Abschnitt nicht erweitert
 - b. Vene im Diameter im Vergleich zum proximalen und distalen Abschnitt erweitert als Kriterium für die Diagnose einer frischen Thrombose
 - 2.b kein vollständiger Füllungsdefekt
 - a. Wandadhärenz ohne Schichtungsphänomen im axialen Bild
 - b. Wandadhärenz mit Schichtungsphänomen im axialen Bild als Kriterium für Layering

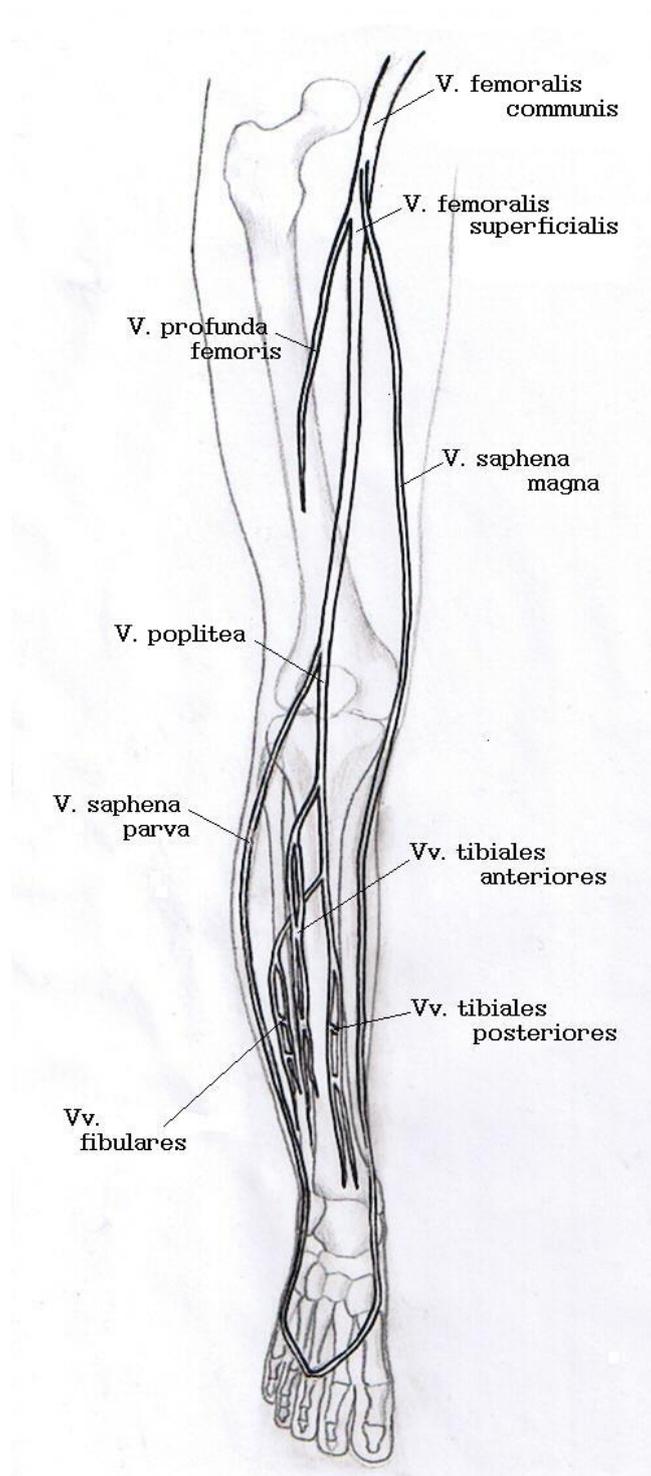


Abbildung 13: Schema des venösen Gefäßbaumes der unteren Extremität

3 Ergebnisse

Bei allen Patienten (243/243) wurde die kontrastverstärkte MR-Becken-Bein-Angiographie nach intravenöser Applikation des Blood-Pool-Kontrastmittels Gadofosveset Trisodium durchgeführt und als diagnostisch verwertbar für die arterielle und die venöse Strombahn angesehen.

3.1 Epidemiologisch erhobene Daten

Von den 243 Patienten waren 83 Frauen und 160 Männer, deren durchschnittliches Alter bei 65,1 Jahren lag (Standardabweichung 11,7 Jahre; Altersspektrum: 36 bis 92; mittleres Alter der Frauen: 67,0; mittleres Alter der Männer: 64,1). Dabei zeigten 39 Patienten keine Einschränkung der Gehstrecke (Fontaine Stadium I), 25 Patienten hatten eine schmerzfreie Gehstrecke von mehr als 200 Metern (Fontaine Stadium IIa), 76 Patienten zeigten bereits bei einer Gehstrecke unter 200 Metern Schmerzen (Fontaine Stadium IIb), 23 Patienten litten auch in Ruhe unter ischämischen Schmerzen (Fontaine Stadium III) und 80 Patienten zeigten Ulzerationen oder Gangrän (Fontaine Stadium IV). Wenn der Erkrankungsgrad der beiden Beine differierte, wurde der Patient dem Stadium des stärker betroffenen Beines zugeordnet.

Fontaine Stadium	I	IIa	IIb	III	IV
Alter	64,7	62,1	64,5	63,8	67,5
Anzahl	39	25	76	23	80
davon	23	18	57	13	49
Männer	(59,0 %)	(72,0 %)	(75,0 %)	(56,5 %)	(61,3 %)

Tabelle 5: Epidemiologisch erhobene Daten der Studienpopulation

3.2 Venöse Gefäßpathologien

Bei 107 von 243 Patienten (44,0 %) führte die Befundung der Venen im Steady-State der MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium zu zusätzlichen Befunden. Eine frische Beinvenenthrombose wurde bei 9 von 243 Patienten (3,7 %) gefunden, ein oder mehrere organi-

sierte Thromben bei 18 von 243 Patienten (7,4 %). Die Abbildungen 14, 15, 16, 19[a], 20, 21, 22 sowie 23[a] zeigen die Befunde, wie sie sich in der MR-Tomographie darstellen. Eine Varikosis ließ sich bei 92 von 243 Patienten (37,9 %) identifizieren (siehe Abbildungen 17 und 18). Die Tabelle 6 stellt die Befunde zusammen.

Fontaine Stadium	I	IIa	IIb	III	IV
frische Thrombose	4	0	1	1	3
davon Frauen/Männer	2/2	0/0	0/1	1/0	2/1
organisierter Thrombus	3	3	4	3	5
davon Frauen/Männer	2/1	0/3	1/3	2/1	4/1
schwere Varikosis	17	9	25	9	32
davon Frauen/Männer	6/11	2/7	9/16	4/5	16/16

Tabelle 6: Ergebnisse der venösen Untersuchung der Studienpopulation



Abbildung 14: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Maximum-Intensity-Projection der koronaren Steady-State-Aufnahmen des rechten Oberschenkels - Kontrastmittelaussparung in der Vena poplitea infolge einer Thrombosierung (dicker Pfeil). Die Vena femoralis superficialis zeigt eine kurzstreckige Kompression (schmaler Pfeil).

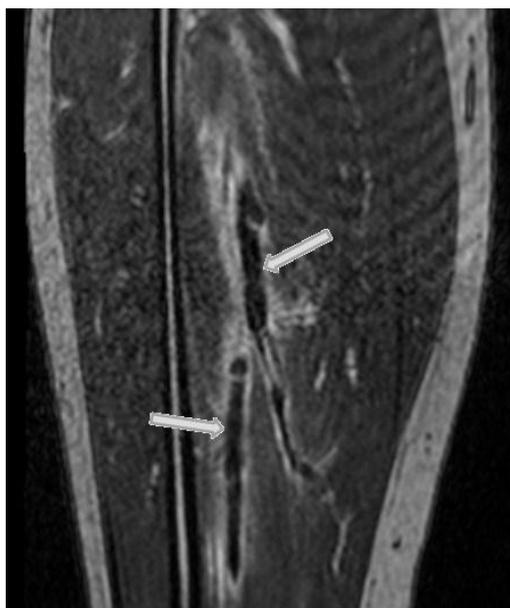


Abbildung 15: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Koronare Darstellung der tiefen Venen der Fibularisgruppe mit Thrombus (Pfeile) als Maximum-Intensity-Projection des Steady-State.



Abbildung 16: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Koronare Ansicht der Oberschenkel einer Patientin auf den Steady-State-Aufnahmen. Das rechte Bein zeigt eine Thrombose der Vena femoralis superficialis (dicker Pfeil). Das subkutane Gewebe ist ödematös aufgelockert (lange Pfeile).

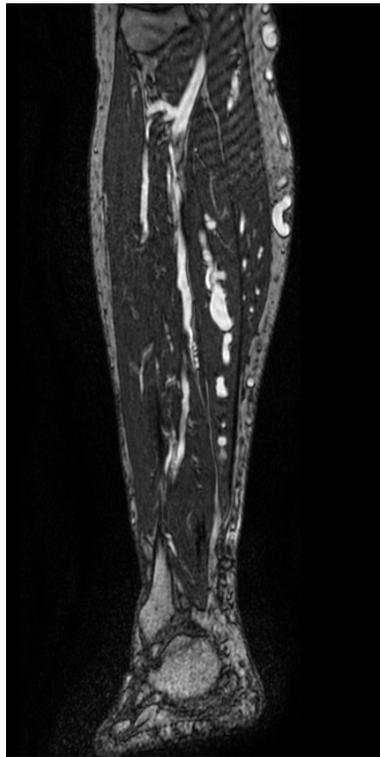
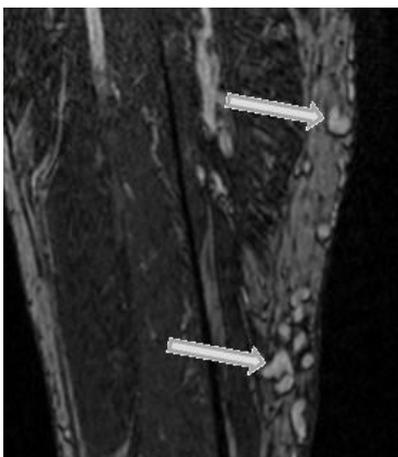
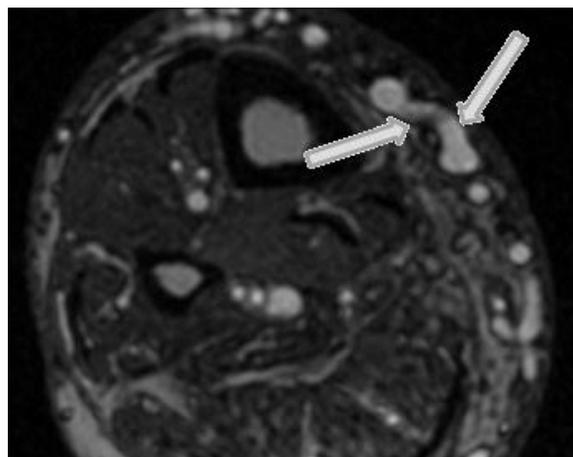


Abbildung 17: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Varikose mit Stammveinbeteiligung in der koronaren Ansicht.



(a) Ausgeprägte oberflächliche Varikose am Unterschenkel.



(b) Varikose in axialer Projektion der Steady-State-Aufnahmen.

Abbildung 18: Darstellung der Varikose auf den Steady-State-Aufnahmen der MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium.



(a) Koronares Bild der Thrombose (weiße Pfeile) im Steady-State der MR-Angiographie.

(b) Der Kompressionstest während der Dopplersonographie zeigt die fehlende Komprimierbarkeit (weißer Pfeil) der Vena femoralis superficialis.

Abbildung 19: Darstellung einer Thrombose der Vena femoralis superficialis (Pfeile) in unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten.

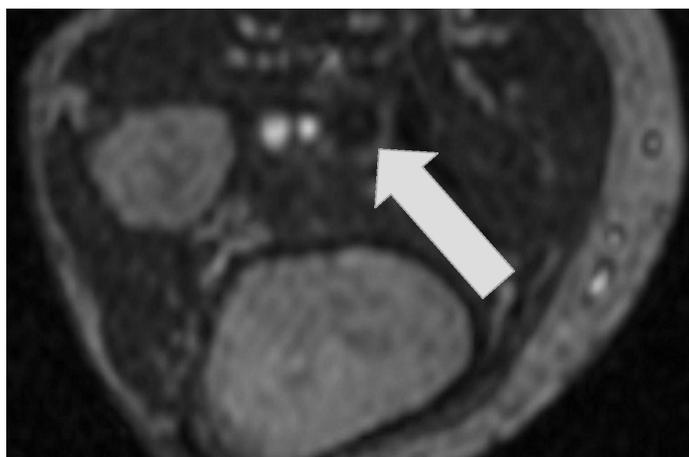


Abbildung 20: Die Thrombose aus Abbildung 19 im axialen Steady-State-Bild der MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium (weißer Pfeil).

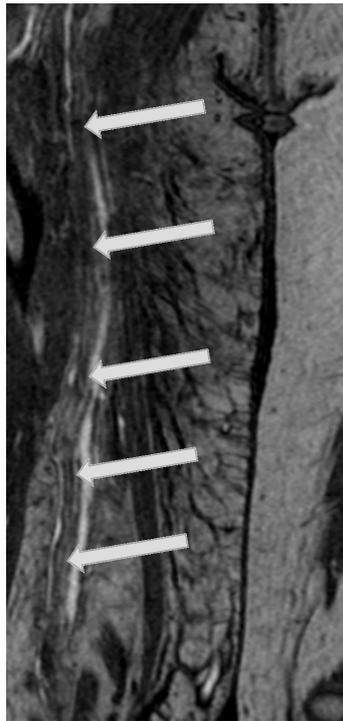
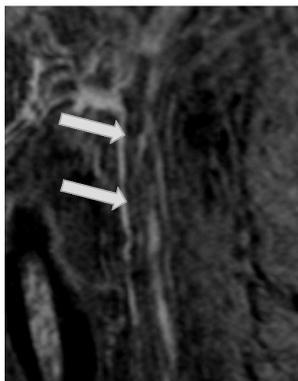
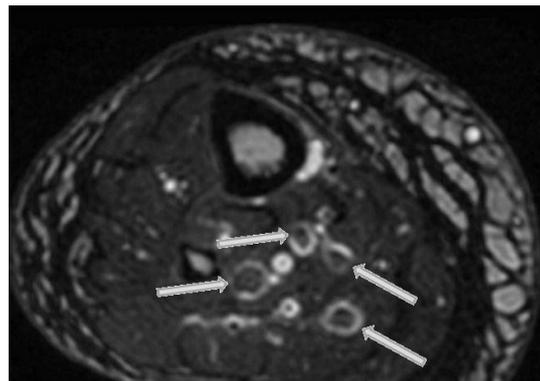


Abbildung 21: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Thrombose bei einer 85-jährigen Patientin: Durch Reformatierung der Aufnahmen (Curved Maximum-Intensity-Projection) wird die Thrombose der Vena femoralis superficialis in ihrer Längsausdehnung (weiße Pfeile) dargestellt.

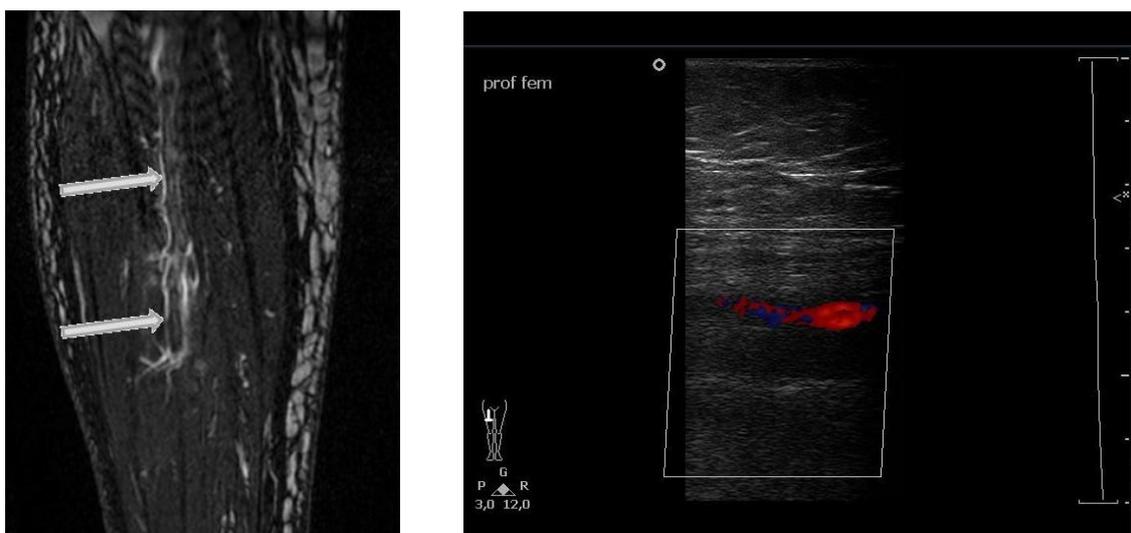


(a) Proximales Ende (weiße Pfeile) der Thrombose im koronaren Bild.



(b) In der axialen Projektion stellen sich zahlreiche Venen der Tibialis posterior-Gruppe thrombosierte dar (weiße Pfeile).

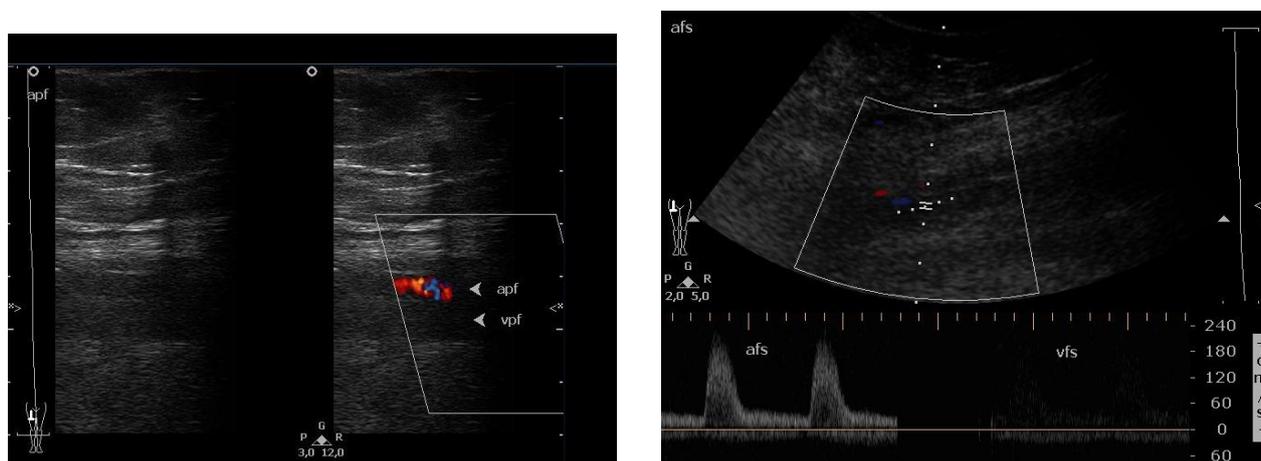
Abbildung 22: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Die Patientin aus Abbildung 21 zeigte eine ausgedehnte Thrombosierung im Ober- und im Unterschenkel.



(a) Thrombose der Venae fibulares (weiße Pfeile) in der MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium.

(b) Dopplersonographie der Vena profunda femoris: Neben der durchströmten Arteria femoralis superficialis stellt sich die Vene ohne Fluss, echoarm und dilatiert dar.

Abbildung 23: Ausgedehnte Thrombosierung des tiefen Venensystems im Ober- und Unterschenkel bei einer 82-jährigen Patientin



(a) Dopplersonographie: Die Vena profunda femoris (vpf) lässt sich nicht komprimieren. Unauffällige Darstellung der Arteria profunda femoris (apf).

(b) Auch die Vena femoralis superficialis (vfs) ist thrombosiert: Das venentypische Flussprofil lässt sich nicht ableiten. Unauffälliges Dopplerspektrum der Arteria femoralis superficialis (afs).

Abbildung 24: Verschiedene sonographische Techniken zur Diagnostik einer Thrombose am Beispiel der Patientin aus Abbildung 23.

3.2.1 Korrelation durch farbkodierte Duplexsonographie

Bei 83 Patienten (34,2 %) wurde zusätzlich eine farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) der Beinarterien durchgeführt. Der durchschnittliche zeitliche Abstand zur MR-Untersuchung betrug 0,8 Tage (Standardabweichung: 7,1 Tage, Spektrum: 15 Tage vorher bis 17 Tage danach). Die frischen Thrombosen konnten in allen Fällen (9/9) in der FKDS nachgewiesen werden. Die Abbildungen 19[b], 23[b] und 24 zeigen die sonographischen Befunde. Wegen klinischer oder organisatorischer Gründe konnten nicht alle 243 Patienten systematisch mittels FKDS untersucht werden; wurde eine FKDS-Untersuchung durchgeführt (9/18), konnten die organisierten Thrombi jedoch ebenfalls bestätigt werden.

	frische Thrombose	organisierter Thrombus	Varikose
Männer	58,17	65,47	64,36
Frauen	68,75	65,40	65,53

Tabelle 7: Durchschnittsalter der Patienten mit venösen Erkrankungen

3.3 Artefakte

Neben der diagnostischen Beurteilung des arteriellen und venösen Gefäßsystems wurde in einer Subgruppe des Patientenkollektivs (131/243) zusätzlich das Auftreten eines Blood-Pool-Kontrastmittel-spezifischen Artefakts, des Layerings (siehe (Wang et al. 2006)), untersucht.

In der Subgruppe der Patienten, deren Bilder zusätzlich explizit zur Beurteilung des Layerings untersucht worden waren, trat das Layering-Artefakt in 91 von 131 Fällen (69,5 %) auf. Dabei wurde das Layering hauptsächlich in den Unterschenkelvenen (89/91) beschrieben (siehe Abbildung 25), lediglich in zwei Fällen (2/91) war Layering deutlich in den Oberschenkelvenen zu sehen.

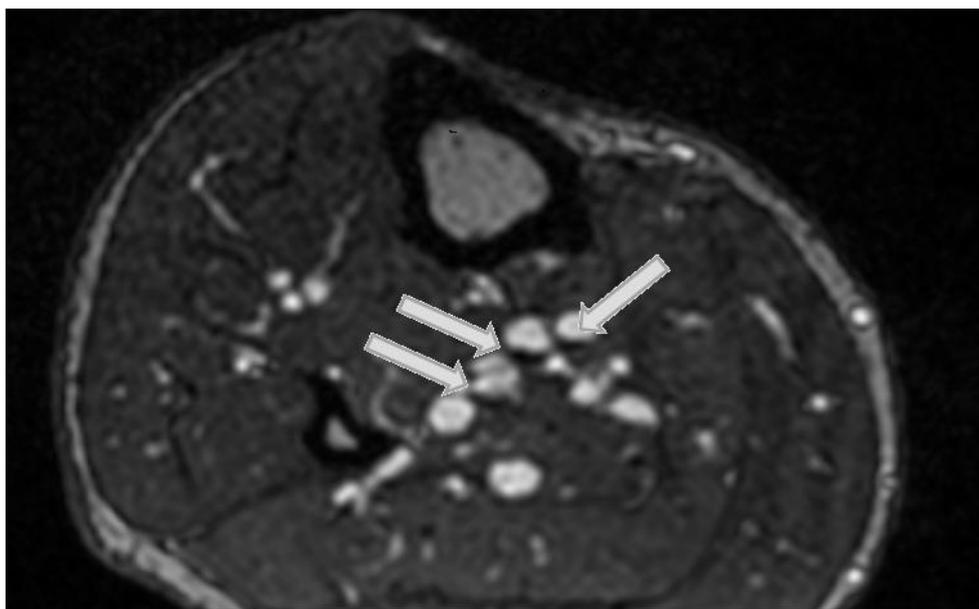


Abbildung 25: MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium: Layering in der Tibialis posterior-Gruppe (Pfeile) in den axialen Steady-State-Aufnahmen.

4 Diskussion

Das Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium hat in zahlreichen Studien einen klinischen Nutzen in der Diagnostik arterieller Gefäßerkrankungen gezeigt (Hadizadeh et al. 2008; Kos et al. 2009; Bonel et al. 2009; Anzidei et al. 2009). Ziel der vorliegenden Studie war es, den Wert in Bezug auf die Darstellung von Venen im Rahmen der peripheren MR-Angiographie zu analysieren. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Ist eine Beurteilung des venösen Gefäßsystems im Rahmen einer peripheren MR-Angiographie mit dem Blood-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium möglich?
2. Lassen sich Pathologien des venösen Gefäßsystems wie Thrombosen oder Varikose abgrenzen?
3. Wie häufig sind Erkrankungen des venösen Gefäßsystems bei Patienten, die primär zur Diagnostik bei bekannter PAVK oder dem Verdacht darauf überwiesen wurden?

Folgende Aussagen lassen sich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie zusammenfassen: Eine Darstellung der peripheren Venen ist durch die MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State möglich. Daneben demonstrieren die klinischen Ergebnisse der Studie eine hohe Prävalenz begleitender venöser Pathologien in einer Patientenkohorte mit Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems.

In der vorliegenden Studie zeigte sich konkordant zu anderen Studien (Roditi 2008), dass die MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State eine vollständige Darstellung des perfundierten Anteils des venösen Gefäßbaumes der unteren Extremitäten ermöglicht. Zum Einen stellen sich sämtliche ableitenden Venen dar und zum Anderen können relativ lange Akquisitionszeiten verwendet werden, durch die eine hohe Ortsauflösung mit geringen Voxelgrößen möglich wird (Hartmann et al. 2006). Daneben kann bei dieser Methode auch das umliegende Gewebe mitbeurteilt werden, so dass sich die diagnostische Genauigkeit erhöht und vorliegende Läsionen hinsichtlich ihres klinischen Wertes besser beurteilt werden können.

Ursprünglich wurden MR-Angiographien allein zur Darstellung von Arterien durchgeführt und dies auch ausschließlich in der arteriellen Passage des jeweils verwendeten Kontrastmittels (Prince et al. 1993; Prince 1994). Die nur leicht verzögert einsetzende Signalanhebung der Venen wurde dabei als Problem angesehen und als "venöse Kontamination" bezeichnet (Meaney et al. 1999; Wang et al. 2002). Das Zeitfenster der rein arteriellen Kontrastanhebung beträgt ca. 49 s in der Beckenetape, 45 s im Oberschenkel und 35 s im Unterschenkel (Prince et al. 2002), bei Patienten mit Ulzera der unteren Extremitäten ist das Zeitfenster einer rein arteriellen Darstellung noch kürzer. Es gibt verschiedene Ansätze, dieses Zeitfenster zu vergrößern (Herborn et al. 2004; Bilecen et al. 2004).

Einen prinzipiell anderen Ansatz stellt der Steady-State dar. Im Steady-State sind Arterien und Venen ausschließlich gemeinsam kontrastiert. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass dank der Auflösung im Submillimeterbereich keine diagnostischen Schwierigkeiten auftreten und Arterien und Venen im axialen Bild leicht voneinander abgegrenzt werden können (Gjesdal et al. 2009). Überdies könnte das Indikationsspektrum durch die gleichzeitige und gemeinsame Darstellung von Arterien und Venen erweitert werden, da sowohl der arterielle Gefäßstatus und der venöse Gefäßstatus als auch funktionelle Zusammenhänge zwischen den beiden Systemen innerhalb einer Untersuchung abgeklärt werden können. Z. B. bei Vorliegen chronischer Ulzerationen der unteren Extremitäten ist dies von Bedeutung, deren Ätiologie in 4 bis 30 % arteriell, in 60 % venös, in 6 bis 10 % gemischt arteriell-venös ist und in den übrigen Fällen auf eine Mikroangiopathie unterschiedlicher Genese zurückzuführen ist (Ruckley et al. 1982; Baker et al. 1992). Die genaue Differenzierung der Ätiologie ist wichtig, da sich die entsprechenden Therapiemaßnahmen zum Teil deutlich voneinander unterscheiden und die periphere arterielle Verschlusskrankheit daneben die Therapiemaßnahmen venöser Erkrankungen wie Kompressionstherapie und teilweise auch operative Therapie aufgrund von Wundheilungsstörungen einschränkt (Mekkes et al. 2003).

Um die MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State jedoch in dieser Indikation routinemäßig einzusetzen, bedarf es randomisiert kontrollierter Studien.

Die konventionelle Phlebographie, die bis vor wenigen Jahren noch als diagnostischer Referenzstandard bezüglich tiefer Beinvenenthrombosen galt (Baldt et al. 1996), ist hingegen

nur zur rein venösen Darstellung geeignet. Zusätzlich ist sie bereits methodenbedingt in ihrer Objektivität eingeschränkt, da die darzustellende Vene jeweils direkt kanüliert werden muss, weil physiologischerweise kein Reflux aus einer größeren in eine kleinere Vene erfolgt und die konventionelle Phlebographie somit in Folge von inkompletter Venenfüllung oder sehr ausgeprägter Kollateralisierung bei postthrombotischem Syndrom deutliche diagnostische Schwierigkeiten beinhaltet, die zu einer Untersuchervariabilität zwischen 10 % bis 16 % (Fraser et al. 2002) führen. Überdies handelt es sich bei der konventionellen Phlebographie um eine vergleichsweise risikobehaftete Untersuchung, da für eine komplette Füllung des gesamten venösen Systems der Beine sehr große Mengen (z.B. 200 ml Iohexol (Omnipaque[®], GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) für beide Beine) eines jodhaltigen Kontrastmittels gegeben werden müssen und mit der Menge des injizierten Präparates das Risiko für Phlebitiden und die Komplikationsrate bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion steigt (Baldt et al. 1996). Daneben ist wegen der Strahlenbelastung und der relativ hohen Komplikationsrate eine routinemäßige Anwendung bei symptomatischen Patienten und vor Allem als Screeningmethode bei asymptomatischen Patienten nicht geboten (Gaitini 2007). Die MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium hat hingegen ein sehr niedriges Risikoprofil (Lauffer et al. 1998; Zhang et al. 2005; Goyen et al. 2005; Rapp et al. 2005; Perreault et al. 2003) und auch die Warnhinweise, die in Folge des Auftretens der nephrogenen systemischen Fibrose im Zusammenhang mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ausgesprochen worden sind, sind in Bezug auf Gadofosveset Trisodium relativiert worden (Europäische Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe 2007; Breitschaft 2009).

Im Vergleich zu den Ultraschallverfahren, die nicht zuletzt aufgrund ihres niedrigen Risikoprofils und ihrer leichten Verfügbarkeit im klinischen Alltag zur ersten Untersuchung bei Verdacht auf eine venöse Erkrankung geworden sind, weisen die ersten Studien zu diesem Thema darauf hin, dass die Bildqualität der MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State mehr oberflächliche Venen, mehr Abgänge und mehr Perforanzuflüsse als der Ultraschall zeigt (Roditi und Fink 2008).

Gegenüber anderen MR-Techniken zur Darstellung venöser Gefäße ist die Anzahl diagnostisch nicht verwertbarer MR-Angiographien mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State

deutlich geringer als z. B. bei nicht-kontrastverstärkter Time-of-Flight-Angiographie (Goyen et al. 2005), da der klinische Wert von Time-of-Flight-Angiographie, Phasenkontrastangiographie und Fast-Spin-Echo-Sequenzen, vor Allem in der Venendiagnostik aufgrund von Artefakten durch zu langsamen oder zu schnellen Fluss, lange Akquisitionszeiten und eine begrenzte Ortsauflösung begrenzt ist (Bluemke et al. 1997; Cantwell et al. 2006; Koizumi et al. 2007).

Als weitere Methode für die Diagnostik von Venenthrombosen mit der MR-Tomographie gibt es außerdem eine Methode der direkten Thrombusdarstellung ("Direct Thrombus Imaging"), für das - ähnlich der DSA - ein kontrastverstärktes Bild von einer zuvor unverstärkten Maske subtrahiert wird. Da dieses Verfahren lediglich relativ frische Thromben und nicht die Venen oder andere venöse Pathologien abbildet und somit weder eine präzise Lokalisation des Thrombus noch die Beurteilung einer residuellen Durchgängigkeit des Gefäßes möglich ist, hat sie sich im klinischen Alltag in der Peripherie nicht durchsetzen können (Fraser et al. 2002; Moody et al. 1998).

Eine neuere, nicht kontrastverstärkte Methode (3D multi-shot balanced non-SSFP Gradientenechosequenz mit Fettsupprimierung), die die Arterien und Venen gleichzeitig darstellt, zeigt in Bezug auf die frische Beinvenenthrombose -bei geringerer Homogenität der Venendarstellung- eine hohe Übereinstimmung mit der Gadofosveset Trisodium-verstärkten Methode (Sensitivität: jeweils 100 % in den Vv. femoralis und poplitea, 30 % vs. 60 % in den Vv. tibiales anteriores, jeweils 80 % in den Vv. tibiales posteriores und 60 vs. 80 % in den Vv. fibulares; Spezifität: 80 % vs. 70 % in der proximalen V.femoralis und jeweils 100 % in der distalen V. femoralis). In dieser Sequenz zeigt jedoch prinzipiell jede Flüssigkeit ein starkes Signal, welches nur auf Kosten eines reduzierten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der gesamten Bildqualität durch einen Inversionspuls unterdrückt werden kann. Die untersuchte Fallzahl ist bisher gering, daher bleibt eine Bestätigung der Ergebnisse durch ein größeres Patientenkollektiv abzuwarten (Gjesdal et al. 2009; Enden et al. 2010).

Die Analyse der vorliegenden Daten hat gezeigt, dass sich durch Beurteilung des venösen Systems auf den Steady-State-Aufnahmen einer mit Gadofosveset Trisodium-verstärkten MR-Angiographie venöse Erkrankungen abgrenzen lassen.

Da die Hauptäste und größeren Nebenäste des venösen Gefäßsystem in ihrer Gesamtheit abgebildet werden, werden auch Pathologien wie die Varikose, die sich über mehrere Segmente erstrecken, in ihrer kompletten Ausdehnung dargestellt. Somit erfüllt die MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State die Anforderungen der präoperativen Diagnostik bei Varikosis, das Verhältnis der Varizen zu tiefen wie zu den oberflächlichen Venen abzubilden. Auch wenn eine funktionelle Diagnostik nicht möglich ist, kann der Verdacht auf Klappeninsuffizienzen auf Grundlage der Untersuchungen geäußert werden. Daneben können auch die Gefäßdurchmesser leicht ausgemessen werden (Roditi und Fink 2008).

Auch die Diagnose venöser Thrombosen ist möglich. Dabei gelten als Zeichen der venösen Thrombose komplette oder partielle Füllungsdefekte im venösen Lumen, die im akuten Stadium mit einer Distension der Vene kombiniert sind (Roditi und Fink 2008). Des Weiteren können im akuten Stadium oder bei entzündlicher Komponente ein Enhancement, eine Verdickung und gegebenenfalls eine schlechte Abgrenzbarkeit der Venenwand nachweisbar sein. Mit zunehmendem Alter und Organisationsprozessen des Thrombus vermindern sich Enhancement und Wandverdickung wieder (Aschauer et al. 2003; Wang et al. 2006; Froehlich et al. 1997). Die diagnostische Aussagekraft der magnetresonanztomographischen Darstellung wird dabei nicht wie z.B. die Sonographie durch die häufig begleitenden ödematösen Veränderungen im akuten Stadium einer Beinvenenthrombose geschmälert und gehört sowohl zu den wenig untersucherabhängigen als auch sehr übersichtlichen bildgebenden Verfahren, wodurch venöse Normvarianten und venöse Kollateralen z.B. in Folge postthrombotischer Veränderungen ebenfalls mitbeurteilt werden können (Roditi und Fink 2008).

Die klinischen Ergebnisse unserer Studie zeigen eine hohe Prävalenz (44,0 %) venöser Begleiterkrankungen in einem Kollektiv von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Die Daten zur Inzidenz von Thrombosen variieren teilweise erheblich (zwischen 43,7 bis 145,0 pro 100000 Einwohner); dies ist in erster Linie auf unterschiedliches Studiendesign und unterschiedliche Arten der Datenerhebung (direkte Untersuchung vs. Patientenfragebögen) zurückzuführen. Insbesondere besteht bei älteren Studien eine diagnostische Ungewissheit, da früher Doppler-Ultraschallgeräte nicht routinemäßig zur Verfügung standen, so dass man sich häufig auf die indirekten klinischen Zeichen verlassen musste.

Wegen des großen Zeitraumes und dem populationsbasierten Vorgehen wurde - um die eigenen Ergebnisse einschätzen zu können - eine große retrospektive Studie zur Thromboseinzidenz, die Daten aus allen Krankenakten in Olmstedt County in Minnesota der Jahre 1966 bis 1990 in Minnesota ausgewertet hat, zum Vergleich herangezogen (Silverstein et al. 1998). Dabei wurde der Effekt von unterschiedlicher Alters- und Geschlechtsstruktur herausgerechnet; andere Faktoren wurden dabei nicht berücksichtigt, da sie auch in unserer Studie nicht systematisch erhoben wurden. Die in unserer Studie beobachtete Anzahl von Thrombosen überstieg dabei die erwartete Anzahl der Thrombosefälle, die auf Basis der Wahrscheinlichkeiten der amerikanischen Studie berechnet worden waren, erheblich (0,371 vs. 6). Die Thromboseinzidenz war dabei relativ konstant über die Zeitspanne von 25 Jahren. Eine aktuellere Studie, deren Daten anhand von Fragebögen erhoben wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass anamnestisch 1,9 % aller Männer und 3,8 % aller Frauen bereits eine Beinvenenthrombose erlitten haben (Rabe et al. 2003). Eine Varikosis geben 19,3 % der befragten Männer und 36,6 % der Frauen anamnestisch an (Rabe et al. 2003). Obwohl ein genauer Vergleich zwischen den hier genannten Zahlen aufgrund der Heterogenität der Daten nicht möglich ist, ist in Zusammenschau jedoch offensichtlich, dass die Inzidenz venöser Erkrankungen in dem hier beobachteten Kollektiv deutlich höher liegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen einen Zusammenhang der Arteriosklerose mit thrombotischen Mechanismen im venösen Gefäßsystem nahe. Auch einige andere epidemiologische Studien haben eine hohe Koinzidenz der prinzipiell unterschiedlichen Erkrankungen festgestellt (Ageno et al. 2006; Prandoni et al. 2003; Eliasson et al. 2006; Sörensen et al. 2007; Becattini et al. 2005). Ob ein kausaler Zusammenhang besteht, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen: Das Erkennen eines Zusammenhanges ist nicht zuletzt aus gesundheitsökonomischer Sicht interessant, da es sich in beiden Fällen um sehr häufige Krankheiten handelt und entsprechende Screeningmaßnahmen und sekundärpräventive Ansätze in Risikogruppen somit sinnvoll wären.

Grundsätzlich wird eine unterschiedliche Ätiologie der beiden Erkrankungen angenommen, da arteriosklerotische Plaques und venöse Thrombosen einen unterschiedlichen histopathologischen Aufbau zeigen: Arterielle Thromben bestehen hauptsächlich aus Thrombozyten, während sich venöse Thromben vor allem aus Erythrozyten und Fibrin zusammensetzen.

Einige Arbeitsgruppen haben sich intensiv mit der Suche nach gemeinsamen Risikofaktoren beschäftigt, wobei jedoch lediglich die Adipositas den einzig sicheren gemeinsamen Risikofaktor für beide Erkrankungen darstellt (Agnelli und Becattini 2006). Bezüglich aller anderen klassischen Risikofaktoren für die Arteriosklerose wie Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder Nikotinabusus differieren die Ergebnisse der einzelnen Arbeitsgruppen teilweise erheblich (Tsai et al. 2002; Ageno et al. 2006; Agnelli und Becattini 2006; Heit et al. 2000). Die Tabelle 8 stammt aus einer 2006 durch Agnelli und Becattini durchgeführten Metaanalyse und bietet einen Überblick über die Ergebnisse einzelner Arbeitsgruppen.

Eine andere Begründung berücksichtigt einen vorwiegend funktionellen Aspekt: Die durch die PAVK eingeschränkte Durchblutung der Beinmuskulatur und die daraus resultierende Beeinträchtigung der physiologischen Pumpfunktion reduziert den venösen Rückfluss möglicherweise so stark, dass daraus Hämostase und letztendlich Thrombosierung resultieren. Für Patienten mit höhergradiger PAVK gilt daneben zusätzlich, dass die Bewegungseinschränkung aufgrund ischämischer Muskelschmerzen mit sukzessiver Immobilisierung zu einem großen

Teil für die höhere Inzidenz von Thrombosierungen ursächlich ist (Eliasson et al. 2006).

	Studienpopulation	Risikofaktoren für venöse Thrombosen
Goldhaber et al.	Frauen, 30 bis 55 Jahre	art. Hypertonie, Adipositas, Rauchen
Hansson et al.	Männer im Alter von 50 Jahren	Hüftumfang, Rauchen
Tsai et al.	Erwachsene über 45 Jahre	Adipositas, Diabetes
Deguchi et al.	Männer unter 55 Jahren, Kontrollgruppe	LDL und HDL
Hong et al.	Patienten mit idiopathischer TVT, Kontrollgruppe	Koronarsklerose, Diabetes und art. Hypertonie
Prandoni et al.	Patienten mit idiopathischer oder sekundärer TVT, Kontrollgruppe	Arteriosklerose
Libertiny und Hands	Patienten mit PAVK, Kontrollgruppe	PAVK und abnehmender Ankle-Brachial-Index

Tabelle 8: Datenlage bezüglich gemeinsamer Risikofaktoren für Arteriosklerose und venöse Thrombosen bzw. bezüglich des gemeinsamen Auftretens beider Erkrankungen (nach: (Agnelli und Becattini 2006))

Auch auf humoraler Ebene sind einige pathophysiologische Zusammenhänge diskutiert worden: Die Diskussion wurde unter anderem dadurch angestoßen, dass bestimmte, in der Therapie der Arteriosklerose klassisch eingesetzte Medikamente auch einen gewissen Einfluss auf das Auftreten venöser Thrombosen hatten. Eine 1994 veröffentlichte systematische Metaanalyse zeigte, dass die Anwendung des Thrombozytenaggregationshemmers Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von 39% einen nicht unerheblichen Effekt auf die Inzidenz venöser Thrombosen und insbesondere Lungenembolien

bei Hochrisikopatienten hatte (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994; Heart Protection Study Collaborative Group 2000). Im Zusammenhang damit steht die Tatsache, dass die Arteriosklerose zu einer Aktivierung der Thrombozytenaggregation und Gerinnung führt und auch dadurch zu thrombotischen Komplikationen führen kann (Reich et al. 2006; Ray und Rosendaal 2001). Daneben geht auch die Einnahme von Statinen Studien zufolge mit einer Risikoreduktion für venöse Thrombosen einher (Grady et al. 2000; Ray et al. 2001). Den theoretischen Hintergrund bilden dabei die Senkung der im Blut zirkulierenden Lipide mit prothrombotischen Eigenschaften und die Endothelstabilisierung bei generalisierter endothelialer Dysfunktion (Prandoni et al. 2003; Agnelli und Becattini 2006; Ray et al. 2001; Fenton und Shen 1999; Undas et al. 2005; Poredos und Jezovnik 2007; Libby und Simon 2001; Migliacci et al. 2007; Koenig et al. 2001; Stein et al. 2004).

Der prognostische Wert der diskutierten Faktoren ist für jeden einzelnen Aspekt eher gering, doch führt die Kombination verschiedener Risikofaktoren zu einer relativ erhöhten Inzidenz venöser Thrombosen bei Patienten mit PAVK. Es liegt daher nahe, insbesondere bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit den venösen Status zu erheben und aus diesem Grund die im arteriellen Gefäßsystem schon etablierte Steady-State-Bildgebung in derselben Sitzung auch zur venösen Diagnostik zu nutzen. Die Tatsache, dass mittels Gadofosveset Trisodium-verstärkter MR-Angiographie den Erfahrungen zufolge eine eingehende Beurteilung des venösen Systems und venöser Erkrankungen zeitgleich mit der arteriellen Untersuchung möglich ist, bietet zahlreiche klinische Vorteile, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen. Dies gilt sowohl für symptomatische Patienten, bei denen eine genaue Abklärung erforderlich ist, als auch bei primär asymptomatischen Patienten, die aus anderen Gründen eine Gadofosveset Trisodium-verstärkte MR-Angiographie erhalten haben.

So ist zum Beispiel die Varikose ab einem gewissen Grad nicht nur ein kosmetisches Problem, da sie dann besonders häufig zu Komplikationen in Form chronischer Ödeme, trophischer Hautveränderungen, Ulzerationen, tiefer Leitveneninsuffizienz und Varikophlebitis führt. Ziele in der Diagnostik des Krampfaderleidens sind Klassifizierung der medizinischen Relevanz, Aufdeckung der hämodynamischen Störungen, Unterscheidung der primären von

der sekundären Varikose und Beurteilung einer eventuellen Beteiligung des tiefen Venensystems. Zwar bleibt vorerst der Ultraschall insbesondere bezüglich funktioneller Fragestellungen unverzichtbar, die Darstellung mittels Gadofosveset Trisodium-verstärkter MR-Angiographie ermöglicht jedoch die Abbildung des venösen Systems in seiner Gesamtheit: Auf diese Weise kann das therapeutische Vorgehen möglicherweise schneller geplant werden, da sowohl die Gesamtheit aller befallenen Gefäßabschnitte dargestellt wird als auch die Durchgängigkeit des tiefen Venensystems in einem diagnostischen Schritt überprüft wird.

Durch die übersichtliche Darstellung wird auch eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Varikose im Rahmen eines postthrombotischen Syndroms denkbar, ein Aspekt der für das weitere therapeutische Vorgehen von herausragender Bedeutung ist (Leopardi et al. 2009). Die funktionelle Abklärung durch die Sonographie kann unter diesen Vorkenntnissen gezielter erfolgen. Dahingehende Empfehlungen erfordern jedoch kontrollierte Studien.

Wie bereits vorgestellt, ist das Risiko für Thrombosen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit erhöht. Das Übersehen einer vorhandenen, wenn auch asymptomatischen Thrombose erhöht jedoch Morbidität und Mortalität (Heit et al. 1999). Einerseits ist die frühzeitige Behandlung einer asymptomatischen Thrombosierung der Beinvenen wichtig, um Schädigungen der Venenklappen und somit die Entwicklung einer chronisch-venösen Insuffizienz zu verhindern oder zumindest abzumildern. Eine unbehandelte Thrombose führt hingegen nahezu immer zu einer dauerhaften Schädigung, da eine Auflösung der Thromben unter weitgehender Erhaltung der Venenklappen nur ausnahmsweise spontan erfolgt, so dass die Entwicklung einer chronischen venösen Insuffizienz eine häufige Komplikation einer unbehandelten Beinvenenthrombose darstellt. Daneben erhöht die geschädigte Struktur der Gefäße das Risiko für weitere Thrombosen (Schulman et al. 1995; Hansson et al. 2000).

Neben den genannten lokalen Komplikationen können Thrombosen der Beinvenen auch zu systemischen Komplikationen führen. Nur die frühzeitige Diagnose kann schwere Verläufe abwenden und Morbidität und Mortalität auf diese Weise signifikant senken.

Venöse Thromben können sowohl zu kleinen, primär nicht hämodynamisch relevanten Embolien vorwiegend in der pulmonalen Strombahn als auch zu Makroembolien mit deutlichen

hämodynamischen Auswirkungen führen (Hoeper et al. 2006; Kucher et al. 2006).

Dabei können chronisch-rezidivierende Mikroembolien auf Dauer zu pulmonalem Hochdruck und ausgeprägter Rechtsherzbelastung führen (Fedullo et al. 2001): Die mechanische Obliteration der Gefäße führt zur hypoxischen Vasokonstriktion und sekundär durch strukturelle Veränderungen der Gefäßwand in Form einer Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten in Intima, Media und Adventitia. Eine Störung der Perfusionsverteilung und des Gasaustausches ist die Folge und kann in Abhängigkeit von seiner Ausprägung zur Entwicklung einer arteriellen Hypoxämie führen (Moser und Braunwald 1973). Die resultierende erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast führt letztendlich zur rechtsventrikulären Hypertrophie, dem Cor pulmonale. Klinisch wird das fortgeschrittene Stadium durch rasche Erschöpfbarkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Belastungsdyspnoe und später durch Tachykardien bis hin zu Symptomen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz mit venösem Rückstau charakterisiert (Fedullo et al. 2001; Moser et al. 1990).

Größere Emboli äußern sich dagegen in einer akuten Rechtsherzbelastung. Die Inzidenz dieser schweren Komplikation belief sich im Jahr 2007 auf etwa 600 000 Fälle in den USA, wovon etwa 100 000 einen tödlichen Ausgang fanden (Gaitini 2007). Grundsätzlich können neben einem vollkommen symptomlosen Verlauf mehrere Manifestationsformen der Lungenembolie unterschieden werden: Findet sich der Embolus eher peripher als zentral kommt es oftmals zum pulmonalen Infarkt. Klinisch äußert er sich meist durch Pleuraschmerzen und Hämoptoe. Verglichen mit anderen Formen ist bei dieser Form der Lungenembolie die Mortalität am geringsten (Lobo et al. 2006). Bei einem zentral in die Lunge embolisierten Thrombus mit relativ geringer Verlegung der Strombahn kann sich die Lungenembolie als isolierte Dyspnoe mit Hypoxie manifestieren. Eine sehr ausgedehnte Gefäßokklusion kann hingegen zu einer sogenannten fulminanten Lungenembolie führen, die mit einem Kreislaufkollaps aufgrund einer akuten Rechtsherzbelastung einhergeht. Bis zu 90 % aller Todesfälle durch pulmonale Embolien ereignen sich innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn, wobei die Frühletalität insbesondere vom Ausmaß der Strombahnverlegung abhängig ist (Stein und Henry 1997; van Strijen et al. 2003; Schoepf et al. 2004).

Etwa 85 bis 95 % aller Lungenembolien entstammen dem Venensystem der unteren Extremität (Spritzer et al. 1988). Trotzdem zeigt eine Studie aus dem Jahr 2007, dass bei 90 % aller tödlichen Lungenembolien zuvor keine klinischen Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose nachzuweisen waren (Gaitini 2007; van Strijen et al. 2005; Coche et al. 2003; Mayo et al. 1997; Garg et al. 1998).

Die Limitationen dieser Studie liegen insbesondere in der dopplersonographischen Korrelation: Die Sonographie wurde nicht systematisch am Tag der MR - Untersuchung durchgeführt. Außerdem wurde bei unauffälligem venösem Befund in der MR - Untersuchung nicht routinemäßig eine Ultraschallkontrolle vorgenommen. Daneben wurden bei der dopplersonographischen Untersuchung primär die Stammvenen untersucht, so dass Varianten des Venenverlaufs nicht zwingend mitdargestellt wurden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die periphere MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State neben ihren Einsatzmöglichkeiten im arteriellen System auch zur Beurteilung der Venen eingesetzt werden kann. Dabei ergibt sich eine besondere diagnostische Relevanz aus der gleichzeitigen Darstellung beider Gefäßsysteme: Der Anteil der Patienten, die an peripherer arterieller Verschlusskrankheit leiden und eine venöse Erkrankung aufweisen, war deutlich höher als erwartet mit zum Teil unmittelbarer therapeutischer Konsequenz. Bei einem Teil der Patienten ist nicht nur ein gemischt arteriell-venöses Erkrankungsbild anzunehmen, sondern die venöse Erkrankung wahrscheinlich in den Vordergrund zu stellen. Da mit der peripheren MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State der arterielle und venöse Gefäßstatus in einem Untersuchungsgang abgebildet werden kann, legen unsere Ergebnisse nahe, dass in einem Patientenkollektiv mit Verdacht auf periphere arterielle Erkrankung die periphere MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State zu empfehlen ist, um therapeutisch relevante Zusatzinformationen zu gewinnen.

5 Zusammenfassung

Seit 2005 ist das Blood-Pool-Kontrastmittel Gadofosveset Trisodium für die periphere MR-Angiographie zugelassen. Damit ist neben der Bildgebung im First-Pass auch die Datenakquisition im räumlich hochaufgelösten Steady-State möglich. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Darstellung des venösen Gefäßsystems im Rahmen einer peripheren MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium zu beurteilen und venöse Erkrankungen bei Patienten mit Verdacht auf eine arterielle Erkrankung zu erfassen.

Die peripheren Venen wurden auf den Steady-State-Aufnahmen im Hinblick auf eine Thrombosierung oder Varikose beurteilt. Eine Duplexsonographie diente hierbei als Referenzstandard. Die Ergebnisse zeigen, dass die Darstellung peripherer Venen und pathologischer Befunde im Rahmen der Steady-State-Sequenzen möglich ist. In dem untersuchten Patientenkollektiv (n=243) zeigten sich zu einem hohen Anteil auch Thrombosen des venösen Systems (27/243, 11,1 %) oder eine Varikose (92/243, 37,9 %), wobei frische venöse Thromben (9/243, 3,7 %) zu einer unmittelbaren therapeutischen Konsequenz geführt haben.

Vorteile sind im Vergleich zum Referenzstandard die fehlende Untersucherabhängigkeit sowie die übersichtliche Darstellung des arteriellen und des venösen Gefäßbaumes im gesamten Verlauf.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit Verdacht auf PAVK eine periphere MR-Angiographie mit Gadofosveset Trisodium im Steady-State durchzuführen, um dabei sowohl das arterielle als auch das venöse System zu beurteilen und dadurch einen Anteil von Patienten mit gemischt arteriell-venöser Erkrankung zu diagnostizieren bzw. Patienten zu identifizieren, bei denen vermutlich eine venöse Erkrankung sogar im Vordergrund steht.

Die Anwendung von Gadofosveset Trisodium zur peripheren MR-Angiographie und die Auswertung von Arterien und Venen in den Steady-State-Sequenzen wird auf Grundlage dieser Ergebnisse insbesondere im speziellen Kollektiv von Patienten mit Verdacht auf eine periphere arterielle Erkrankung empfohlen.

Literaturverzeichnis

- Agno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, Crowther M, Venco A. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914–1918.
- Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1886–1890.
- Anderson C, Overend T, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Physiother Can* 2009; 61: 133–140.
- Andrews R. Contrast peripheral phlebography and pulmonary angiography for diagnosis of thromboembolism. *Circulation* 2004; 109: I22–I27.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- Anumula S, Song H, Wright A, Wehrli F. High-Resolution Black-Blood MRI of the Carotid Vessel Wall Using Phased-Array Coils at 1.5 and 3 Tesla. *Acad Radiol* 2005; 12: 1521–1526.
- Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, Strada L, Righi C, Politi L, Kirchin M, Chiesa R, Scotti G. Carotid Artery Stenosis: Intraindividual Correlations of 3D Time-of-Flight MR Angiography, Contrast-enhanced MR Angiography, Conventional DSA, and Rotational Angiography for Detection and Grading. *Radiology* 2005; 236: 204–213.
- Anzidei M, Napoli A, Marincola B, Nofroni I, Geiger D, Zaccagna F, Catalano C, Passariello R. Gadofosveset-enhanced MR Angiography of Carotid Arteries: Does Steady-State Imaging Improve Accuracy of First-Pass Imaging? Comparison with Selective Digital Subtraction Angiography. *Radiology* 2009; 251: 457–466.
- Aschauer M, Deutschmann H, Stollberger R, Hausegger K, Obernosterer A, Schollnast H, Ebner F. Value of a blood pool contrast agent in MR venography of the lower extremities and pelvis: preliminary results in 12 patients. *Magn Reson Med* 2003; 50: 993–1002.

- Atkinson D, Brant-Zawadzki M, Gillan G, Purdy D, Laub G. Improved MR angiography: magnetization transfer suppression with variable flip angle excitation and increased resolution. *Radiology* 1994; 190: 890–894.
- Atkinson I, Sonstegaard R, Pliskin N, Thulborn K. Vital signs and cognitive function are not affected by 23-sodium and 17-oxygen magnetic resonance imaging of the human brain at 9.4 T. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 82–87.
- Baarslag H, van Beek E, Koopman M, Reekers J. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Int Med* 2002; 136: 865–872.
- Bagot C, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143: 180–190.
- Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Baker S, Stacey M, Singh G, Hoskin S, Thompson P. Aetiology of chronic leg ulcers. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 245–251.
- Baldt M, Zontsich T, Stümpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, Mostbeck G. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology* 1996; 200: 423–428.
- Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani M, Poggio R, Imberti D, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Casazza F. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 77–83.
- van Beek E, Brouwers E, Song B, Bongaerts A, Oudkerk M. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 87–92.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden

- N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1840–1850.
- Berg M, Zhang Z, Ikonen A, Sipola P, Kalviainen R, Manninen H, Vanninen R. Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1022–1034.
- Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol E. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
- Bilecen D, Schulte A, Bongartz G, Heidecker H, Aschwanden M, Jager K. Infrageneal cuff-compression reduces venous contamination in contrast-enhanced MR angiography of the calf. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 347–351.
- Bluemke D, Stillman A, Bis K, Grist T, Baum R, D'Agostino R, Malden E, Pierro J, Yucel E. Carotid MR angiography: phase II study of safety and efficacy for MS-325. *Radiology* 2001; 219: 114.
- Bluemke D, Wolf R, Tani I, Tachiki S, McVeigh E, Zerhouni E. Extremity veins: evaluation with fast-spin-echo MR venography. *Radiology* 1997; 204: 562–565.
- Bonel H, Saar B, Hoppe H, Keo H, Husmann M, Nikolaou K, Ludwig K, Szucs-Farkas Z, Srivastav S, Kickuth R. MR Angiography of Infrapopliteal Arteries in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease by Using Gadofosveset at 3.0 T: Diagnostic Accuracy Compared with Selective DSA. *Radiology* 2009; 253: 879–890.
- Bosch E, Kreitner K, Peirano M, Thurner S, Shamsi K, Parsons Jr E. Safety and effica-

cy of gadofosveset-enhanced MR angiography for evaluation of pedal arterial disease: multicenter comparative phase 3 study. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 179–186.

Breitschaft R A und Stahlmann. Nephrogene systemische Fibrose. *Med Monatsschr Pharm* 2009; 32: 377–382.

Broeckel U, Hengstenberg C, Mayer B, Holmer S, Martin L, Comuzzie A, Blangero J, Nürnberg P, Reis A, Riegger G, Jacob H, Schunkert H. A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nat Genet* 2002; 30: 210–214.

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

Cantwell C, Craddock A, Bruzzi J, Fitzpatrick P, Eustace S, Murray J. MR Venography with True Fast Imaging with Steady-state Precession for Suspected Lowerlimb Deep Vein Thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1763–1770.

Caravan P, Cloutier N, Greenfield M, McDermid S, Dunham S, Bulte J, Amedio Jr J, Looby R, Supkowski R, Horrocks Jr W, McMurry T, Lauffer R. The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates. *J Am Chem Soc* 2002; 124: 3152–3162.

Caravan P, Comuzzi C, Crooks W, McMurry T, Choppin G, Woulfes S. Thermodynamic stability and kinetic inertness of MS-325, a new blood pool agent for magnetic resonance imaging. *Inorg Chem* 2001; 40: 2170–2176.

Chen C, Lee T, Hsu H, Tseng Y, Lin S, Wang L, Wong Y. Multi-slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke* 2004; 35: 83–85.

Coche E, Verschuren F, Keyeux A, Goffette P, Goncette L, Hainaut P, Hammer F, Lavenne E, Zech F, Meert P, Reynaert M. Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Outpatients: Comparison of Thin-Collimation Multi-Detector Row Spiral CT and Planar Ventilation-Perfusion Scintigraphy. *Radiology* 2003; 229: 757–765.

- Creutzig A. Krankheiten der Gefäße. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W, HRSG Innere Medizin München: Urban & Fischer, 2004: 415–418.
- Criqui M, Langer R, Fronek A, Feigelson H, Klauber M, McCann T, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381–386.
- Cueto S, Cavanaugh S, Benenson R, Redclift M. Computed tomography scan versus ventilation-perfusion lung scan in the detection of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001; 21: 155–164.
- Davies K, Humphrey P. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *BMJ* 1993; 56: 967–972.
- Diehm C, Schuster A, Allenberg J, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch H. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95–105.
- Dormandy J, Rutherford R. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: 1–296.
- Eliasson A, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Sternby N, Ogren M. Incidence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: a population study based on 23796 consecutive autopsies. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1897–1902.
- Elster A, Rieser G. Gd-DTPA-enhanced cranial MR imaging in children: initial clinical experience and recommendations for its use. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 1265–1268.
- Enden T, Storås T, Negård A, Haig Y, Sandvik L, Gjesdal K, Sandset P, Kløw N. Visualization of deep veins and detection of deep vein thrombosis (DVT) with balanced turbo field echo (b-TFE) and contrast-enhanced T1 fast field echo (CE-FFE) using a blood pool agent (BPA). *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 416–424.

- Ertl-Wagner B, Hoffmann R, Bruning R, Herrmann K, Snyder B, Blume J, Reiser M. Multi-Detector Row CT Angiography of the Brain at Various Kilovoltage Settings. *Radiology* 2004; 231: 528–535.
- Europäische Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe. Increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. Public Assessment Report 2007: 1–24.
- Fedullo P, Auger W, Channick R, Kerr K, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 561–581.
- Fenton I, Shen G. Statins as cellular antithrombotics. *Haemostasis* 1999; 29: 166–169.
- Foo T, Saranathan M, Prince M, Chenevert T. Automated detection of bolus arrival and initiation of data acquisition in fast, three-dimensional, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 1997; 203: 275–280.
- Fraser D, Moody A, Morgan P, Martel A, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89–98.
- Froehlich J, Prince M, Greenfield L, Downing L, Shah N, Wakefield T. "Bull's-eye sign" on gadolinium-enhanced magnetic resonance venography determines thrombus presence and age: A preliminary study. *J Vasc Surg* 1997; 26: 809–816.
- Gaitini D. Multimodality Imaging of the Peripheral Venous System. *Int J Biomed Imaging* 2007: 1–9.
- Garg K, Welsh C, Feyerabend A, Subber S, Russ P, Johnston R, Durham J, Lynch D. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning—correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201–208.
- Gautier C, Leclerc X, Fruvo J, Deklunder G. Place de l'écho-Doppler cervico-encéphalique dans l'ischémie cérébrale. *J Radiol* 2005; 86: 1105–1115.
- Gjesdal K, Storaas T, Geitung J. A noncontrast-enhanced pulse sequence optimized to visualize human peripheral vessels. *Eur Radiol* 2009; 19: 110–120.

- Glynn R, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 975–982.
- Goergen S, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010; 254: 261–269.
- Goodacre S, Sutton A, Sampson F. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Internal Med* 2005; 143: 129–139.
- Goyen M, Edelman M, Perreault P, O’Riordan E, Bertoni H, Taylor J, Siragusa D, Shara-fuddin M, Mohler III E, Breger R, Yucel E, Shamsi K, Weisskoff R. MR angiography of aortoiliac occlusive disease: a phase III study of the safety and effectiveness of the blood-pool contrast agent MS-325. *Radiology* 2005; 236: 825–833.
- Goyen M, Shamsi K, Schoenberg S. Vasovist-enhanced MR angiography. *Eur Radiol Sup-plements* 2006; 16: 9–14.
- Grady D, Wenger N, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–896.
- Grenon S, Gagnon J, Hsiang Y. Ankle-Brachial Index for Assessment of Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: e40 (1–3).
- Grist T, Korosec F, Peters D, Witte S, Walovitch R, Dolan R, Bridson W, Yucel E, Mistret-ta C. Steady-state and dynamic MR angiography with MS-325: initial experience in humans. *Radiology* 1998; 207: 539–544.
- Hadizadeh D, Gieseke J, Lohmaier S, Wilhelm K, Boschewitz J, Verrel F, Schild H, Willinek W. Peripheral MR Angiography with Blood Pool Contrast Agent: Prospective Intrain-dividual Comparative Study of High-Spatial-Resolution Steady-State MR Angiography versus Standard-Resolution First-Pass MR Angiography and DSA. *Radiology* 2008; 249: 701–711.

- van der Hagen P, Folsom A, Jenny N, Heckbert S, O' Meara E, Reich L, Rosendaal F, Cushman M. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1903–1908.
- Hamel J, Tanguy M, Foucaud D, Fanello S. Comparison of the automated oscillometric method with Doppler ultrasound method to access the Ankle-Brachial Pressure Index (ABPI). *J Mal Vasc* 2010; 35: 169–174.
- Hansson P, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769–774.
- Hartmann M, Wiethoff A, Hentrich H, Rohrer M. Initial imaging recommendations for Vasovist angiography. *European Radiology Supplements* 2006; 16: 15–23.
- Hazzard W. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. *Am J Cardiol* 1989; 63: 20–24.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Heit J, Silverstein M, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton III L. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445.
- Heit J, Silverstein M, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton III L. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
- Herborn C, Ajaj W, Goyen M, S M, Ruehm S, Debatin J. Peripheral vasculature: whole-body MR angiography with midfemoral venous compression-initial experience. *Radiology* 2004; 230: 872–878.

- Herborn C, Lauenstein T, Vogt F, Lauffer R, Debatin J, Ruehm S. Interstitial MR lymphography with MS-325: characterization of normal and tumor-invaded lymph nodes in a rabbit model. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1567–1572.
- Hiatt W. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–1621.
- Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg* 2007; 20: 15–28.
- Hoeper M, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
- Huegli R, Aschwanden M, Bongartz G, Jaeger K, Heidecker H, Thalhammer C, Schulte A, Hashagen C, Jacob A, Bilecen D. Intraarterial MR Angiography and DSA in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease: Prospective Comparison. *Radiology* 2006; 239: 901–908.
- Huston 3rd J, Fain S, Riederer S, Wilman A, Bernstein M, Busse R. Carotid Arteries: Maximizing Arterial to Venous Contrast in Fluoroscopically Triggered Contrast-enhanced MR Angiography with Elliptic Centric View Ordering. *Radiology* 1999; 211: 265–273.
- Kannel W. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 333–339.
- Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110: 10–18.
- Kearon C, Ginsberg J, Douketis J, Crowther M, Turpie A, Bates S, Lee A, Brill-Edwards P, Finch T, Gent M. A randomized trial of diagnostic strategies after normal proximal vein ultrasonography for suspected deep venous thrombosis: D-dimer testing compared with repeated ultrasonography. *Ann Intern Med* 2005; 142: 490–496.
- Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1701–1705.

- Koizumi J, Horie T, Muro I, Kimura E, Shimizu K, Orii M, Imai Y, Janne D' Othee B, Nishibe T, Wada M, Momoshima S. Magnetic resonance venography of the lower limb. *Int angiolog* 2007; 26: 171–182.
- Körber A, Schadendorf D, Dissemmond J. Genese des Ulcus cruris. *Hautarzt* 2009; 60: 483–488.
- Kos S, Reisinger C, Aschwanden M, Bongartz G, Jacob A, Bilecen D. Pedal angiography in peripheral arterial occlusive disease: first-pass iv contrast-enhanced MR angiography with blood pool contrast medium versus intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 775–784.
- Kozakova M, Palombo C, Morizzo C, Nolan J, Konrad T, Balkau B. Effect of sedentary behaviour and vigorous physical activity on segment-specific carotid wall thickness and its progression in a healthy population. *Eur Heart J* 2010; Epub ahead of print.
- Kreitner K, Kalden P, Neufang A, Duber C, Krummenauer F, Kustner E, Laub G, Thelen M. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 171–179.
- Kroft L, de Roos A. Blood pool contrast agents for cardiovascular MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 395–403.
- Kucher N, Rossi E, de Rosa M, Goldhaber S. Massive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2006; 113: 577–582.
- Kuller L. Cardiovascular disease is preventable among women. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 175–187.
- Lauffer R, Parmelee D, Dunham S, Ouellet H, Dolan R, Witte S, McMurry T, Walovitch R. MS-325: albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology* 1998; 207: 529–538.
- Lawall H, Diehm C. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäß-

medizin; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; AWMF-Register Nr. 065/003: 1–121.

Leclerc X, Nicol L, Gauvrit J, Thuc V, Leys D, Pruvo J. Contrast-enhanced MR angiography of supraaortic vessels: the effect of voxel size on image quality. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1021–1027.

Lee K, Templeton A, Cox G, Dwyer III S, McClure C. Digital Venography of the Lower Extremity. *AJR* 1989; 153: 413–417.

Leiner T, Maki J. 2008. Clinical Blood Pool MR Imaging; Kap MRA of the Peripheral Vasculature. Springer; 94–114.

Leopardi D, Hoggan B, Fitridge R, Woodruff P, Maddern G. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2009; 23: 264–276.

Libby P, Simon D. Inflammation and thrombosis: The Clot Thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718–1720.

Lobo J, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, Monreal M. Clinical Syndromes and Clinical Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. *Chest* 2006; 130: 1817–1822.

Loosemore T, Chalmers T, Dormandy J. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13: 133–142.

Mansfield P, Maudsley A. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977; 50: 188–194.

Mayo J, Remy-Jardin M, Müller N, Remy J, Worsley D, Hossein-Foucher C, Kwong J, Brown M. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447–452.

McCullough P. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008; 36: 204–211.

- McGregor R, Vymazal J, Martinez-Lopez M, Neuwirth J, Salgado P, Beregi J, Peduto A, de la Pena-Almaguer E, Slater G, Shamsi K, Parsons EJ. A multi-center, comparative, phase 3 study to determine the efficacy of gadofosveset-enhanced magnetic resonance angiography for evaluation of renal artery disease. *Eur J Radiol* 2008; 65: 316–325.
- Meaney J, Ridgway J, Chakraverty S, Robertson I, Kessel D, Radjenovic A, Kouwenhoven M, Kassner A, Smith M. Stepping-table gadolinium-enhanced digital subtraction MR angiography of the aorta and lower extremity arteries: preliminary experience. *Radiology* 1999; 211: 59–67.
- Mekkes J, Loots M, van der Wal A, Bos J. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 2003; 148: 388–401.
- Metcalf M, Xu D, Okuda D, Carvajal L, Srinivasan R, Kelley D, Mukherjee P, Nelson S, Nat D, Vigneron D, Pelletier D. High-Resolution Phased-Array MRI of the Human Brain at 7 Tesla: Initial Experience in Multiple Sclerosis Patients. *J Neuroimaging* 2008; 20: 1–8.
- van der Meulen P, Groen J, Tinus A, Bruntink G. Fast Field Echo imaging: an overview and contrast calculations. *Magn Reson Imaging* 1988; 6: 355–368.
- Michels G, Hoppe U. Kardiozirkulatorische Notfälle. In: Brokmann J, Rossaint R, 2008: 175–178.
- Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati M, Guglielmini G, Falcinelli E, Ciabattini G, Dalla Valle F, Prandoni P, Agnelli G, Gresele P. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica* 2007; 92: 812–818.
- Mönninghoff C, Maderwald S, Theysohn J, Kraff O, Ladd S, Ladd M, Forsting M, Quick H, Wanke I. Evaluation of intracranial aneurysms with 7 T versus 1.5 T time-of-flight MR angiography - initial experience. *Rofo* 2009; 181: 16–23.
- Moody A, Pollock J, O' Connor A, Bagnall M. Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 1998; 209: 349–355.

- Morcos S, Thomsen H. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267–1275.
- Moser K, Auger W, Fedullo P. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735–1743.
- Moser K, Braunwald N. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29–35.
- Namasivayam S, Kalra M, Torres W, Small W. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. *Emerg Radiol* 2006; 12: 210–215.
- Nassenstein K, Waltering K, Eggebrecht H, Schlosser T, Hunold P, Barkhausen J. MR-Koronarangiographie mit MS-325, einem Blood-Pool-Kontrastmittel: Vergleich einer Inversion Recovery Steady-State Free Precession und einer Inversion Recovery Fast Low Angle Shot Sequenz in Probanden. *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178: 508–514.
- Nassenstein K, Waltering K, Kelle S, Schlosser T, Breuckmann F, Maderwald S, Hunold P, Nagel E, Barkhausen J. Magnetic resonance coronary angiography with vasovist: in-vivo T 1 estimation to improve image quality of navigator and breath-hold techniques. *Eur Radiol* 2008; 18: 103–109.
- Nielsen H. Pathophysiology of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 250–253.
- Nikolaou K, Kramer H, Grosse C, Clevert D, Dietrich O, Hartmann M, Chamberlin P, Assmann S, Reiser M, Schoenberg S. High-spatial-resolution multistation MR angiography with parallel imaging and blood pool contrast agent: initial experience. *Radiology* 2006; 241: 861–872.
- Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: 5–67.
- Olbricht C, Paul K, Prokop M, Chavan A, Schaefer-Prokop C, Jandeleit K, Koch K, Galanski M. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography. *Kidney Int* 1995; 48: 1332–1337.

- O'Meara J, McNutt R, Evans A, Moore S, Downs S. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1864–1869.
- Parmelee D, Walovitch R, Ouellet H, Lauffer R. Preclinical evaluation of the pharmacokinetics, biodistribution, and elimination of MS-325, a blood pool agent for MRI. *Invest Radiol* 1997; 32: 741–747.
- Perkins J, Magee T, Galland R. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996; 83: 19–23.
- Perreault P, Edelman M, Baum R, Yucel E, Weisskoff R, Shamsi K, Mohler E. MR Angiography with Gadofosveset Trisodium for Peripheral Vascular Disease: Phase II Trial. *Radiology* 2003; 229: 811–820.
- Perrier A. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologica* 1997; 82: 328–331.
- Peters T. Enhanced display of three-dimensional data from computerized x-ray tomograms. *Comput Biol Med* 1975; 5: 49–52.
- Peterson D, Kazerooni E, Wakefield T, Knipp B, Forauer A, Bailey B, Sullivan V, Proctor M, Henke P, Greenfield L, Stanley J, Upchurch GJ. Computed tomographic venography is specific but not sensitive for diagnosis of acute lower-extremity deep venous thrombosis in patients with suspected pulmonary embolus. *J Vasc Surg* 2001; 34: 798–804.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, Nony P, Sanson C, Boissel J. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–2460.
- Poredos P, Jezovnik M. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *Int Angiol* 2007; 26: 306–311.
- Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing A, Prins M, Girolami

A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435–1441.

Prandoni P, Lensing A, Prins M, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, A G. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955–960.

Prandoni P, Lensing A, Prins M, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249–256.

Prince M. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 1994; 191: 155–164.

Prince M, Chabra S, Watts R, Chen C, Winchester P, Khilnani N, Trost D, Bush H, Kent K, Wang Y. Contrast material travel times in patients undergoing peripheral MR angiography. *Radiology* 2002; 224: 55–61.

Prince M, Chenevert T, Foo T, Londy F, Ward J, Maki J. Contrast-enhanced abdominal MR angiography: optimization of imaging delay time by automating the detection of contrast material arrival in the aorta. *Radiology* 1997; 203: 109–114.

Prince M, Meaney J. Expanding role of MR angiography in clinical practice. *Eur Radiol Supplements* 2006; 16: 3–8.

Prince M, Yucel E, Kaufman J, Harrison D, Geller S. Dynamic gadolinium-enhanced three dimensional abdominal MR arteriography. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 877–881.

Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel K. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie* 2003; 32: 1–14.

Rapp J, Wolff S, Quinn S, Soto J, Meranze S, Muluk S, Blebea J, Johnson S, Rofsky N, Duerinckx A, Foster G, Kent K, Moneta G, Middlebrook M, Narra V, Toombs B, Pollak J, Yucel E, Shamsi K, Weisskoff R. Aortoiliac Occlusive Disease in Patients with Known or Suspected Peripheral Vascular Disease: Safety and Efficacy of Gadofosveset-enhanced

- MR Angiography - Multicenter Comparative Phase III Study. *Radiology* 2005; 236: 71–78.
- Ray J, Mamdani M, Tsuyuki R, Anderson D, Yeo E, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1405–1410.
- Ray J, Rosendaal F. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 165–170.
- Reich L, Folsom A, Key N, Boland L, Heckbert S, Rosamond W, Cushman M. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1909–1913.
- Roditi G. Magnetic Resonance Venography. In: Leiner T, Goyen M, Rohrer M, Schönberg S, HRSG Clinical Blood Pool MR Imaging Heidelberg: Springer, 2008: 115–130.
- Roditi G, Fink C. Venous MR imaging with blood pool agents. *Eur Radiol Supplements* 2008; 18: 3–11.
- Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann H. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 2005; 40: 715–724.
- Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
- Rosendaal F, Helmerhorst F, Vandenbroucke J. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201–210.
- Ruckley C, Dale J, Callam M, Harper D. Causes of chronic leg ulcer. *Lancet* 1982; 320: 615–616.
- Schindler O, Dalziel R. Post-thrombotic syndrome after total hip or knee arthroplasty: incidence in patients with asymptomatic deep venous thrombosis. *J Orthop Surg* 2005; 13: 113–119.
- Schoepf U, Goldhaber S, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2160–2167.

- Schoepf U, Holzkecht N, Helmberger T, Crispin A, Hong C, Becker C, Reiser M. Subsegmental Pulmonary Emboli: Improved Detection with Thin-Collimation Multi-Detector Row Spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483–490.
- Schörner W, Kazner E, Laniado M, Sprung C, Felix R. Magnetic resonance tomography (MRT) of intracranial tumours: initial experience with the use of the contrast medium Gadolinium-DTPA. *Neurosurg Rev* 1984; 7: 303–312.
- Schulman S. Cardiovascular consequences of the aging process. *Cardiol Clin* 1999; 17: 35.
- Schulman S, Rhedin A, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jönsson KA, Hjorth M, Linder O, Boberg J. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–1665.
- Schulte-Altendorneburg G, Droste D, Felszeghy S, Csiba L, Popa V, Hegedus K, Kollar J, Modis L, Ringelstein E. Detection of carotid artery stenosis by in vivo duplex ultrasound: correlation with planimetric measurements of the corresponding postmortem specimens. *Stroke* 2002; 33: 2402–2407.
- Schwaighofer B, Klein M, Wesbey G, Hesselink J. Clinical experience with routine Gd-DTPA administration for MR imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 11–17.
- Shabana W, Cohan R, Ellis J, Hussain H, Francis I, Su L, Mukherji S, RD S. Nephrogenic systemic fibrosis: a report of 29 cases. *AJR* 2008; 190: 736–741.
- Shaw D, Kessel D. The current status of the use of carbon dioxide in diagnostic and interventional angiographic procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 323–331.
- Silverstein M, Heit J, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton III L. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
- de Smet A, Ermers E, Kitslaar P. Duplex velocity characteristics of aortoiliac stenoses. *J Vasc Surg* 1996; 23: 628–636.

- Smith F, Hutchison J, Mallard J, Johnson G, Redpath T, Selbie R, Reid A, Smith C. Oesophageal carcinoma demonstrated by whole-body nuclear magnetic resonance imaging. *BMJ* 1981; 282: 510–512.
- Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease. *Chest* 2008; 133: 815–843.
- Sörensen H, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron J, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773–1779.
- Spritzer C, Sussman S, Blinder R, Saeed M, Herfkens R. Deep venous thrombosis evaluation with limited-flip-angle, gradient-refocused MR imaging: preliminary experience. *Radio-logy* 1988; 166: 371–375.
- Stein P, Henry J. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 1997; 111: 1246–1248.
- Stein P, Hull R, Patel K, Olson R, Ghali W, Brant R, Biel R, Bharadia V, Kalra N. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589–602.
- van Strijen M, De Monye W, Kieft G, Pattynama P, Prins M, Huisman M. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 17–25.
- van Strijen M, de Monye W, Schiereck J, Kieft G, Prins M, Huisman M, Pattynama P. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 307–314.
- Stuber M, Botnar R, Danias P, McConnell M, Kissinger K, Yucel E, Manning W. Contrast agent-enhanced, free-breathing, three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 790–799.

- Sugahara T, Korogi Y, Nakashima K, Hamatake S, Honda S, Takahashi M. Comparison of 2D and 3D digital subtraction angiography in evaluation of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1545–1552.
- Tierney S, Fennessy F, Hayes D. ABC of arterial and vascular disease: Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000; 320: 1262–1265.
- Tsai A, Cushman M, Rosamond W, Heckbert S, Polak J, Folsom A. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182–1189.
- Tyeklar Z, Dunham S, Midelfort K, Scott D, Sajiki H, Ong K, Lauffer R, Caravan P, McMurry T. Structural, kinetic, and thermodynamic characterization of the interconverting isomers of MS-325, a gadolinium (III)-based magnetic resonance angiography contrast agent. *Inorg Chem* 2007; 46: 6621–6631.
- Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann K. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 287–294.
- Vogt F, Herborn C, Parsons E, Kröger K, Barkhausen J, Goyen M. Diagnostische Wertigkeit der kontrastverstärkten Magnetresonanztomografie der Beckenstrombahn mit dem intravaskulären Kontrastmittel Vasovist: Erste klinische Erfahrungen im Vergleich zur i.a. DSA. *Rofo* 2007; 179: 412–420.
- Wang M, Haynor D, Wilson G, Maki J. Intravascular Hematocrit Layering in Equilibrium Phase Contrast-Enhanced MR Angiography of the Peripheral Vasculature. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 1393–1400.
- Wang Y, Chen C, Chabra S, Winchester P, Khilnani N, Watts R, Bush HJ, Kent K, Prince M. Bolus arterial-venous transit in the lower extremity and venous contamination in bolus chase three-dimensional magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 2002; 37: 458–463.
- Weinmann H, Brasch R, Press W, Wesbey G. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR* 1984; 142: 619–624.

- Weischer M, Juul K, Zacho J, Jensen G, Steffensen R, Schroeder T, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard B. Prothrombin and risk of venous thromboembolism, ischemic heart disease and ischemic cerebrovascular disease in the general population. *Atherosclerosis* 2009; 208: 480–483.
- Weishaupt D, Köchli V, Marinček B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Heidelberg: Springer, 2006.
- Wells P, Kovacs M, Bormanis J, Forgie M, Goudie D, Morrow B, Kovacs J. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1809–1812.
- Whyman M, Hoskins P, Leng G, Allan P, Donnan P, Ruckley C, Fowkes F. Accuracy and reproducibility of duplex ultrasound imaging in a phantom model of femoral artery stenosis. *J Vasc Surg* 1993; 17: 524–530.
- Wiginton C, Kelly B, Oto A, Jesse M, Aristimuno P, Ernst R, Chaljub G. Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue. *AJR* 2008; 190: 1060–1068.
- Willinek W, Gieseke J, Conrad R, Strunk H, Hoogeveen R, von Falkenhausen M, Keller E, Urbach H, Kuhl C, Schild H. Randomly Segmented Central k-Space Ordering in High-Spatial-Resolution Contrast-enhanced MR Angiography of the Supraaortic Arteries: Initial Experience. *Radiology* 2002; 225: 583–588.
- Wilman A, Riederer S, King B, Debbins J, Rossman P, Ehman R. Fluoroscopically triggered contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with elliptical centric view order: application to the renal arteries. *Radiology* 1997; 205: 137–146.
- Wilterdink J, Easton J. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 857–863.
- Wood M, Hardy P. Proton relaxation enhancement. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 149–156.

Zhang H, Ho B, Chao M, Kent K, Bush H, Faries P, Benvenisty A, Prince M. Decreased venous contamination on 3D gadolinium-enhanced bolus chase peripheral MR angiography using thigh compression. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1041–1047.

Zhang Y, Choyke P, Lu H, Takahashi H, Mannon R, Zhang X, Marcos H, Li K, Kopp J. Detection and localization of proteinuria by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using MS-325. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1752.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Winfried A. Willinek für das interessante Promotionsthema, welches weit genug gefasst war, um mir Freiheit bei der Ausgestaltung der Arbeit zu geben, die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas durch fortwährende Diskussionsbereitschaft, zahlreiche Anregungen und die generelle Einbindung in die wissenschaftliche Arbeit.

Für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an seiner Klinik durchführen zu können, bin ich Herrn Universitätsprofessor Dr. Hans H. Schild dankbar.

Herrn Dr. Dariusch R. Hadizadeh danke ich für zahlreiche praktische Hilfestellungen und seinen durchgreifenden Einsatz bei der Veröffentlichung der Ergebnisse herzlich. Herrn Dr. Guido M. Kukuk sei für seinen Einsatz bei der Auswertung des Bildmaterials gedankt.

Nicht versäumen will ich, mich bei Christian Hüppe und Paul Schempp zu bedanken, die mir geduldig die Fragen bezüglich des Textsatzprogrammes beantwortet haben.

Sämtlichen Patienten, die mir durch ihr Einverständnis erst ermöglicht haben, die Daten wissenschaftlich auszuwerten und zu publizieren, sei ebenfalls gedankt.

Ein sehr herzlicher Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern und meiner Schwester, die auf ihre Weise ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.