

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department)  
Tübingen**

**Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Ganzkörper MR-Angiographie bei Patienten mit  
symptomatischer Arteriosklerose**

—

**Risikostratifizierung und Prognose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Florian Marius Grimm  
aus  
Karlsruhe**

**2009**

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department)  
Tübingen**

**Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Ganzkörper MR-Angiographie bei Patienten mit  
symptomatischer Arteriosklerose**

—

**Risikostratifizierung und Prognose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Florian Marius Grimm  
aus  
Karlsruhe**

**2009**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Miller  
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. M. Scheule



---

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen.....	1
1.2. Pathogenese .....	1
1.3. Risikofaktoren.....	5
1.3.1. Diabetes mellitus .....	5
1.3.2. Nikotinabusus .....	5
1.3.3. Hypertension .....	5
1.3.4. Hypercholesterinämie.....	5
1.4. Arteriosklerose - eine systemische Erkrankung.....	6
1.5. Diagnostische Möglichkeiten .....	7
1.5.1. Knöchel-Arm-Index.....	7
1.5.2. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) .....	7
1.5.3. Ultraschalldiagnostik.....	9
1.5.4. Computertomographie (CT).....	9
1.5.5. Magnetresonanztomographie .....	10
1.6. Ganzkörpermagnetresonanztomographie bei Risikopatienten .....	12
1.7. Zerebrale MR-Bildgebung.....	13
1.7.1. FLAIR .....	13
1.7.2. TOF MRA .....	14
1.8. Kardiale MR-Bildgebung.....	15
1.8.1. Cine-Sequenzen.....	16
1.8.2. Delayed Enhancement .....	17
1.9. Fragestellung.....	19
<b>2. Material und Methodik</b> .....	20
2.1. Studienpopulation.....	20
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	21

---

2.3.	MR-Gerät.....	22
2.4.	Untersuchungsablauf.....	24
2.4.1.	Vorbereitung.....	24
2.4.2.	MR-Untersuchung.....	24
2.5.	Auswertung.....	29
2.5.1.	MRA.....	29
2.5.2.	MRT des ZNS.....	33
2.5.3.	Herzbildgebung.....	33
2.6.	Follow-up.....	34
2.7.	Statistik.....	36
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
3.1.	Durchführbarkeit.....	37
3.2.	Magnetresonanzangiographie.....	37
3.2.1.	Stenosen und Verschlüsse.....	37
3.2.2.	Gesamtindices.....	40
3.2.3.	Bildqualität.....	42
3.2.4.	Aneurysmen.....	43
3.2.5.	Normvarianten des Gefäßsystems.....	43
3.3.	Untersuchung des Gehirns.....	44
3.3.1.	Mikroangiopathische Veränderungen.....	44
3.3.2.	Zerebrale Insulte.....	45
3.3.3.	Tumore.....	46
3.4.	Herz MRT.....	47
3.4.1.	Funktion.....	47
3.4.2.	Delayed Enhancement (DE).....	47
3.5.	Nebenbefunde.....	49

---

3.6. Follow-Up .....	51
3.6.1. Ereignisse .....	51
3.6.2. Ereigniskurven .....	52
3.6.3. Framinghamindex .....	53
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>55</b>
Methode .....	55
MR-Angiographie .....	56
Prävalenz arteriosklerotischer Veränderungen.....	56
MRT des ZNS.....	57
MRA des ZNS .....	57
Prävalenz mikroangiopathischer Veränderungen.....	58
Zerebrale Insulte .....	59
Herzbildgebung .....	60
Prävalenz der Myokardinfarkte.....	60
Herzfunktion .....	61
Komorbidität .....	61
Follow-up.....	63
Indices .....	64
Intrazerebrale Veränderungen.....	65
Delayed Enhancement .....	66
Risikostratifizierung .....	67
Zukünftige Optionen .....	67
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>68</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>82</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen**

Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems sind die bedeutendsten Faktoren für Morbidität und Mortalität in Europa, den Vereinigten Staaten und weiten Teilen Asiens [1-6].

Durch die ansteigende Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen in Schwellenländern und Osteuropa, sowie der zunehmenden Inzidenz von Adipositas und Diabetes, stellen schon heute die ischämische Herzkrankheit und die zerebrovaskulären Erkrankungen die häufigsten Todesursachen weltweit dar. Nach aktuellen Prognosen für das Jahr 2020 und 2030 werden diese auch weiterhin führend bleiben [7].

Die schwerwiegendsten Manifestationen sind Stenosen der A. carotis interna, der Koronararterien und der Nierenarterien, die mit für den Patienten bedrohlichen Konsequenzen wie zerebralem Insult, Myokardinfarkt oder renaler Hypertension einhergehen können [8].

Diese Folgeerkrankungen müssen meist im Kontext einer systemisch ablaufenden, generalisierten Arteriosklerose gesehen werden, die gleichzeitig an verschiedenen Schauplätzen Arterien befällt [9, 10].

Ein besonderes Risikokollektiv stellen Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) dar. Sie tragen ein erhöhtes Risiko, zusätzlich zur Beteiligung der peripheren Gefäße, auch Manifestationen der zerebralen [11-14] und koronaren Gefäße zu entwickeln [12, 13, 15-17].

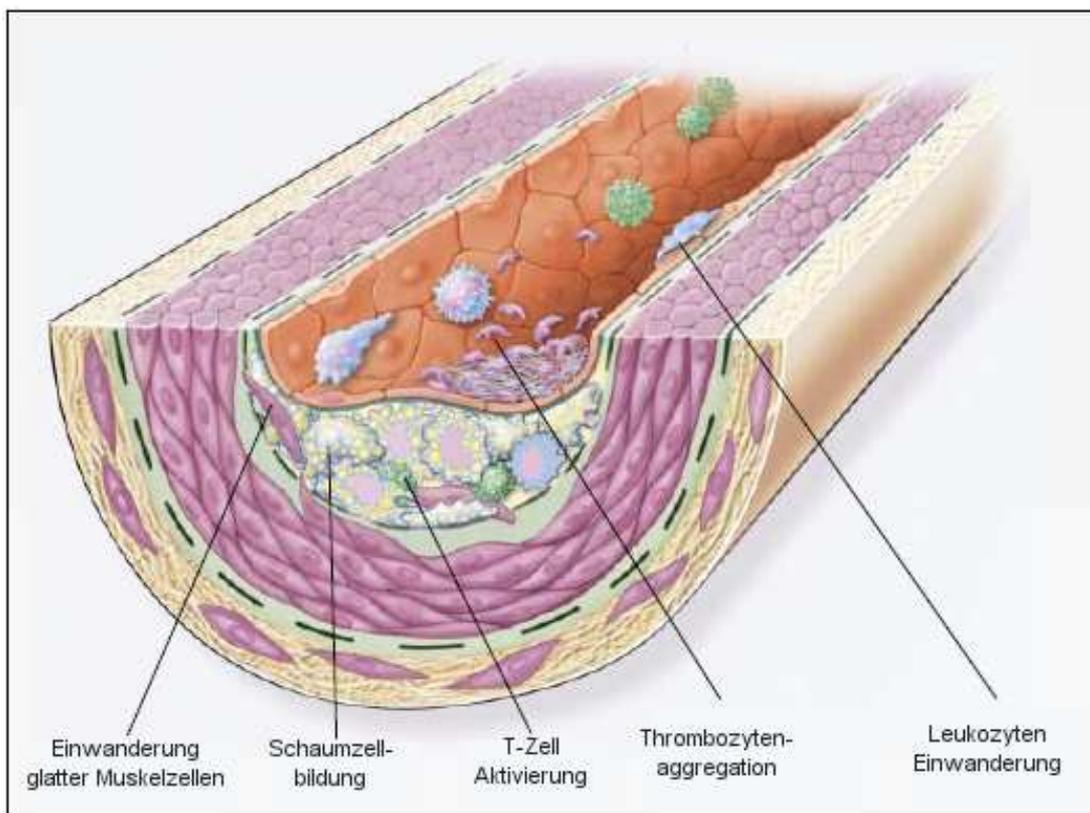
### **1.2. Pathogenese**

Arteriosklerose ist eine chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung der großen und mittleren Arterien [1]. Der Prozess beginnt schon im frühen Lebensalter und bleibt für Jahrzehnte klinisch unauffällig, bevor es zu ersten Manifestationen kommt [18].

Anfänglich können schon im Kindesalter sogenannten Intimaxanthome oder „fatty streaks“ nachgewiesen werden [19], die zu weiten Teilen aus Makrophagen und T-Lymphozyten bestehen [20, 21].

Ein wichtiger Faktor für deren Entstehung stellt die Infiltration und Retention von „low-density lipoprotein“ (LDL) in der arteriellen Intima dar. Durch Modifikation des LDLs durch Oxidation oder enzymatische Umwandlung [22], kann dieses die Endothelzellen aktivieren und zu einer Immunantwort führen [23, 24].

Eine erhöhte endotheliale Leukozytenaggregation [25, 26] fördert die Einwanderung von Monozyten in die Intima, die sich dort zu Makrophagen differenzieren [27]. Erst einmal in der Intima, nehmen die Makrophagen die modifizierten Lipoproteine auf, die im Zytosol der Zellen akkumulieren. Die Zelle wird nun zur Schaumzelle, dem Zellprototyp für arteriosklerotische Vorgänge [28]. Siehe Abbildung 1.



**Abbildung 1. "Fatty streak" Bildung bei Arteriosklerose.**

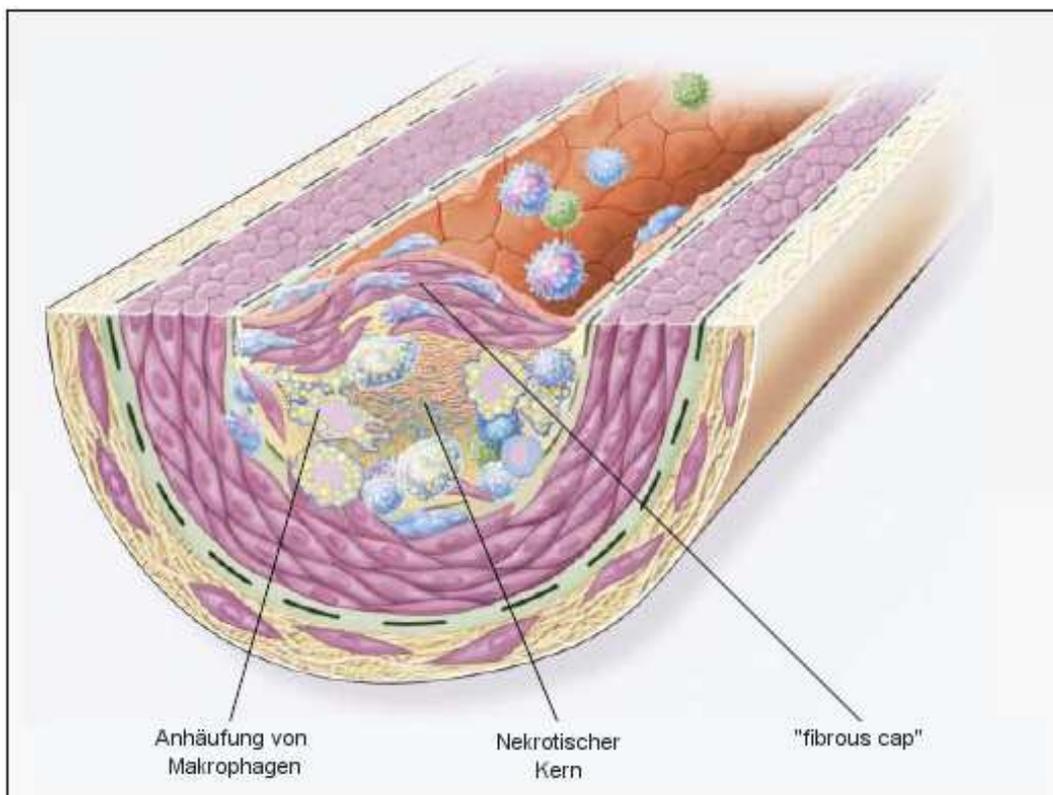
Aus Ross, R., Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999. 340(2): p. 115-26.

Schließlich produzieren die über Signalkaskaden aktivierten Makrophagen entzündungsfördernde Zytokine [28] und bewirken eine vermehrte Migration von T-Lymphozyten, Fibroblasten und glatten Muskelzellen in den Entzündungsherd.

Die daraus resultierende Volumenänderung des Endothels wird nun als pathologische Intimaverdickung bezeichnet [29].

Bei fortschreitendem Prozess wandern weitere glatte Muskelzellen und Fibroblasten ein, scheiden Extrazellulärmatrix ab und bilden dadurch eine bindegewebige Schicht über dem Plaque („fibrous cap“).

Im Kern des Plaques bildet sich aus Sauerstoffmangel ein nekrotischer Kern mit extrazellulären Lipiden, Cholesterinkristallen und Kalzifikation [30]. Diese Läsion wird nun als Atherom (Abbildung 2) bezeichnet [29].



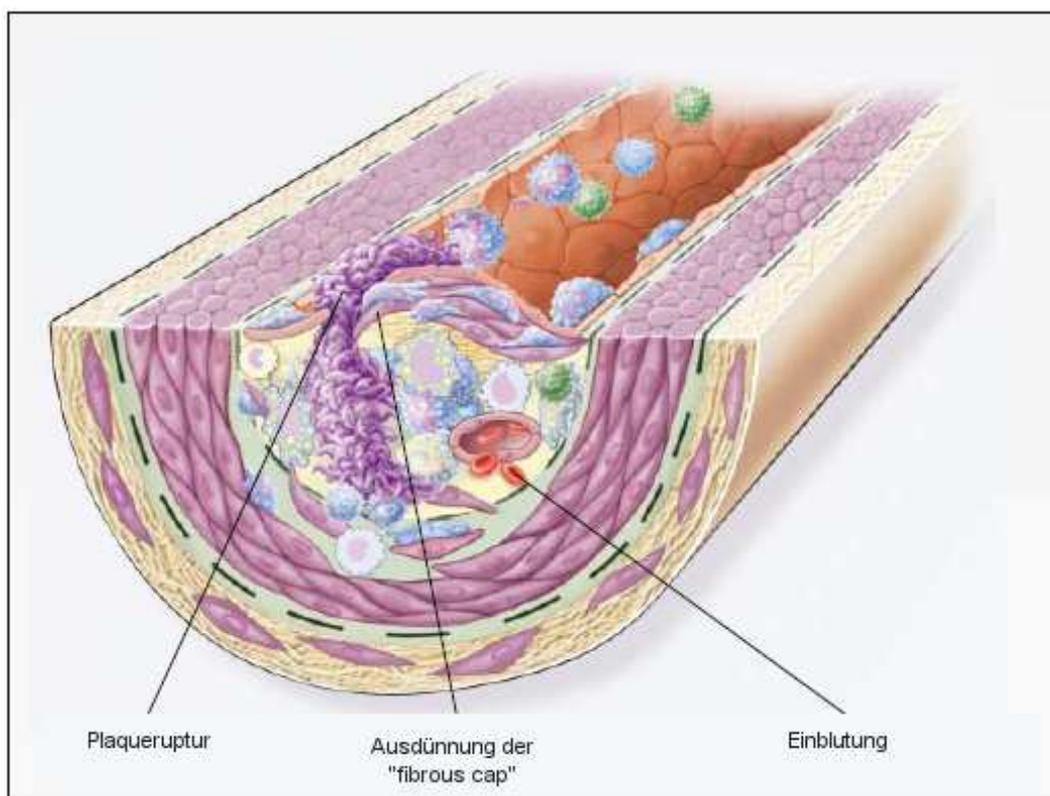
**Abbildung 2. Atherom, fortgeschrittene Läsion.**

Aus Ross, R., Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.

Im weiteren Verlauf kann es zur Destabilisierung des Plaques kommen.

Eine wichtige Rolle spielen dabei verschiedene entzündungsfördernde Zytokine, gerinnungsfördernde Faktoren, Radikale und vasoaktive Substanzen, die von aktivierten Makrophagen, T-Zellen und Mastzellen [31, 32] produziert werden.

Sie behindern die Ausbildung einer stabilen Bindegewebsschicht über der Läsion [33]. Dadurch kann es zur Ruptur des Plaques (Abbildung 3) mit Exposition von thrombogenem Material aus dem Kern der Plaques in das Lumen des Blutgefäßes kommen. Daraus resultiert eine Thrombusbildung mit eventuellem Gefäßverschluss und Ischämie des von dem Gefäß zu versorgenden Gewebes [28].



**Abbildung 3. Destabilisation des Plaques mit Plaqueruptur. Aus Ross, R., Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999. 340(2): p. 115-26.**

### 1.3. Risikofaktoren

#### 1.3.1. Diabetes mellitus

Diabetes ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von Arteriosklerose. Bei Diabetikern manifestiert sich die Arteriosklerose klinisch 5-10 mal häufiger als bei nicht Diabetikern [34]. Die Gefäßveränderungen sind schwerwiegender und entstehen im Krankheitsverlauf früher [35, 36].

#### 1.3.2. Nikotinabusus

Rauchen vergrößert das Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten, Schlaganfällen sowie pAVK [37, 38]. Rauchen wirkt auf die Entstehung von arteriosklerotischen Läsionen über verschiedene Mechanismen u.a. durch endothelschädigende Kohlenmonoxide, erhöhte Fibrinogen- und Faktor VII-Werte, erhöhte Thrombozytenaggregation, LDL-Oxidation und verminderte HDL-Werte [39].

#### 1.3.3. Hypertension

Hypertension ist ein unabhängiger Risikofaktor. Sowohl der systolische als auch der diastolische Druckwert korrelieren mit der Inzidenz von arteriosklerotischen Folgeerkrankungen wie Koronare Herzkrankheit (KHK), pAVK oder Schlaganfall [39, 40]. Ursächlich dafür ist unter anderem Angiotensin II, das Produkt des Renin-Angiotensin-Systems. Angiotensin II kann zur Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen durch Wachstumsstimulation glatter Muskelzellen beitragen [41], wirkt inflammatorisch und begünstigt die Oxidation von LDL [1].

#### 1.3.4. Hypercholesterinämie

Der Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Veränderungen und dem Serumcholesterinspiegel wurde in experimentellen und epidemiologischen Studien nachgewiesen [39, 42]. LDL spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung erster Endothelläsionen (s.o.) [1]. Durch Senkung des LDLs kann eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erreicht werden [43].

#### 1.4. Arteriosklerose - eine systemische Erkrankung

Arteriosklerose ist eine systemische Erkrankung, die gleichzeitig in verschiedenen Gefäßregionen Arterien befällt [9, 44].

Viele Studien haben belegt, dass arteriosklerotische Gefäßprozesse sich im gesamten Gefäßsystem des Körpers abspielen. Je nach Lokalisation der Gefäßläsionen manifestieren sich diese Prozesse klinisch als hämodynamische Flussstörungen oder Aneurysmabildung mit möglichen Endorganschäden von Herz, Gehirn, Nieren oder den Extremitäten [45].

Je nach betroffenem Stromgebiet unterscheidet man folgende Formen [40]:

- Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Koronare Arterielle Verschlusskrankheit, Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Zerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit
- Viszerale arterielle Verschlusskrankheit

Da der Entstehungsmechanismus in allen Gefäßregionen einer ähnlichen Pathogenese folgt [28], ergibt sich eine breite Überschneidung der einzelnen Formen. Patienten mit einer Beeinträchtigung in einem Stromgebiet zeigen oftmals Komorbiditäten auch in den anderen Stromgebieten [39, 44, 46].

Ein systematisches Review von Golomb et al. [13] zeigt die Komorbidität bei arteriosklerotischen Veränderungen auf. In der Studie wird ein gemeinsames Vorliegen von Koronarer Herzkrankheit und pAVK zwischen 19 und 47% angegeben. Eine zerebrovaskuläre Mitbeteiligung zeigte sich bei 51 bis 72% der Patienten. Eine Beteiligung in allen drei Stromgebieten war bei 32 % der Patienten festzustellen.

### 1.5. Diagnostische Möglichkeiten

Anamnese mit Erhebung der Patientengeschichte und körperlicher Untersuchung sind zusammen nicht sensitiv genug, um die Diagnose pAVK stellen zu können [47, 48]. Derzeit gibt es mehrere konkurrierende Verfahren bei der Diagnostik, die jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen. Auf die einzelnen Techniken wird nachfolgend eingegangen.

#### 1.5.1. Knöchel-Arm-Index

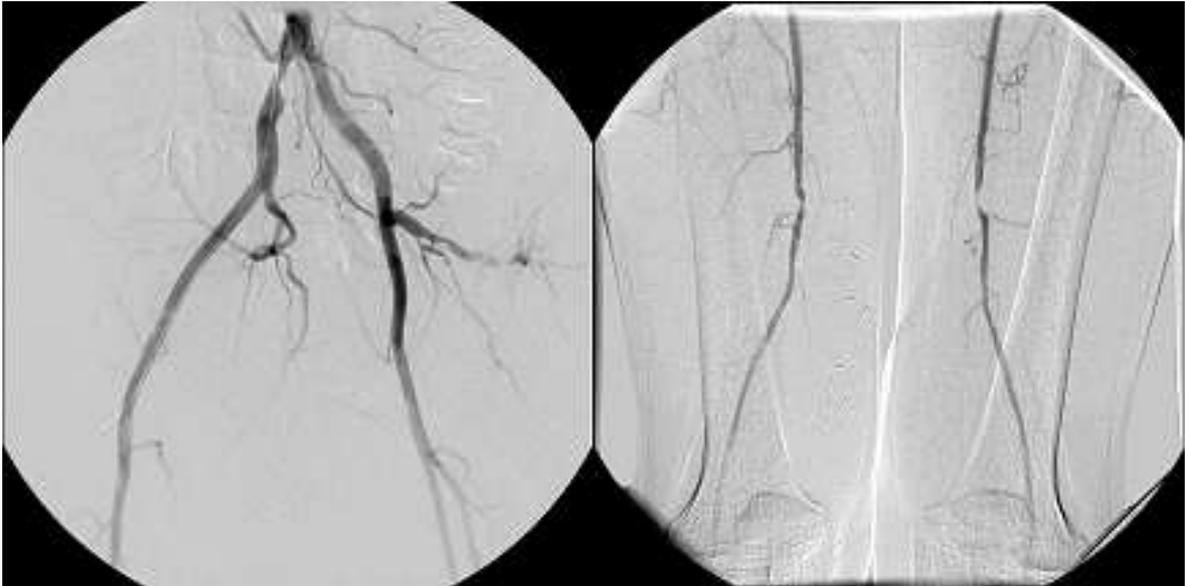
Eine genauere Methode, allerdings sehr untersucherabhängig, ist die Erhebung des Knöchel-Arm-Index [49]. Verglichen mit dem Goldstandard, der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), liegt die Sensitivität bei 90% und die Spezifität bei 98% eine mindestens 50% Stenose zu erkennen [47].

Allerdings wird die Methode bei geringeren Stenosen oder kalzifizierten Gefäßen unbrauchbar [50].

Eine Metaanalyse von elf großen Studien mit über 44 000 Teilnehmern zeigte, dass ein niedriger ABI hochsignifikant mit Mortalität jeglicher Ursache, kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Mortalität und Morbidität assoziiert ist [51].

#### 1.5.2. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Kontrastangiographie erfordert die Injektion eines Röntgenkontrastmittels, während planare Röntgenaufnahmen gemacht werden. Durch Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) kann die Bildgebung durch Subtraktion eines vor Kontrastmittelinjektion aufgenommen Hintergrundbildes verbessert werden [52] (Abbildung 4).



**Abbildung 4. DSA, 63-jähriger Patient.**

**Linke Abbildung: Stenose der A. iliaca com. rechts.**

**Rechte Abbildung: Stenosen der A. femoralis sup. beidseits.**

Die Injektion erfolgt arteriell oder venös, wobei die letztere Applikation deutliche Einschränkungen bei der Bildqualität hinnehmen muss, da das Kontrastmittel stark verdünnt wird.

Die intraarterielle Kontrastangiographie gilt als Goldstandard bei der Untersuchung von pAVK Patienten.

Die Nachteile liegen in der Anwendung von ionisierender Strahlung, der intraarteriellen Punktion sowie der Nephrotoxizität und dem allergenen Potential des jodhaltigen Kontrastmittels [53].

### 1.5.3. Ultraschalldiagnostik

Mit Ultraschall können Messungen der Wanddicke von Carotiden und Aorta, Ermittlung von Quantität sowie eine qualitative Analyse der Plaques durchgeführt werden. Zur Untersuchung der Carotiden hat sich die Echtzeit-Duplexsonographie als Standardverfahren etabliert [54].

Anders als bildgebende Verfahren wie Kontrast-, CT- oder MR-Angiographie liefert die konventionelle Ultraschalldiagnostik kein Übersichtsbild der Gefäße. Zudem kann die Untersuchung der Aorto-iliacalen Gefäße auf Grund von Darmgasen und der anatomischen Tiefe der Strukturen im Körper limitiert sein. Dennoch ist es anhand der Untersuchung genauso gut möglich, über das weitere Vorgehen zu entscheiden, wie mit Vergleichsverfahren. Es stellt keine invasive Prozedur dar, kommt ohne ionisierende Strahlung und Kontrastmittel aus und ist vergleichsweise billig [53].

Verglichen mit der DSA liegt die Sensitivität bei 88% und die Spezifität bei 96%, eine mindestens 50% Stenose zu erkennen [55].

### 1.5.4. Computertomographie (CT)

Spiral-CT-Angiographie ist weit verbreitet, u.a. bei der Diagnostik von Bauchaortenaneurysmen [53].

Die CTA der Becken-Bein-Gefäßstrombahn wird im klinischen Alltag zunehmend genutzt und erreicht hier eine hohe Aussagekraft insbesondere im Bereich der distalen Aorta, Beckengefäße und femoropoplitealen Strombahn [56].

Mit neueren Mehrzeilen-Detektoren wird das Verfahren zunehmend auch bei pAVK angewandt, da bei höherer Auflösung eine adäquate radiologische Beurteilbarkeit der Unterschenkelgefäße möglich ist [57, 58].

Die Nachteile liegen in der Anwendung von ionisierender Strahlung, sowie der Nephrotoxizität und dem allergenen Potential des jodhaltigen Kontrastmittels [53].

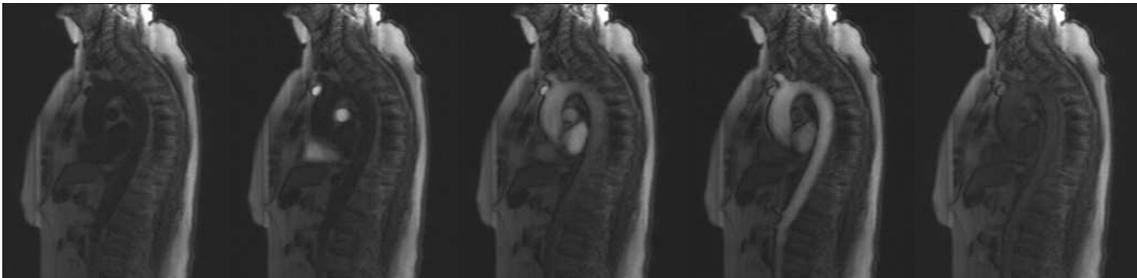
Bei der CTA liegt, verglichen mit der DSA, die Sensitivität bei 91% und die Spezifität bei 91%, eine mindestens 50% Stenose zu erkennen [55].

### 1.5.5. Magnetresonanztangiographie

Die hochauflösende Magnetresonanztangiographie (MRA) ist heute ein Standardverfahren der nicht invasiven Bildgebung arteriosklerotischer Läsionen [54].

Das Kontrastmittel, bestehend aus Gadoliniumchelaten, wird intravenös verabreicht und führt zu einer Verminderung der T1-Werte des Blutes. Dadurch wird das intravasale Lumen, bei stark T1-gewichteten Sequenzen, hyperintens im Vergleich zum umliegenden Gewebe dargestellt. Die Reduktion der T1-Werte verhält sich nahezu proportional zur Kontrastmittelkonzentration [59]. Die Bildgebung sollte daher während der Boluspassage des Kontrastmittels erfolgen.

Um die Kreislaufzeit zu bestimmen, wird vor der eigentlichen Messung ein Testbolus verabreicht. Anhand T1-gewichteter Sequenzen alle 1-2 Sekunden mit einer Schichtführung über den Aortenbogen wird die Ankunftszeit des Kontrastmittels im Gefäßlumen ermittelt (Abbildung 5).



**Abbildung 5. Bestimmung der Kreislaufzeit. T1-gewichtete Sequenz zu unterschiedlichen Zeiten nach Kontrastmittelinjektion. Es zeigt sich ein Signalanstieg im Aortenbogen. Daraus kann die Kontrastmittelpassagezeit errechnet werden.**

Durch hochauflösende Ganzkörper MRA ist es möglich, das komplette arterielle System von den supraaortalen Gefäßen bis zu den Arterien der unteren Extremitäten akkurat darzustellen [60, 61].

Es können hoch aufgelöste dreidimensionale (3D) Datensätze der Arterien mit relativ kurzen Akquisitionszeiten aufgenommen werden [59].

Zum Einsatz kommen schnelle Gradientenecho-Sequenzen. Mit einer zweidimensionalen (2D) Technik werden multiple, dünne Schnitte erzeugt, die

entweder einzeln ausgewertet werden, oder nachbearbeitet mit der MIP (maximum intense projection) Technik, als dreidimensionales Bild dargestellt werden. (Abbildung 6).



**Abbildung 6. MIP-Rekonstruktionen der einzelnen MRA-Stationen:**

**a. Kopf und Thorax; b. Abdomen; c. Oberschenkel; d. Unterschenkel**

Die kontrastangehobene MRA (CE-MRA) vereint viele Vorteile der anderen Verfahren [62]. Die Untersuchung ist nicht invasiv, bringt keine Strahlenbelastung mit sich und es herrscht keine Untersucherabhängigkeit [63]. Das Kontrastmittel ist im Allgemeinen gut verträglich. Neuere Untersuchungen zeigen ein Risiko bei der Anwendung an Patienten mit Niereninsuffizienz. Das Kontrastmittel kann zur Entstehung einer kürzlich beschriebenen Erkrankung, der nephrogenen, systemischen Fibrose führen. Eine retrospektive Studie an

betroffenen Patienten mit akutem Nierenversagen oder hepato-renalem Syndrom zeigte einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose und der Verwendung von Gadoliniumkomplexen [64].

Die CE-MRA hat verglichen mit der DSA eine hohe diagnostische Genauigkeit mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 97% für das Erkennen einer 50% Stenose [53, 55].

#### 1.6. Ganzkörpermagnetresonanztomographie bei Risikopatienten

Im Kontext einer systemisch ablaufenden Erkrankung und den oben beschriebenen häufigen zerebralen, kardialen und viszeralen Begleiterscheinungen, gibt es verschiedene klinische Ansätze Risikopatienten - zusätzlich zur reinen angiographischen Diagnostik – einer weitergehenden Kernspinuntersuchung gefährdeter Organbezirke zu unterziehen [62, 65, 66].

Die Patienten profitieren zum einen durch eine komplette Darstellung des arteriellen Systems und zum anderen durch die zusätzliche zerebrale und kardiale Bildgebung, die es ermöglicht auf eventuell vorhandene Zusatzbefunde in der weiteren klinischen Behandlung reagieren zu können.

Die Möglichkeiten der zerebralen und kardialen Bildgebung werden im Folgenden vorgestellt:

## 1.7. Zerebrale MR-Bildgebung

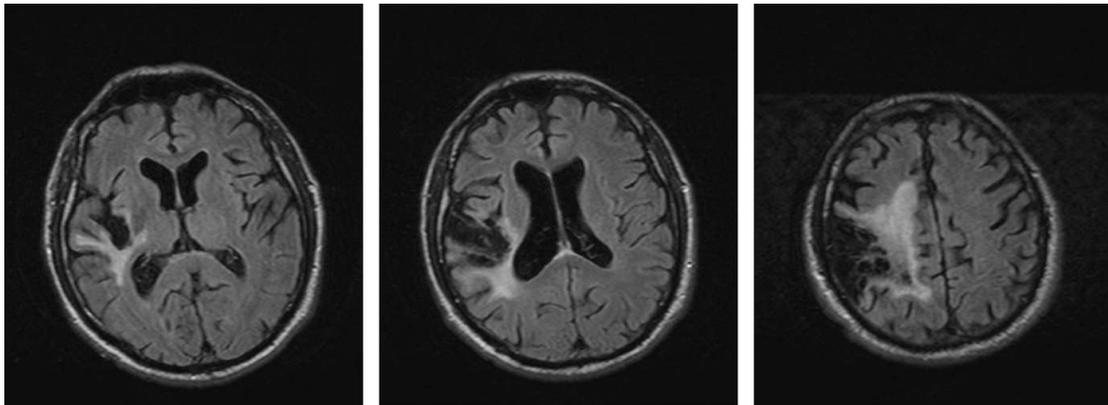
Die zerebrale Bildgebung eignet sich zum Nachweis relevanter intrakranieller Gefäßstenosen, mikroangiopathischer Veränderungen und zur Diagnostik abgelaufener ischämischer Ereignisse in der Patientengeschichte.

Zur Untersuchung des Gehirnparenchyms werden untenstehend die „Fluid Attenuated Inversion Recovery“ (FLAIR) Sequenz [67] und zur Untersuchung des Gefäßsystems die „Time of flight“ MR-Angiographie (TOF MRA) Sequenz beschrieben.

### 1.7.1. FLAIR

Bei der FLAIR Sequenz handelt es sich um eine Spin-Echo (SE) Sequenz mit vorgeschaltetem 180°-Puls und langer Inversionszeit zur Unterdrückung des Flüssigkeitssignals. Somit wird eine Differenzierung von freier und gewebsgebundener Flüssigkeit ermöglicht und damit die Detektion und Spezifikation von intraparenchymatösen Läsionen erleichtert.

Lakunäre, kortikale und subkortikale Infarkte sowie pontine und periventrikuläre arteriosklerotische Veränderungen im Sinne von Mikroangiopathien können mit dieser Sequenz nachgewiesen werden (Abbildung 7).



**Abbildung 7. FLAIR-Sequenz bei Territorialinfarkt der Arteria cerebri media rechts mit umgebendem Glioseareal, verschiedene Schichten**

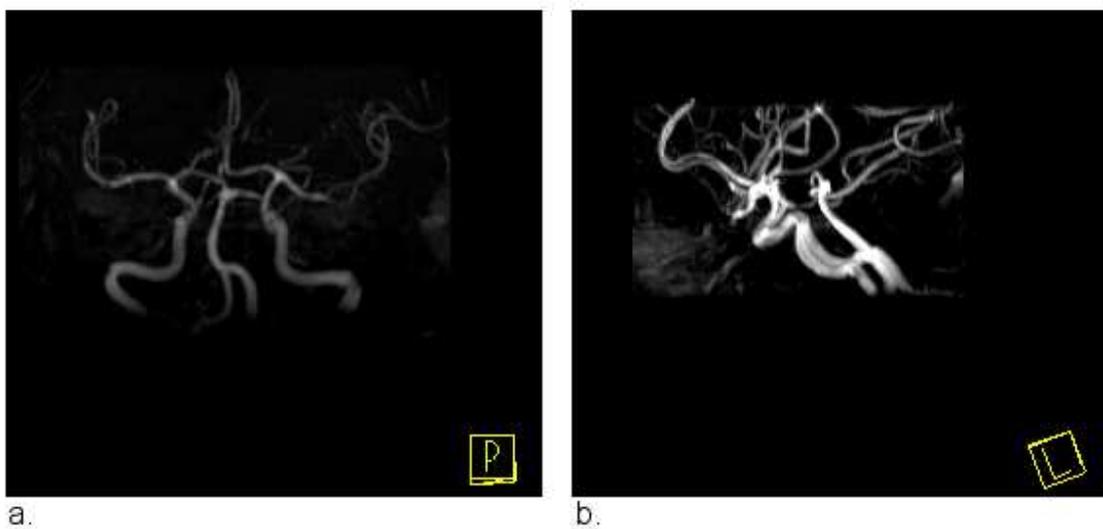
FLAIR Sequenzen zeigen bei vergleichbaren Akquisitionszeiten eine größere Sensitivität und einen besseren Bildkontrast als konventionelle T1- oder T2-gewichtete SE Sequenzen [67, 68]

### 1.7.2. TOF MRA

Die TOF MR-Angiographie bietet die Möglichkeit ohne Kontrastmittel Informationen über das arterielle Gefäßsystem zu liefern. Das Verfahren wird als Untersuchungsmethode der Wahl bei der zerebrovaskulären arteriellen Verschlusskrankheit mit hoher Sensivität und Spezifität empfohlen [69].

TOF-Sequenzen sind Gradientenechosequenzen mit einer kürzeren Repetitionszeit (TR) wie der T1 Wert des stationären Gewebes. Dadurch wird das stationäre Gewebe abgesättigt und hypointens dargestellt. Mit dem Blut einfließende, ungesättigte Spins erzeugen ein Signal mit hohem Kontrastwert im Vergleich zum umliegenden Gewebe [70].

Wie bei der kontrastangehobenen MRA kann die Darstellung auch hier in Form einer MIP Rekonstruktion erfolgen (Abbildung 8):



**Abbildung 8. MIP-Rekonstruktion einer TOF-Angiographie der intrakraniellen Gefäße**

**a. Ansicht von okzipital; b. Ansicht von lateral**

### 1.8. Kardiale MR-Bildgebung

Anhand kardialer MR-Bildgebung können vielfältige Parameter in einer einzelnen Untersuchung erhoben werden [71]. Dadurch gewinnt die MR-Untersuchung des Herzens im Vergleich zu anderen Methoden zunehmend an Bedeutung [72]. Es können die kardiale Funktion und Morphologie, der metabolische Status, ischämische Regionen sowie Coronararterienstenosen detektiert werden [73].

PAVK Patienten stellen ein Risikokollektiv für kardiale Manifestationen wie koronare Herzkrankheit oder Myokardinfarkt dar [12, 13, 74].

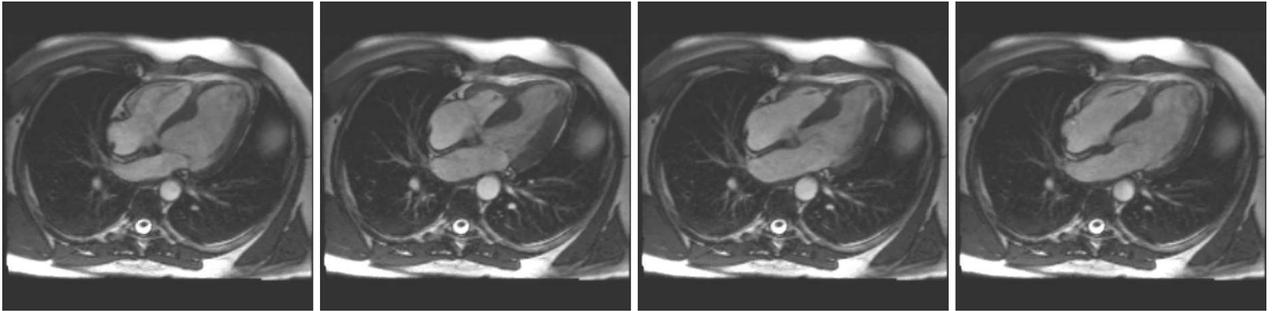
Stattgehabte Myokardinfarkte gehen dabei mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität der Patienten einher, die eine weitere diagnostische Abklärung mit Therapieeinleitung erfordern [75].

Jedoch bleibt ein Viertel aller stattgehabten Myokardinfarkte unerkannt, die mit einer vergleichbar schlechten Prognose für den Patienten einhergeht wie ein klinisch auffälliger Infarkt [76, 77].

Die im folgenden Abschnitt beschriebenen Verfahren der MR-Bildgebung eignen sich zur Erkennung der betroffenen kardialen Risikopatienten[78].

### 1.8.1. Cine-Sequenzen

Cine-Sequenzen können die kardiale Funktion über den gesamten Herzzyklus darstellen. Dadurch ist eine Beurteilung der linksventrikulären Myokardfunktion und eine Messung der Funktionsparameter wie enddiastolisches und -systolisches Füllungsvolumen, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion und diastolische Wanddicke möglich (Abbildung 9).



**Abbildung 9. Cine Sequenz des Herzens. Darstellung verschiedener Phasen des Herzzyklus.**

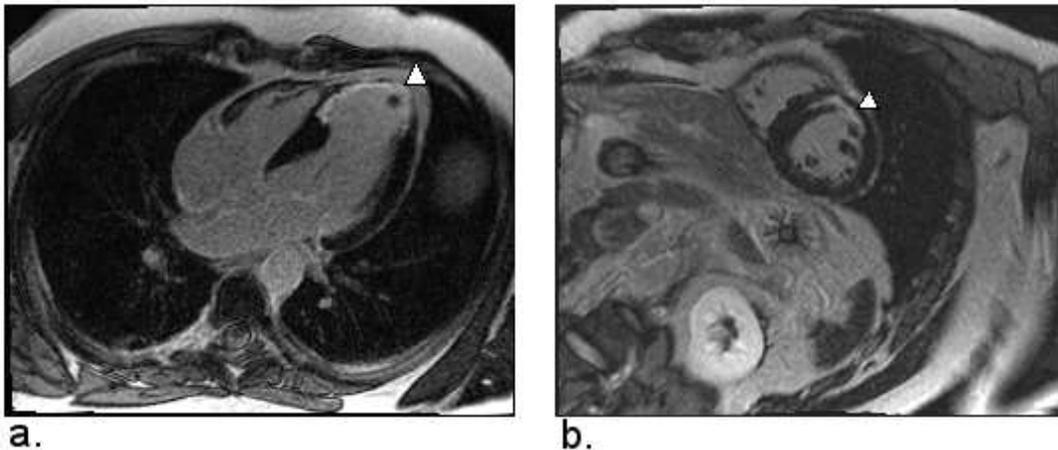
**Von links nach rechts: Anspannungsphase, Austreibungsphase, frühdiastolische Füllungsphase, spätdiastolische Füllungsphase**

Technisch werden EKG- (Elektrokardiogramm-) getriggerte, aufeinanderfolgende Aufnahmen derselben Schicht, zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Herzphase aufgenommen.

Neue, verbesserte Bildgebungssequenzen, wie True-FISP- (Fast-Imaging-with-Steady-State-Precession-) Sequenzen, ermöglichen einen guten Kontrast zwischen Blut und Myokard bei sehr kurzen Repetitionszeiten [79]. Hierdurch wird die Akquisitionszeit deutlich verkürzt, während Kontrast und Signal zu Rauschen höher sind [80].

### 1.8.2. Delayed Enhancement

Das Delayed Enhancement (DE) basiert auf einer - relativ zum gesunden Myokard – verspäteten Gadolinium-Anreicherung in der Myokardinfarkt Narbe (Abbildung 10).



**Abbildung 10. Delayed Enhancement bei transmurem, apikalen Infarkt, Herzspitzenthrombus**

**a. Vierkammerschnitt; b. Kurzachsenschnitt**

Ursächlich für die Kontrastmittelanreicherung ist der vergleichsweise vergrößerte Extrazellularraum in der Myokardnarbe. Das Kontrastmittel flutet langsamer an, reichert sich im Extrazellularraum an und wird letztendlich auch langsamer wieder aus dem Verteilungsvolumen ausgewaschen [81].

Verglichen zum gesunden Myokard ergibt sich der größte Konzentrationsunterschied nach etwa 5-20 Minuten.

Als Methode der Wahl dienen schnelle Gradientenecho-Sequenzen mit vorgeschalteten 180° - Inversionspulsen („Inversion-recovery“-Sequenzen), um den Signalunterschied zwischen dem Narbengewebe und dem vitalen Myokard hervorzuheben. Areale mit hoher Kontrastmittelkonzentration, also Narbengewebe, werden hyperintens dargestellt [82].

Das Ziel ist, gesundes Myokard durch Wahl einer entsprechenden Inversionszeit (TI) hypointens darzustellen (Abbildung 11).

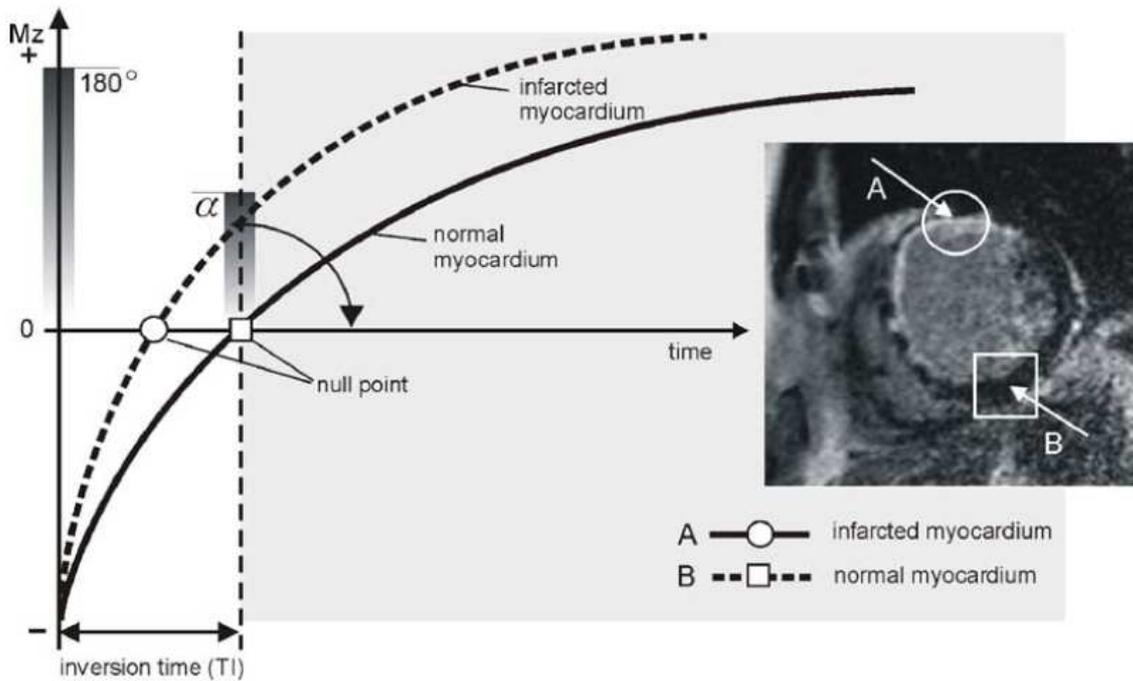


Abbildung 11. Durch einen  $180^\circ$ -Inversionspuls wird die Magnetisierungsrichtung umgekehrt. Durch die T1-Verkürzung des Gd-Kontrastmittels erfolgt die Erholung der Längsmagnetisierung im angereicherten Gewebe schneller als im nicht angereicherten vitalen Myokard. Wählt man die Inversionszeit TI so, dass die Bildakquisition beim Nulldurchgang des vitalen Myokards erfolgt, wird dieses signalarm dargestellt. (Quelle: Krombach, G.A., Characterization of myocardial viability using MR and CT imaging. Eur Radiol, 2007. 17(6): p. 1433-44.)

Zur Bestimmung der optimalen Inversionszeit gibt es Sequenzen verschiedener Hersteller (hier: Siemens „TI-Scout“), die innerhalb einer Atemanhaltephase mehrere Bilder mit unterschiedlichen Inversionszeiten akquirieren, an denen sich die geeignete Inversionszeit ablesen lässt [83].

Mittels Delayed Enhancement gelingt der Nachweis von Infarktarealen mit hoher Sensitivität und Spezifität [84, 85].

### 1.9. Fragestellung

Die Ganzkörper-MRT Untersuchung ist vergleichsweise schnell, nicht invasiv und kommt ohne ionisierende Strahlung und jodhaltiges Kontrastmittel aus.

Sie ist ein etabliertes nicht invasives Verfahren und bietet die Möglichkeit unterschiedliche, im Rahmen der Grunderkrankung, relevante Organbezirke zusätzlich zur eigentlichen Fragestellung in einem einzigen Untersuchungsgang abzudecken. Dadurch stellt sie eine attraktive Variante dar, ein Hochrisikopatientenkollektiv auf weitere Manifestationen zu untersuchen und gegebenenfalls weitere Behandlungsschritte einzuleiten.

Diese Studie untersucht bei vaskulären Risikopatienten den Zusammenhang zwischen vorliegendem Schweregrad der Arteriosklerose und dem weiteren Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Ziel der vorgestellten Arbeit war:

1. Etablierung eines einfachen Scores zur Objektivierung der Gesamtprävalenz vaskulärer Läsionen.
2. Anhand des Scores sollten darüber hinaus im klinischen Follow-up die Möglichkeiten einer Risikostratifizierung untersucht werden, um Risikopatienten zu identifizieren.

## 2. Material und Methodik

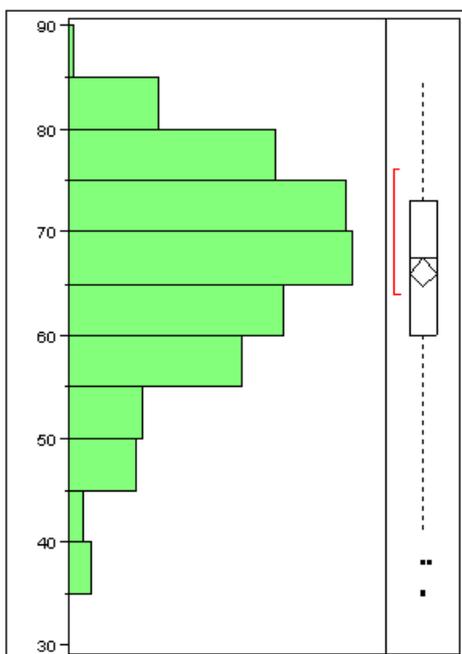
### 2.1. Studienpopulation

Nach positivem Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen vom 10.11.2003 (Antragsnummer Nr.: 49/2004V) wurden von November 2003 bis Mai 2007 insgesamt 195 Patienten mit pAVK oder Bauchortenaneurysma untersucht. Die Versuchsreihe wurde mit zwei unterschiedlichen Kontrastmitteln durchgeführt.

In der ersten Gruppe wurden 85 Patienten (65 männlich, Alter  $66 \pm 10$  Jahre, Range 35-84 Jahre) mit Gadopentetat Dimeglumin (Gd-DTPA, Magnevist®, Bayer-Schering Pharma AG) im Zeitraum von November 2003 bis November 2005 untersucht.

In der zweiten Gruppe wurden 110 Patienten (81 männlich, Alter  $66 \pm 10$  Jahre, Range 35-84 Jahre) mit Gadubutrol (Gadovist®, Bayer-Schering Pharma AG) im Zeitraum von Dezember 2005 bis Mai 2007 untersucht.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug  $66,1 \pm 10$  Jahre (Abbildung 12).



**Abbildung 12. Histogramm zur Altersverteilung und Boxplot mit Standardabweichung und Mittelwert**

## 2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien:

- Patienten mit peripherer Arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) im Stadium IIa-IV nach Fontaine.
- Patienten mit Bauchortenaneurysma im Durchmesser über 3 cm.
- Einverständniserklärung der Patienten

### Ausschlusskriterien:

- Patienten mit MR-Kontraindikationen wie Herzschrittmacher, intrakranielle Gefäßclips, künstliche Herzklappen, implantierte Insulinpumpen, Metallsplinter oder Klaustrophobie oder Kontraindikationen gegen die Kontrastmittelgabe.
- Eingeschränkte Compliance der Patienten.
- Niereninsuffizienz

Eine Übersicht über die Grunderkrankungen wird in Tabelle 1 dargestellt:

**Tabelle 1. Grunderkrankungen**

	Gesamt	Magnevist®	Gadovist®
Fontain Stadium IIa (Prozent)	10 (5%)	4 (5%)	6 (5%)
Fontain Stadium IIb (Prozent)	144 (74%)	53 (62%)	91 (83%)
Fontain Stadium III (Prozent)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Fontain Stadium IV (Prozent)	12 (6%)	7 (8%)	5 (5%)
Bauchortenaneurysma	27 (14%)	20 (24%)	7 (6%)

Vor der Untersuchung wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Adipositas erfasst. Die Prävalenz im Patientenkollektiv wird in Tabelle 2 aufgeschlüsselt:

**Tabelle 2. Risikofaktoren**

	Gesamt	Magnevist®	Gadovist®
Nikotinabusus (Prozent)	128 (56%)	54 (64%)	74 (67%)
Hypertonie <sup>1</sup> (Prozent)	155 (79%)	70 (82%)	85 (77%)
Diabetes mellitus <sup>2</sup> (Prozent)	61 (31%)	25 (29%)	36 (32%)
Hypercholesterinämie <sup>3</sup> (Prozent)	106 (54%)	46 (54%)	60 (55%)
Adipositas <sup>4</sup> (Prozent)	43 (22%)	24 (28%)	19 (17%)
<sup>1</sup> systolischer Blutdruck > 140 mmHg, diastolischer Blutdruck > 90 mmHg			
<sup>2</sup> Nüchternblutzucker > 6,1 mmol/l (126 mg/dl)			
<sup>3</sup> Cholesterinspiegel > 200 mg/dl			
<sup>4</sup> Körpermassenindex (BMI) >30			

### 2.3. MR-Gerät

Die Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 T MR-Tomographen (Magnetom Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Abbildung 13).



**Abbildung 13. Magnetom Avanto (Quelle Siemens Medical Systems, Erlangen)**

Die maximale Gradientenstärke des Gerätes beträgt 40 mT/m in x- und y-Richtung und 45 mT/m in z-Richtung bei einer maximalen Gradientenänderungsgeschwindigkeit von 200 mT/m/ms. Die Magnetlänge beträgt 1,50 m und ermöglicht einen maximalen field of view (FoV) von 50 cm.

Zum Signalempfang dienen „Phased-array“ Oberflächenspulen. Jeweils verwendet wurden eine Kopfspule mit zwölf Spulenelementen, eine Halsspule mit vier Spulenelementen, zwei Body-Matrix Oberflächenspulen mit jeweils sechs Spulenelementen, eine periphere Angiographiespule mit 16 Spulenelementen sowie eine im Patiententisch eingebettete Wirbelsäulenspule mit 24 Spulenelementen (Abbildung 14).



**Abbildung 14. Schematische Anordnung der einzelnen Spulenelemente (Quelle: Siemens Medical Systems, Erlangen)**

Durch vier bis fünf überlappende Gesichtsfelder mit einer Länge von 500 mm und einer Überlappung von mindestens 40 mm ist eine Untersuchung von Patienten bis 180 cm bei vier FoVs und bis zu 202 cm bei fünf FoVs möglich.

## 2.4. Untersuchungsablauf

Der Untersuchungsablauf folgte einem standardisierten Protokoll für alle Patienten, nach dem im nächsten Absatz beschriebenen Verfahren.

### 2.4.1. Vorbereitung

Nach der Aufklärung und dem schriftlichen Einverständnis der Patienten, sowie Erfassung von Risikofaktoren und Krankengeschichte, wurde zur späteren Kontrastmittelinjektion eine 18 G-Venenverweilkanüle gelegt.

Die Patienten wurden auf dem Rücken gelagert und es wurde ihnen ein EKG mit drei Ableitungen, sowie die Oberflächenspulen angelegt.

### 2.4.2. MR-Untersuchung

Bis auf die Injektionsraten des Kontrastmittels waren die Protokolle für Magnevist® und Gadovist® identisch.

Die Gesamtuntersuchung gliederte sich in die Erstellung von Planungsbildern (Scouts), Herzsequenzen (TrueFISP Cine), Darstellung des Gehirnparenchyms (FLAIR), Testbolussequenz zur Ermittlung der Kreislaufzeit, TOF-Angiographie der intrakraniellen Gefäße, kontrastangehobene Angiographie (FLASH 3D) und zuletzt einer Delayed Enhancement Untersuchung des Herzen.

Die reine Gerätemesszeit betrug dabei 29 min, durch Lagerung, Sequenzplanung und Bildrekonstruktion ergab sich eine durchschnittliche Messzeit von ungefähr 50 bis 55 min.

Eine Übersicht der einzelnen Protokollparameter wird in Tabelle 3 zusammengefasst. Untenstehend der genaue Untersuchungsablauf.

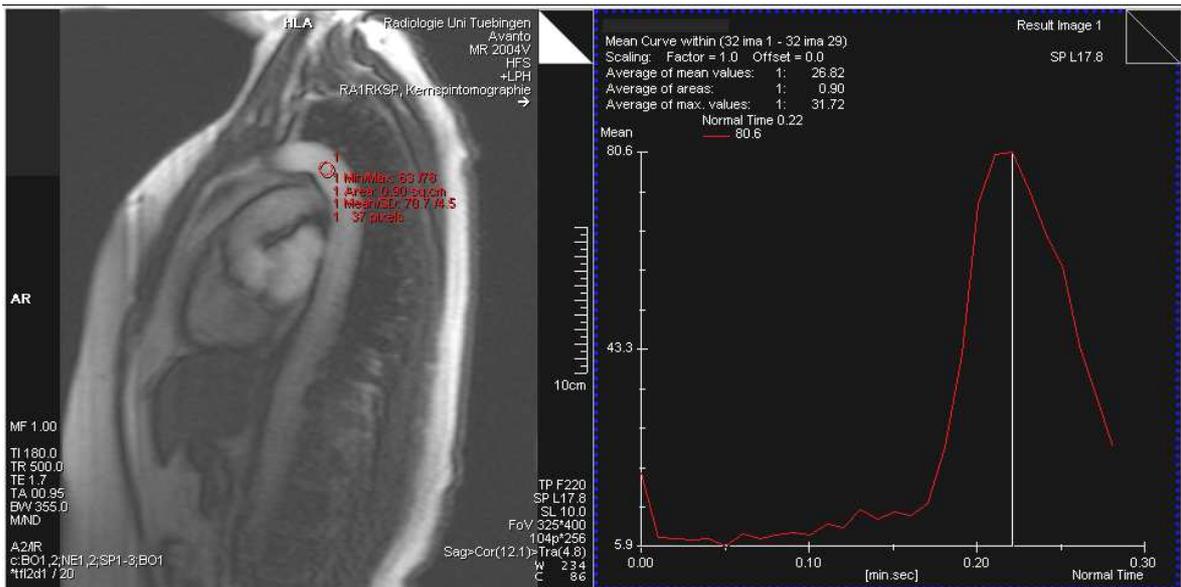
**Tabelle 3. TR=Repetitionszeit, TE=Echozeit, BW=Bandbreite, FA=Flipwinkel, FOV=Field of view, No sl.=Anzahl der Schichten, iPAT=integrated parallel acquisition technique, TA=Akquisitionszeit**

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	BW (Hz/Px)	FW (°)	FOV (mm x mm)	Matrix	No sl.	Schicht (mm)	iPAT	TA (min:s)
Gefäßscout (Phasenkontrast)	31	11	190	10	219 x 500	56 x 256	1	1,5	-	0:20
TOF (intrakran. Gefäße)	36	7,15	73	30	180 x 240	202 x 384	84	0,8	-	5:30
FLASH 3D (Kopf/Thorax)	2,85	1,68	650	25	344 x 500	264 x 512	88	1,6	2	0:17
FLASH 3D (Abdomen)	3,11	1,14	420	25	375 x 500	230 x 512	80	1,5	2	0:13
FLASH 3D (Oberschenkel)	3,46	1,21	360	25	375 x 500	230 x 512	64	1,5	2	0:12
FLASH 3D (Unterschenkel)	3,46	1,21	360	25	375 x 500	230 x 512	80	1,3	-	0:26

Zur Planung der weiteren Sequenzen wurden zunächst Scout-Bilder für alle Stationen, sowie niedrig aufgelöste Phasenkontrast-Gefäßscouts erzeugt.

Anhand der Scout-Sequenzen folgten nun FLAIR-Aufnahmen des Gehirns und anschließend TrueFISP-Cine Sequenzen des Herzens in den drei Hauptachsen.

Nach der Herzuntersuchung wurde die Kreislaufzeit mit 2 ml Magnevist® bzw. 1 ml Gadovist® über eine, auf den Aortenbogen angulierte, Testobolussequenz bestimmt. Dazu wurde der maximale T1-Signalwert im zeitlichen Verlauf an einem definierten Punkt im Aortenbogen ermittelt (Abbildung 15).



**Abbildung 15. Bestimmung der Kreislaufzeit. Siemens Mean Curve. Diagramm: T1-Signalwert des Messpunktes (1) im zeitlichen Verlauf. Das Maximum entspricht der Kreislaufzeit.**

Darauf folgte die TOF-Angiographie der intrakraniellen Gefäße.

Als nächster Untersuchungsschritt wurde die kontrastangehobene Angiographie in zwei Schritten, mit jeweils einer Kontrastmittelinjektion, durchgeführt. Zuerst von Abdomen und den Bein Gefäßen, im zweiten Schritt von Thorax und Kopf.

Die unterschiedlichen Scanverzögerungen wurden anhand der ermittelten Kreislaufzeit aus der Testbolussequenz wie folgt berechnet:

$$[\text{Kreislaufzeit}] - [\text{Zeit bis zum Zentrum des k-Raumes}] + 4\text{s}$$

Zunächst wurden die nativen FLASH-3D Datensätze vom Abdomen (in Expiration) und vom Beinbereich aufgenommen.

Anschließend folgte die Kontrastmittelinjektion und nach der errechneten Scanverzögerung die Akquirierung der Datensätze mit Kontrastmittel.

Hierbei unterschieden sich die Injektionsprotokolle der beiden Kontrastmittel. Die genauen Unterschiede sind in (Tabelle 4) aufgelistet.

**Tabelle 4. Injektionsprotokoll, KG=Körpergewicht, KM=Kontrastmittel**

Gesamtmenge Kontrastmittel	0,25 mmol/kg KG	0,28 mmol/kg KG
Injektionsprotokoll Testbolus Menge (Flussrate)	2 ml KM + 18 ml NaCl (2ml/s)	1 ml KM + 19 ml NaCl (1,2 ml/s)
Injektionsprotokoll Abdomen, Becken, Bein Menge/KG (Flussrate)	0,15 mmol/kg KG (2 ml/s) + 0,03 mmol/kg KG (1 ml/s) + 25 ml NaCl (1 ml/s)	0,17 mmol/gk KG (1,2 ml/s) + 8 ml NaCl (1,2 ml/s) + 20 ml NaCl (1,0 ml/s)
Injektionsprotokoll Kopf und Thorax Menge/KG (Flussrate)	0,07 mmol/kg KG (2 ml/s) + 10 ml NaCl (2 ml/s) + 25 ml NaCl (1 ml/s)	0,10 mmol/gk KG (1,2 ml/s) + 13 ml NaCl (1,2 ml/s) + 20 ml NaCl (1,0 ml/s)

15 Minuten nach der ersten Kontrastmittelgabe erfolgte die Gefäßdarstellung von Kopf und Thorax.

Letztendlich wurden die nativen Datensätze von den kontrastangehobenen subtrahiert und als Maximumsintensitätsprojektions- (MIP-) Rekonstruktion über 180° in 15° Schritten dargestellt (Abbildung 16).



**Abbildung 16. MIP-Ganzkörperrekonstruktion. Männlicher Patient im Alter von 64 Jahren.**

Zum Abschluss der Untersuchung erfolgte die Delayed-Enhancement Bildgebung des Herzens 10-15 Minuten nach der zweiten Kontrastmittelinjektion. Die optimale TI Zeit wurde mit einer TI-Scoutsequenz ermittelt.

## 2.5. Auswertung

### 2.5.1. MRA

Die Auswertung der CE-MRA und der TOF-Bildgebung wurde von zwei erfahrenen Untersuchern im Konsensusverfahren anhand der MIP-Rekonstruktionen und der Einzelschichten durchgeführt.

#### Gefäßsegmente

Zur statistischen Erfassung wurde das arterielle Gefäßsystem in insgesamt 42 Segmente aufgegliedert. Die im Einzelnen bewerteten Arterien sind in Abbildung 17 aufgeschlüsselt.

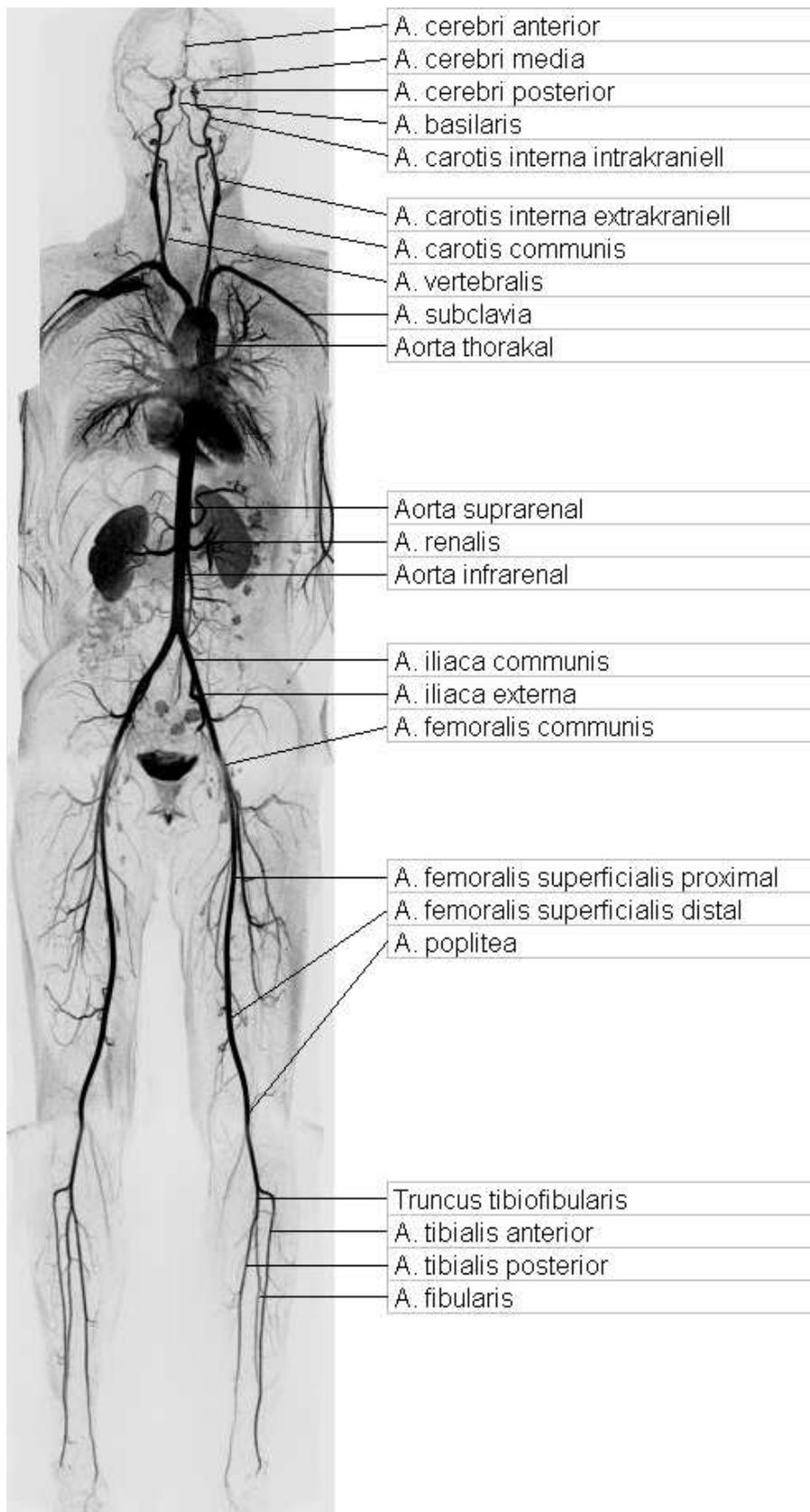


Abbildung 17. Erfasste Gefäßsegmente

### Stenosegrade

Jedem Segment wurde von den Untersuchern jeweils ein Wert für den Stenosegrad und die Bildqualität zugeordnet. Dabei wurden Stenosen je nach hämodynamischer Relevanz der Einengung anhand einer Vierpunktskala von 0-3 bewertet (Tabelle 5):

**Tabelle 5. Punktesystem Stenosegrade**

Punkte	Erklärung
0	keine Stenose
1	Stenose unter 70% (nicht hämodynamisch relevant)
2	Stenose über 70% (hämodynamisch relevant)
3	Gefäßverschluss

Beispielhafte Bildbefunde zu unterschiedlichen Stenosegraden sind in Abbildung 18 ersichtlich.



**Abbildung 18. Übersicht einzelne Stenosegrade. Beispielhaft an der A. femoralis aufgezeigt (Pfeile). Verschiedene Patienten.**

**Von links nach rechts: Stenose <70%, Stenose >70%, Verschluss**

### Gefäßscores

Um eine objektivierbare, zusammenfassende Gesamtdarstellung der MRA-Untersuchung für einen Patienten zu erhalten, wurden zwei Punkteindices errechnet.

Dabei wurden für Score 1 die oben beschriebenen Punktwerte von 0-3, die für alle 42 Gefäßsegmente ermittelt wurden, addiert.

Für Score 2 wurden nur die hämodynamisch relevanten Stenosen eingerechnet und daher nur die Punktwerte 2-3 aufsummiert.

### Bildqualität

Die Bewertung der Bildqualität wurde im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft der MIP-Rekonstruktionen mit einer 5-Punkte-Skala von 0-4 durchgeführt. Die Qualitätskriterien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6. Qualitätskriterien**

Punkte	Erklärung
0	schlechte Bildqualität, nicht verwertbar
1	Struktur sichtbar, schwaches Signal oder erhebliche Artefakte, Diagnose vermutet
2	mäßiges Signal, mäßige Artefaktüberlagerung, Diagnose möglich
3	gutes Signal, geringe Artefaktüberlagerung, Diagnose möglich
4	sehr gutes Signal, keine Artefaktüberlagerung, Diagnose sicher möglich

### 2.5.2. MRT des ZNS

Die Auswertung der FLAIR-Sequenzen des Gehirns wurde von einem erfahrenen Neuroradiologen, im Hinblick auf abgelaufene zerebrale Insulte, mikroangiopathische Veränderungen oder auch Nebenbefunde wie Tumore, durchgeführt.

### 2.5.3. Herzbildgebung

Die Beurteilung der Herzsequenzen erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensusverfahren.

Es wurden die Cine-Aufnahmen auf Wandbewegungsstörungen geprüft. Anhand der systolischen und diastolischen Funktionsparameter wurden die Füllungsvolumina abgeschätzt und damit das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion errechnet.

Die Füllungsvolumina der linken Kammer wurden mit folgender Formel berechnet:

$$[x\text{-Diameter}] * [y\text{-Diameter}] * [z\text{-Diameter}] * \Pi / 6$$

Die Delayed-Enhancement Aufnahmen wurden im Hinblick auf stattgehabte Infarkte (subendokardial oder transmural) bewertet und unter Verwendung der Segmenteinteilung der Richtlinien der American Heart Association [86] ausgewertet.

---

## 2.6. Follow-up

Nach durchschnittlich 22 Monaten erfolgte ein klinisches Follow-up. Es wurden über einen standardisierten Fragebogen kardiovaskuläre Ereignisse in der Patientengeschichte erfasst.

Folgende Ereignisse wurden berücksichtigt: Tod des Patienten, Krankenhausaufenthalte, zerebrovaskuläre Ereignisse (zerebraler Insult, Thrombendariektomie (TEA), Stentimplantation), kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Interventionen, Operationen), Ereignisse im peripheren Gefäßsystem (Amputationen, Gefäßverschlüsse, perkutane transluminale Angioplastie (PTA), Stentimplantation, Gefäßprothese).

Die Zeit zwischen Untersuchung und Ereignis wurde berechnet und mit einer Kaplan-Meier Überlebenskurve dargestellt.

Als Referenzwert zur kardiovaskulären Risikobestimmung für jeden Patienten wurde ein Framingham-Index nach Wilson [87] berechnet. Dazu wurden die aktuellen Blutdruckwerte, das Alter, die aktuelle HDL-C und LDL-C Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung, das Geschlecht, sowie die Risikofaktoren Rauchen und Diabetes bestimmt.

Anhand der vorgegebenen Punkteskalen wurde darauf der Framingham-Index für jeden Patienten der Gruppe errechnet (Abbildung 19).

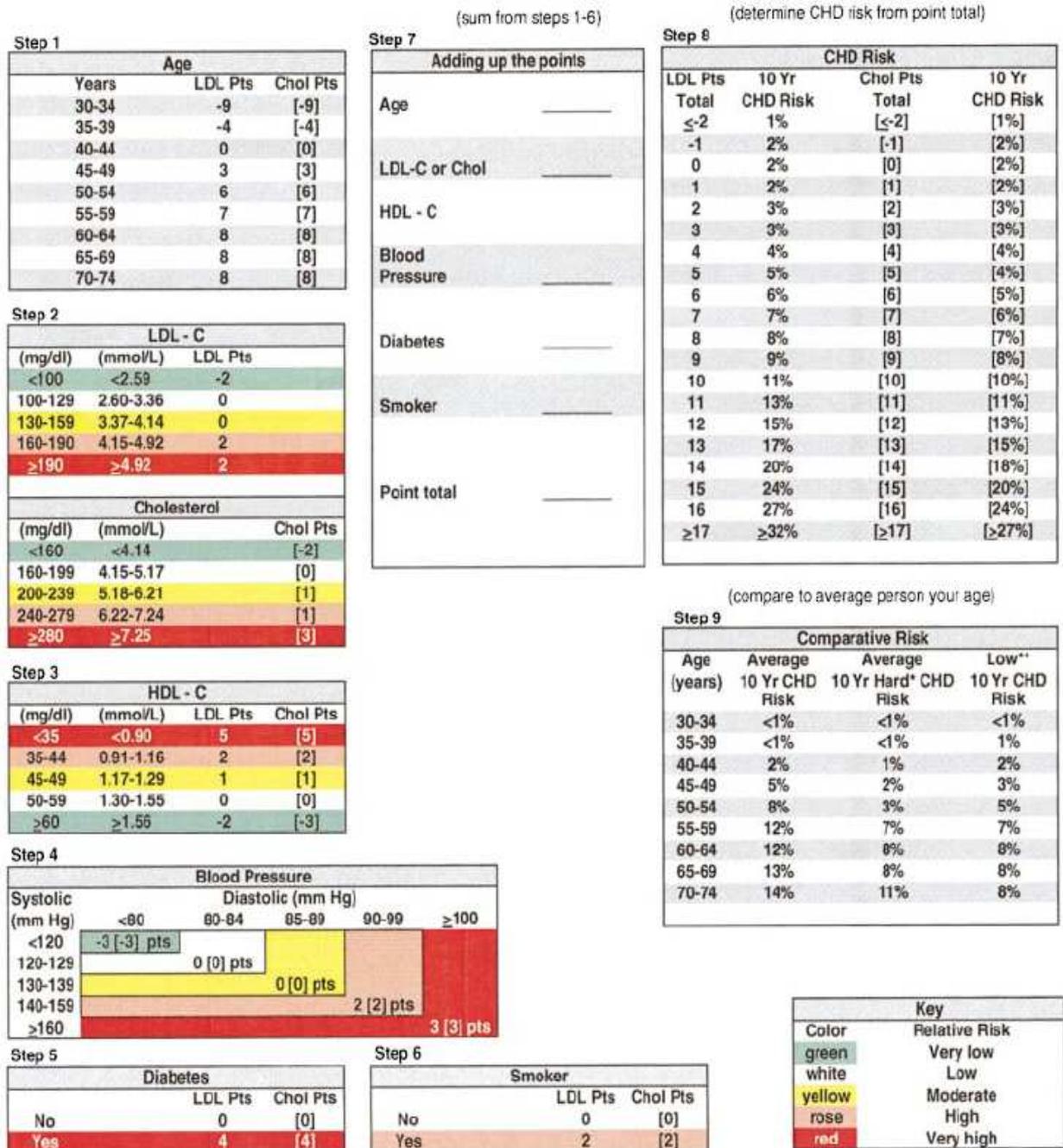


Abbildung 19. Vorlage zum Berechnen des Framingham Index beispielhaft für Frauen. Die einzelnen Unterpunkte (Step 1-6) werden zum Risikoindex summiert. Unter Step 8 und 9 wird das Zehnjahresrisiko für KHK bzw. das Vergleichsrisiko zur Altersgruppe aufgezeigt. Quelle: Wilson, Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation, 1998

## 2.7. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Jmp Version 7, SAS Institute Inc.

Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Normalverteilte Daten werden mit Minimum, Maximum,  $\pm$  Standardabweichung und Mittelwert angegeben. Zur Darstellung wurden Histogramme erstellt.

Dichotome Daten werden mit Anzahl und Prozentwert angegeben.

Überlebenskurven wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und auf exponentielle Verteilung überprüft. Bei vorliegender exponentieller Verteilung werden die Daten als log-Normal Diagramm dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Durchführbarkeit

Die Untersuchung wurde von den meisten Patienten gut toleriert. Insgesamt brachen sechs Patienten die Messung vorzeitig wegen Klaustrophobie ab und konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Somit standen 195 Patienten (n=85 Magnevist®, n=110 Gadovist®) für die Auswertung zur Verfügung.

#### 3.2. Magnetresonanzangiographie

Insgesamt wurden bei 195 Patienten 7950 Gefäßsegmente ausgewertet. Dabei waren 263 Gefäßsegmente auf Grund venöser Überlagerungen in der MIP-Rekonstruktion nur eingeschränkt zu beurteilen, waren jedoch durch eine multiplanare Rekonstruktion (MPR) oder Einzelschichten diagnostisch verwertbar.

##### 3.2.1. Stenosen und Verschlüsse

Nicht hämodynamisch relevante Stenosen, unter 70%, zeigten sich bei 2117 von 7950 Gefäßsegmenten.

Hämodynamisch relevante Stenosen mit 70-99% fanden sich bei 594 der untersuchten Segmente, Gefäßverschlüsse bei 603 Segmenten.

Eine Aufschlüsselung der einzelnen Gefäßbefunde ist in Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7. Auswertung der MRA und TOF-Angiographie. Punktesystem: 1: Stenose <70%, 2: Stenose 70-99%, 3: Verschluss

Stenosegrad	Anzahl		
	1	2	3
A. carotis interna intrakraniell	84	12	6
A. cerebri anterior	33	4	8
A. cerebri media	80	8	0
A. cerebri posterior	51	9	1
A. basilaris	21	1	0
A. carotis interna extrakraniell	129	32	5
A. carotis communis	82	6	3
A. vertebralis	98	48	27
A. subclavia	86	13	8
Aorta thorakal	25	0	0
Aorta suprarenal	60	2	0
Aorta infrarenal	104	5	3
A. renalis	77	45	2
A. iliaca communis	156	50	16
A. iliaca externa	108	32	14
A. femoralis communis	124	18	9
A. femoralis superficialis prox.	137	47	70
A. femoralis superficialis distal	140	67	80
A. poplitea	141	34	27
Truncus tibiofibularis	91	29	28
A. tibialis anterior	96	51	90
A. tibialis posterior	73	34	135
A. fibularis	121	47	71
<b>Summe</b>	<b>2117</b>	<b>594</b>	<b>603</b>

Beispielhafte Untersuchungsergebnisse verschiedener Patienten für alle vier Untersuchungssegmente werden in Abbildung 20 aufgezeigt.

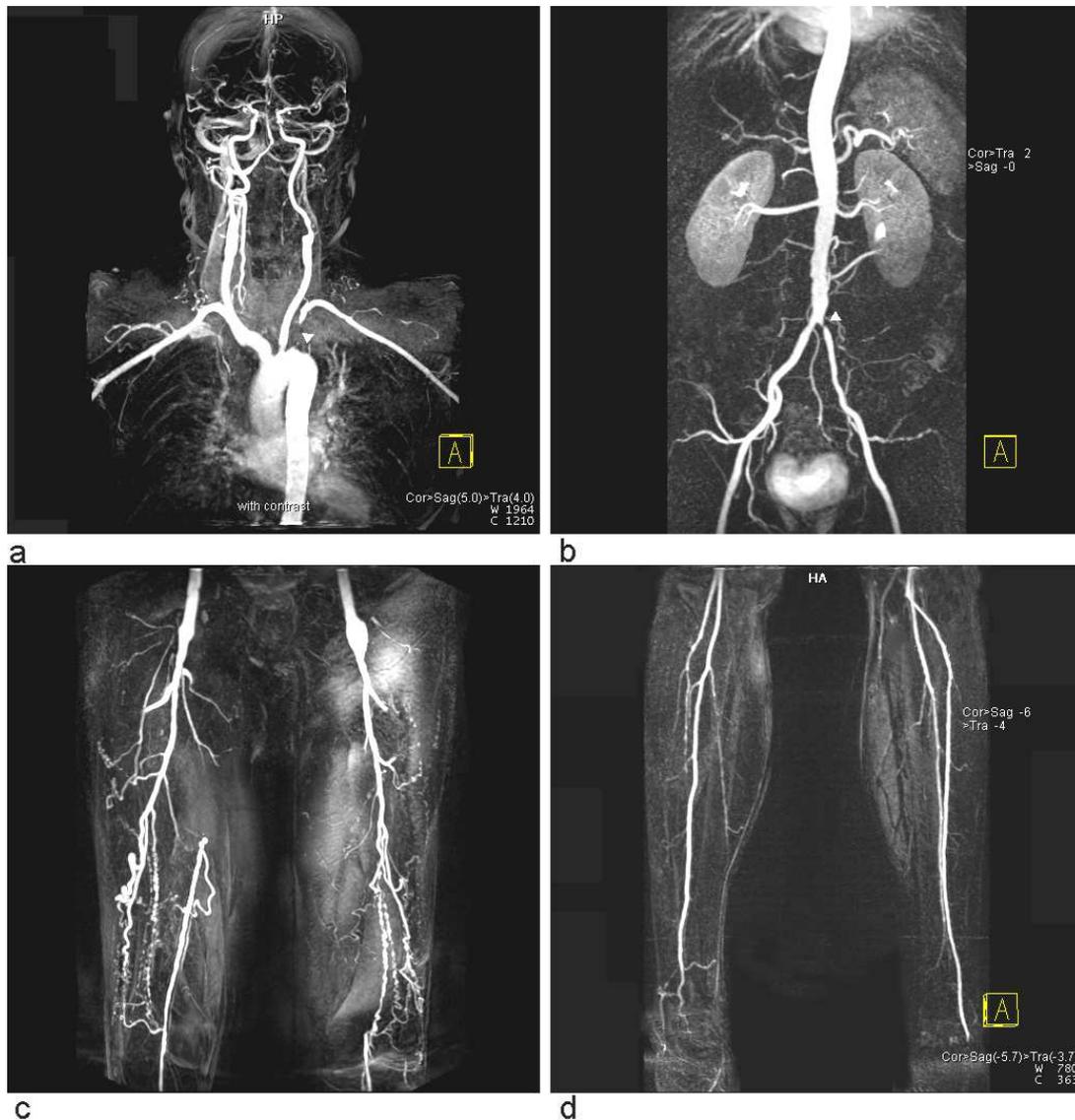


Abbildung 20. MIP-Rekonstruktionen verschiedene Patienten.

a. Verschluss der A. subclavia links. Z.n. Patchplastik A. carotis communis beidseits.

Patient weiblich, 78 Jahre.

b. Hochgradige A. iliaca communis Stenose links. Patient männlich, 51 Jahre

c. A. femoralis superficialis Verschluss beidseits. Patient männlich, 68 Jahre.

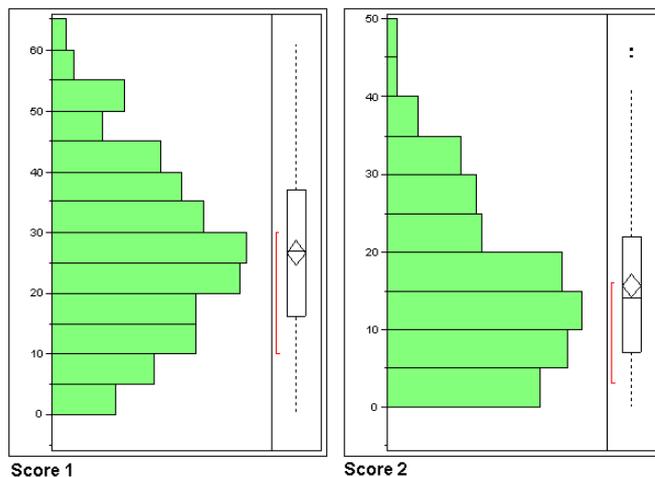
d. Verschluss A. tibialis posterior beidseits, A. tibialis anterior rechts. Patient männlich, 69 Jahre.

### 3.2.2. Gesamtindices

Score 1, berechnet als Summe aller Gefäßsegmentpunkte, betrug durchschnittlich für alle Patienten 26,6 ( $\pm 14,1$ ).

Entsprechend niedriger wurde Score 2 ohne die Gefäßstenosen unter 70% berechnet. Für alle 195 Patienten wurde ein Durchschnittswert von 15,6 ( $\pm 10,6$ ) ermittelt.

Eine Verteilung der Werte ist in Abbildung 21 dargestellt.



**Abbildung 21. Histogramme zur Verteilung von Score 1 und Score 2. Jeweils nebenstehend Box Plot mit Mittelwert und Standardabweichung**

Unterschiedlich schwer betroffene Patienten, mit unterschiedlichen Indices, im Vergleich zu einem gesunden Probanden sind mit der jeweiligen Ganzkörperrekonstruktionen in Abbildung 22 aufgezeigt.



**Abbildung 22. MIP Ganzkörperrekonstruktionen, verschiedene Patienten, von links nach rechts:**

**62-jährige Probandin, keine Gefäßläsionen (Score 1=0)**

**79-jähriger Patient, Multiple kurzstreckige Gefäßstenosen in der Beinachse, cruraler 1-Gefäßausstrom rechts (Score 1=27, Score 2=13)**

**73-jähriger Patient, Stenose A. carotis com. bds., Verschluss A. vertebralis re. mit Stenose li., Plaques Aorta, Stenose A. iliaca com. li, Stent A. ilaca ext. re., Verschluss der A. femoris sup. bds, distales Verdämmern aller Unterschenkelgefäße li. (Score 1=54, Score 2= 41)**

### 3.2.3. Bildqualität

Die Bildqualität wurde anhand der in Abschnitt 2.5.1 erläuterten Punkteskala durchgeführt. Durchschnittlich ergab sich bei der Untersuchung eine Bildqualität von 3,8 ( $\pm 0,29$ ) Punkten.

Zur weiteren Übersicht wurde die Bildqualität für jede einzelne MRA-Station berechnet. Dabei wurden gesonderte Werte für die TOF-Bildgebung der Gehirngefäße, für die Thoraxgefäße, für das Abdomen und für Ober- und Unterschenkel bestimmt. Eine Untergliederung ist in Tabelle 8 ersichtlich.

**Tabelle 8. Durchschnittliche Bildqualität der einzelnen MRA-Stationen**

	Gesamt
Bildqualität gesamt	3,80 ( $\pm 0,29$ )
Bildqualität TOF	3,85 ( $\pm 0,42$ )
Bildqualität Thorax	3,73 ( $\pm 0,58$ )
Bildqualität Abdomen	3,86 ( $\pm 0,41$ )
Bildqualität Oberschenkel	3,94 ( $\pm 0,27$ )
Bildqualität Unterschenkel	3,67 ( $\pm 0,66$ )

### 3.2.4. Aneurysmen

Bei insgesamt 27 Patienten zeigte sich ein Bauchaortenaneurysma (Abbildung 23).



**Abbildung 23. MIP-Rekonstruktion, verschiedene Sichtwinkel. Infrarenales Bauchaortenaneurysma, maximaler Durchmesser 4,4 cm. Patient männlich, 68 Jahre.**

Durch die MRA-Untersuchung wurden weitere Aneurysmen in folgenden Gefäßsegmenten diagnostiziert: A. iliaca communis (n=31), A. iliaca externa (n=2), A. femoralis communis (n=2), A. femoralis superficialis (n=2), A. poplitea (n=2), A. subclavia (n=2).

### 3.2.5. Normvarianten des Gefäßsystems

Als klinisch nicht relevante Normvarianten fanden sich bei 33 Patienten akzessorische Nierenarterien.

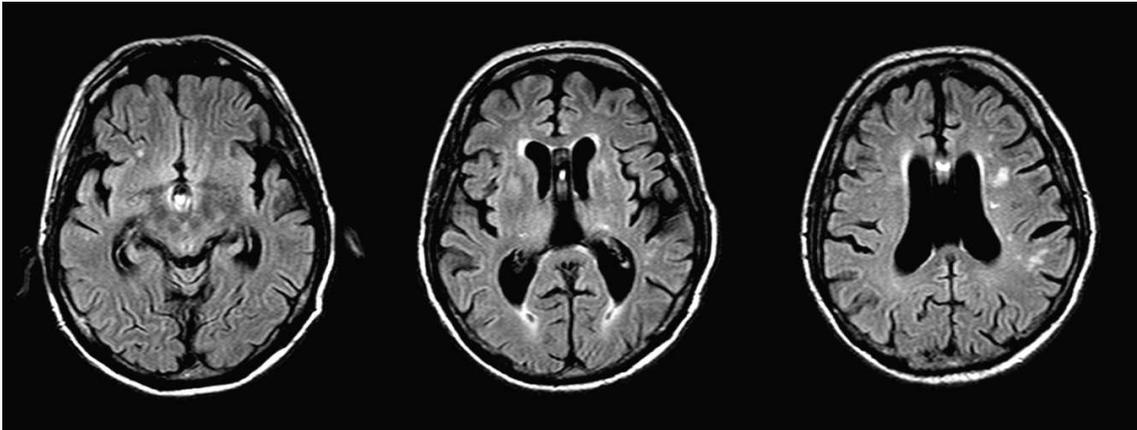
Eine einseitige Vertebralishypoplasie konnte bei 24 Patienten festgestellt werden, sowie ein Truncus bicaroticus bei 11 Patienten.

### 3.3. Untersuchung des Gehirns

Die Untersuchung des Gehirns war bei allen Patienten möglich. Lediglich bei einem Patienten konnte wegen einer ausgeprägten HWS Kyphose die Kopfspule nicht angelegt werden. Die Untersuchung konnte durchgeführt werden, jedoch mit einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der frontalen Hirnabschnitte.

#### 3.3.1. Mikroangiopathische Veränderungen

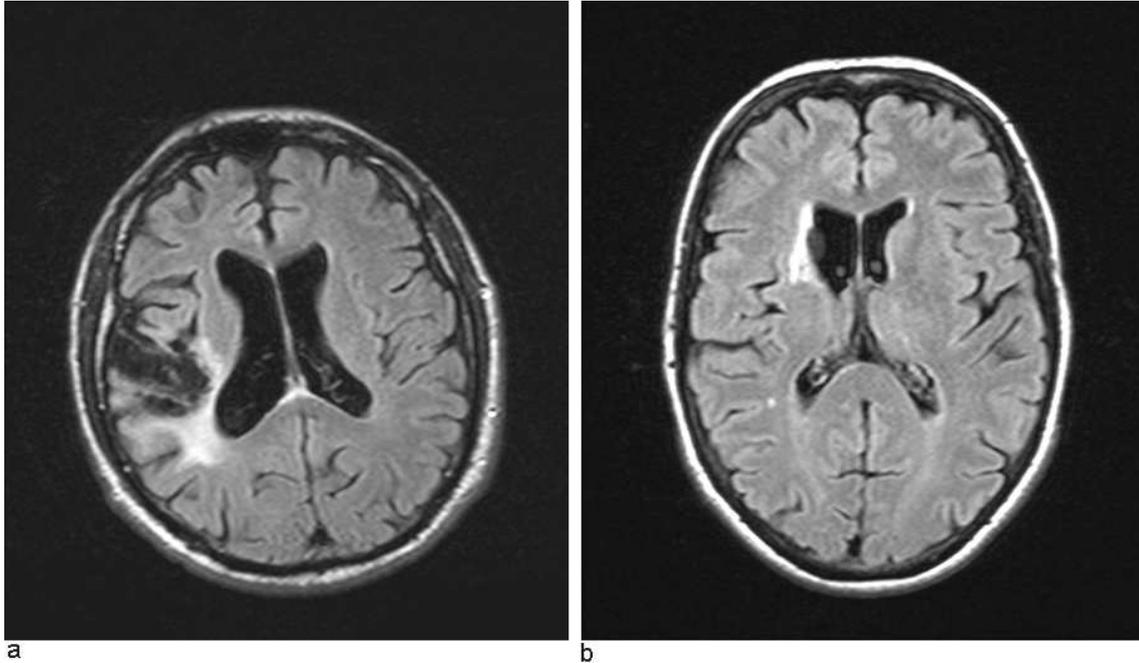
Diskrete mikroangiopathische Gewebsveränderungen des Gehirns fanden sich bei 81 von 195 Patienten (43%). Ausgeprägte mikroangiopathische Parenchymveränderungen zeigten sich bei 22 Patienten (Abbildung 24).



**Abbildung 24. Multiple, subkortikale, mikroangiopathische Markraumveränderungen. Verschiedene Schichten. Patient männlich, 60 Jahre.**

### 3.3.2. Zerebrale Insulte

Stattgehabte zerebrale Infarkte konnten bei 42/185 Patienten (21,5%), (n=20 Magnevist®, n=22 Gadovist®) festgestellt werden (Abbildung 25). Ausgeprägte Infarkte wurden bei 16/185 Patienten (8,6%) gefunden. 3 Infarkte stellten sich als Grenzzoneninfarkte dar, 23 als lakunäre Infarkte.



**Abbildung 25. Zerebrale Insulte, verschiedene Patienten**

**a. Territorialinfarkt A. cerebri media rechts. Weitreichendes Glioseareal. Patient männlich, 70 Jahre.**

**b. lakunärer Stammganglieninfarkt rechts. Patient weiblich, 62 Jahre.**

Bei 27 Patienten war das Infarktgeschehen anamnestisch bekannt und bei 15 Patienten in der Vorgeschichte unbekannt.

### 3.3.3. Tumore

Bei zwei Patienten wurde anhand der Flair-Sequenzen der Verdacht auf ein Meningeom gestellt (Abbildung 26). Beide Patienten wurden im Folgenden operiert und der Verdacht wurde bei beiden Patienten durch eine pathologische Untersuchung der Operationspräparate bestätigt.



**Abbildung 26. Occipitales Meningeom. Weibliche Patientin, 59 Jahre.**

Bei einem Patienten wurde eine 1,0 x 1,3 x 2,3 cm große extraaxiale Raumforderung am kraniozervikalen Übergang mit Verlagerung des Spinalkanals festgestellt, am ehesten hinweisend auf ein Neurinom, differenzialdiagnostisch auch auf ein Meningeom.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine Raumforderung in der li Orbita mit einer Ausdehnung von 1,6 x 1,1 x 2,2 cm diagnostiziert.

Zum Abschluss der Datenerhebung standen noch keine Pathologiebefunde zur Verfügung.

---

### 3.4. Herz MRT

Die Herzsequenzen konnten bei allen Patienten durchgeführt werden. Allerdings waren bei insgesamt zwei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen die Cine-Sequenzen, aufgrund erschwerter EKG-Triggerung, nur eingeschränkt beurteilbar.

#### 3.4.1. Funktion

Die mittlere Ejektionsfraktion bei allen 195 Untersuchungen betrug 62%. Systolische Wandbewegungsstörungen im Sinne von Hypo- oder Akinesien fanden sich bei 75 Patienten (38%).

Dyskinetische Myokardareale wiesen 13 Patienten auf. Diastolische Relaxationsstörungen zeigten sich bei 14 Patienten.

#### 3.4.2. Delayed Enhancement (DE)

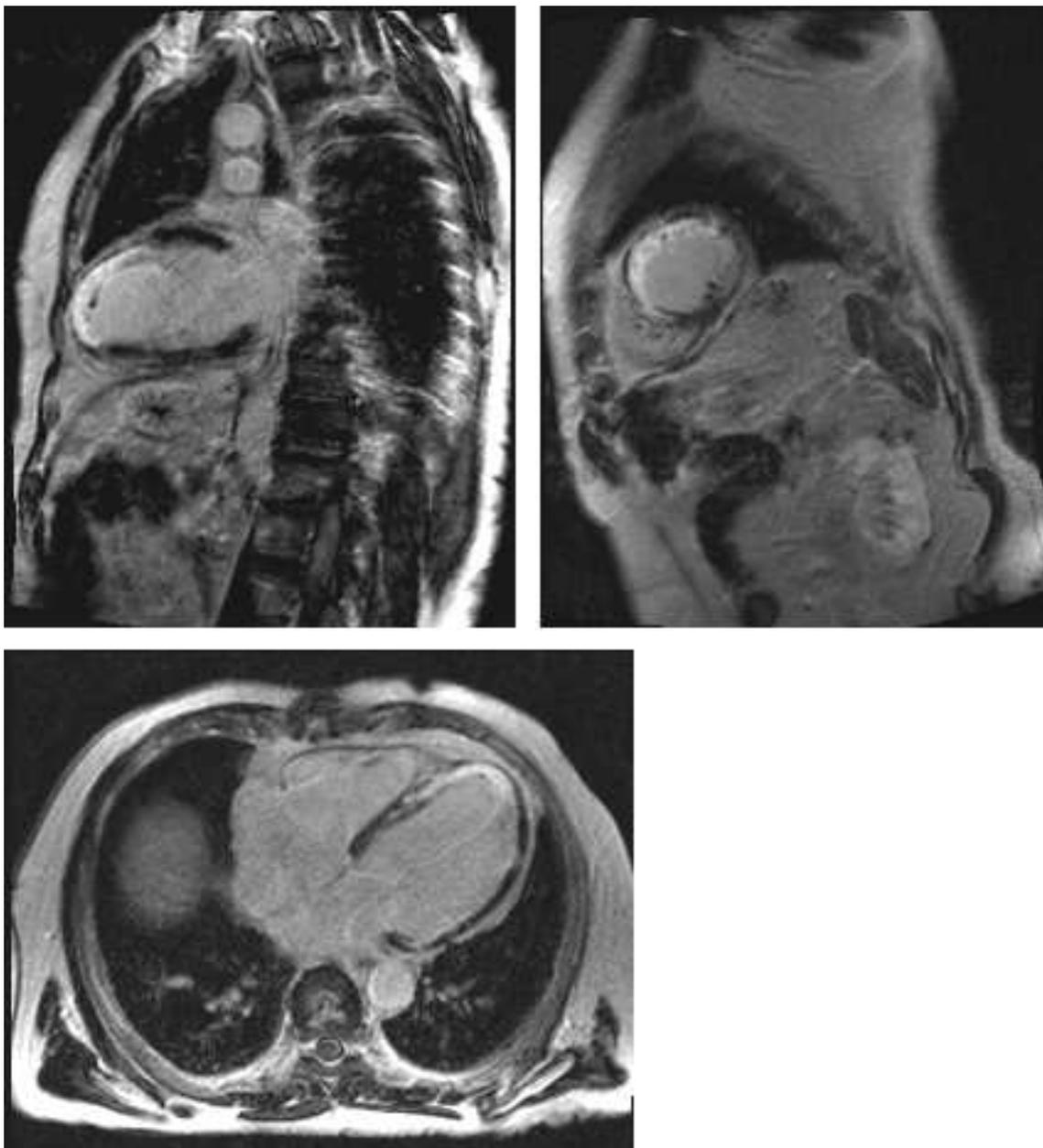
Eine Kontrastmittelanreicherung im DE zeigte sich bei insgesamt 81 Patienten (44%).

Überwiegend fand sich eine subendokardiale Lokalisation des DE bei 55 Patienten (77,3%).

Eine transmurale Anreicherung wiesen 20 Patienten auf. Bei sechs Patienten war die Anreicherung diffus und nicht infarkttypisch.

Bei 38 Patienten war ein Myokardinfarkt anamnestisch bekannt. Bei 37 Patienten (49%) verlief der Infarkt offensichtlich klinisch inapparent.

Bei drei Patienten wurde ein Herzspitzenthrombus diagnostiziert, bei einem Patienten ein Vorhofthrombus im rechten Vorhof (Abbildung 27).



**Abbildung 27. Subendokardiale Hinterwandinfarkt Narbe mit transmuralen Anteil, septal bis zur Herzspitze. Zusatzbefund: Herzspitzenthrombus. Patient männlich, 74 Jahre.**

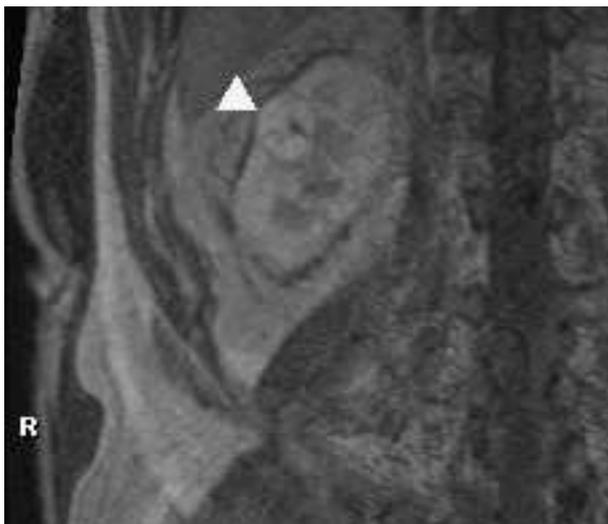
### 3.5. Nebenbefunde

Nebenbefunde ergaben sich aus den nativen und kontrastangehobenen FLASH 3D Sequenzen bei insgesamt 28 von 195 Patienten (14,4%). Bei drei Patienten wurde eine maligne Grunderkrankung festgestellt.

Bei zwei Patienten zeigten sich verdächtige pulmonale Rundherde. Davon wurde ein Verdacht pathologisch als Plattenepithel-Ca bestätigt (TNM: pT1pN1cM0G3).

Bei dem zweiten Patienten wurden multiple pulmonale Rundherde im linken Unterlappen bei dringendem Verdacht auf ossäre Filialisierung nachgewiesen. Zum Abschluss der Datenerhebung standen noch keine Pathologiebefunde zur Verfügung.

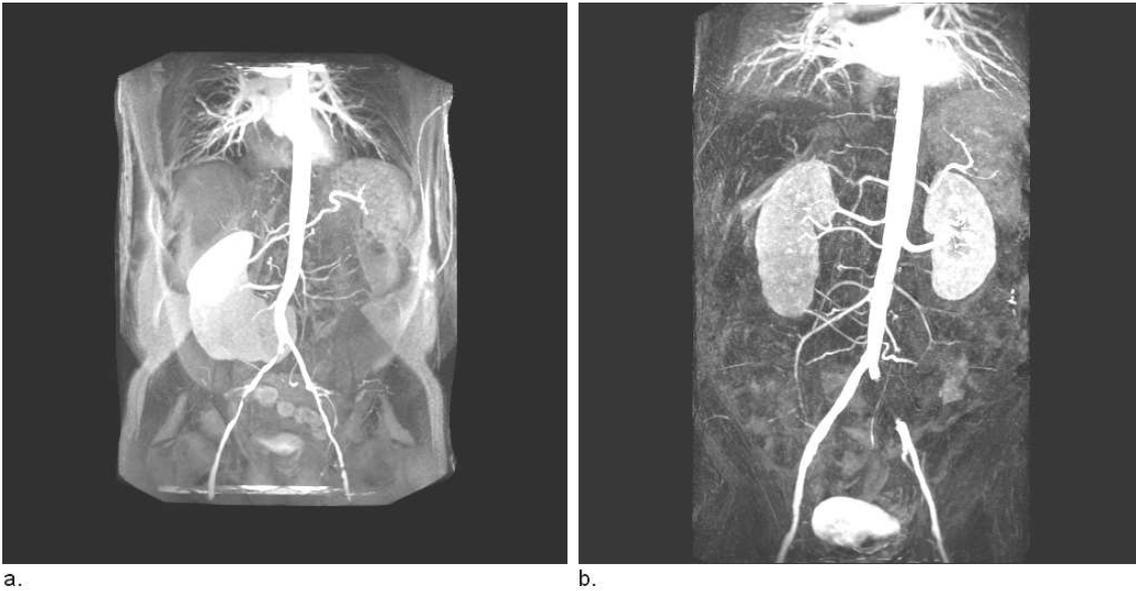
Bei einem Patienten wurde ein rechtsseitiges Nierenzellkarzinom festgestellt (Abbildung 28).



**Abbildung 28. Rechtsseitiges Nierenzellkarzinom (Pfeil), Patient männlich, 68 Jahre**

Eine Struma multinodosa zeigte sich bei n=4 Patienten, polypöse Schleimhautveränderungen im Sinus maxilaris bei vier Patienten.

Weitere Nierenbefunde wurden bei n=13 Patienten diagnostiziert: Nierenzysten (n=9), Zystennieren (n=1), Schrumpfniere (n=1), Hufeisenniere mit Versorgung durch vier Nierenarterien (n=1), rechtsseitige Doppelniere (n=1) (Abbildung 29).



**Abbildung 29.**

**a. Hufeisenniere mit Versorgung durch vier Nierenarterien, männlicher Patient, 48 Jahre**

**b. rechtseitige Doppelniere mit multiplen (5) Nierenarterien, männlicher Patient, 50 Jahre**

Bei einem Patienten wurden multiple Leberzysten festgestellt, bei einem Patienten eine Bauchwandhernie mit Dünndarminvagination.

Tibiale Knocheninfarkte wurden bei n=3 Patienten diagnostiziert.

### 3.6. Follow-Up

Nach durchschnittlich 22 Monaten ( $\pm 4,21$ ) wurde ein Follow-Up bei allen Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. 181 Patienten konnten persönlich erreicht und befragt werden. Vier Patienten konnten nicht erreicht werden. Ihre Krankengeschichte konnte allerdings durch Arztbriefe für den Follow-up Zeitraum geklärt werden.

#### 3.6.1. Ereignisse

Zum Zeitpunkt der Nachbefragung gaben 86 (48%) Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis an, 95 erlitten nach der Untersuchung kein Ereignis. Insgesamt sind in diesem Zeitraum 14 (8%) von 181 Patienten verstorben (akuter Herztod n=5, Apoplex n=3, Sepsis n=1, Aneurysmaruptur n=2, maligne Erkrankung n=3).

Ein akutes Koronarsyndrom (ACS) ereignete sich bei 19 Patienten (10%). 6 Patienten wurden auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert und 8 Patienten erlitten einen zerebralen Insult.

Alle erfassten Ereignisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9. Übersicht der Follow-up Ereignisse ACVB=aortokoronarer Venen-Bypass; TEA=Thrombendarteriektomie; PTA=perkutane transluminale Angioplastie**

Verstorben	14
Akutes Koronarsyndrom	19
dekomp. Herzinsuffizienz	6
ACVB	6
Zerebraler Insult	8
TEA	7
Dialysepflichtig	3
Amputation	3
Gefäßprothese	17
Reverschluss peripher	42
Stent	26
PTA	37
Lysetherapie	15

### 3.6.2. Ereigniskurven

Unter Betrachtung des Zeitraumes zwischen Untersuchung und dem ersten aufgetretenen Ereignis wurde eine Kaplan-Meier Kurve erstellt, die den zeitlichen Verlauf der stattgehabten kardiovaskulären Ereignisse aufzeigt (Abbildung 30).

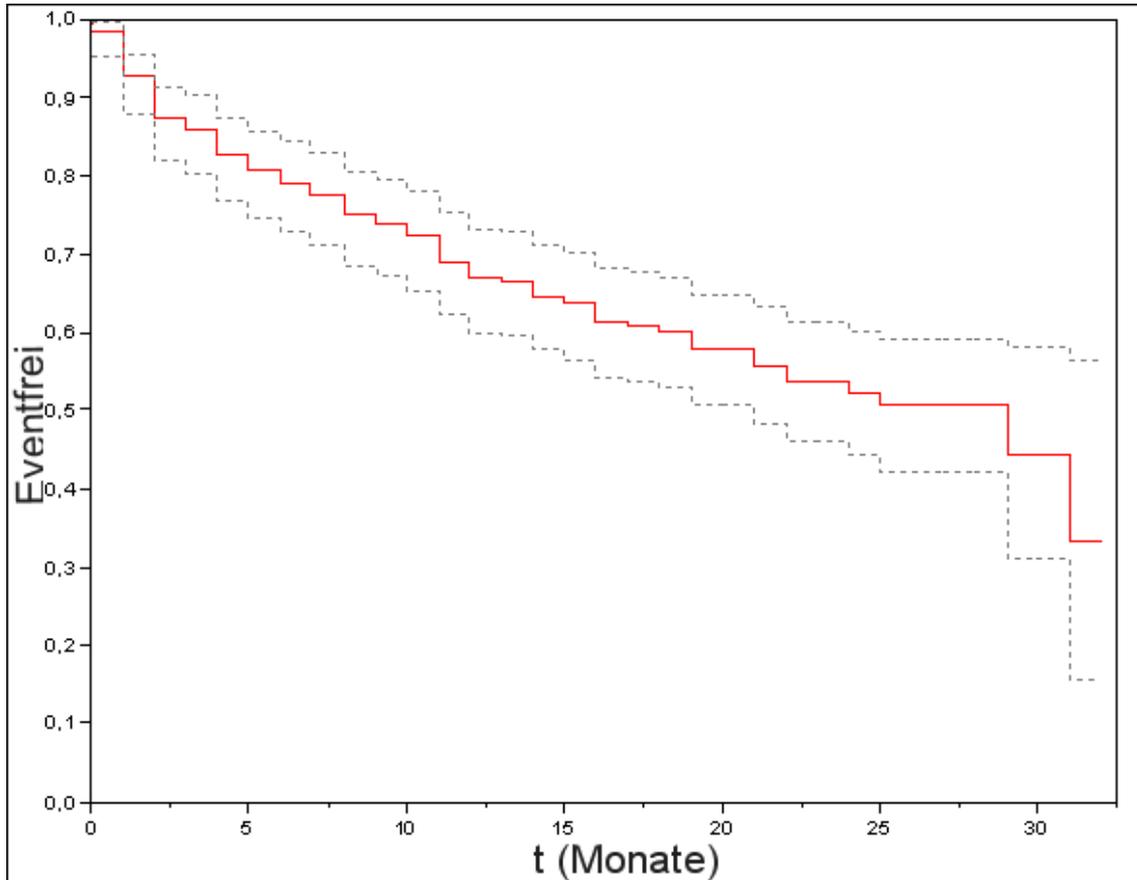
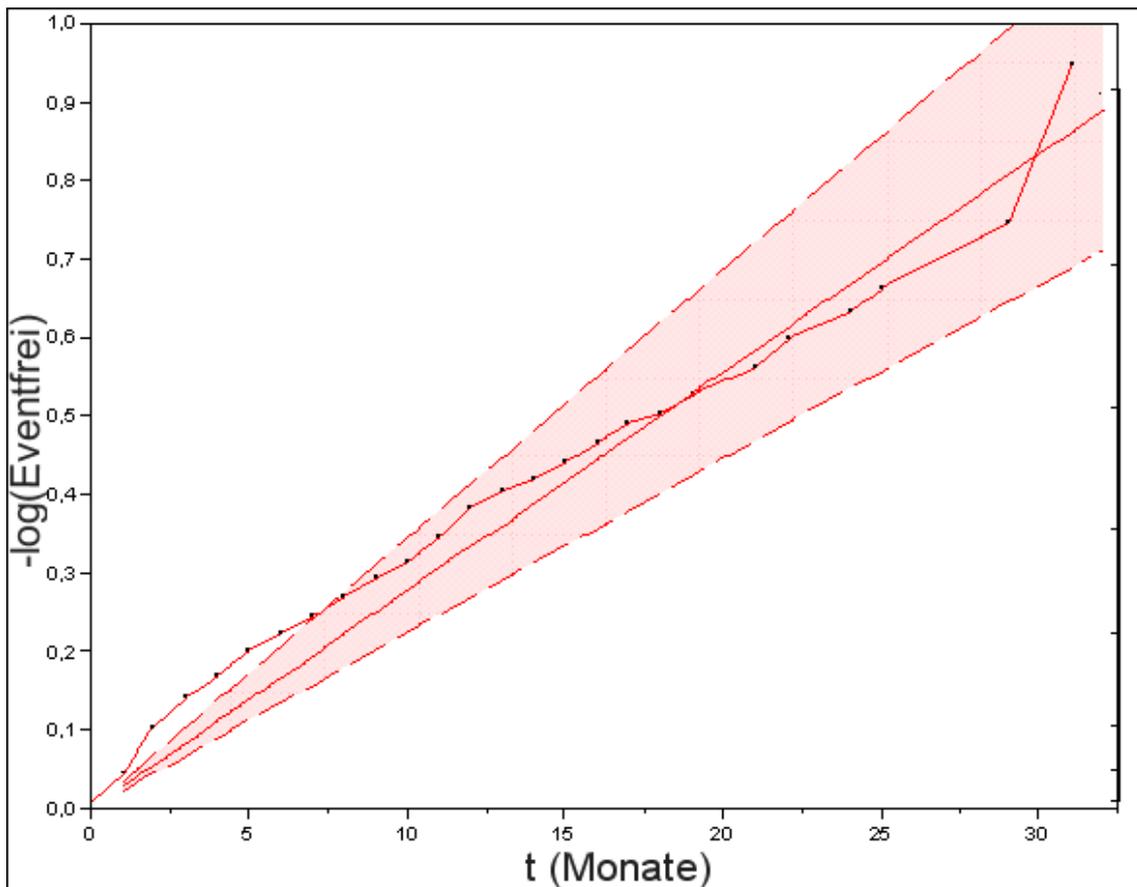


Abbildung 30. Follow-up Ereignisse als Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

Ereigniskurve mit 95% Konfidenzintervallen

Die Verteilung der Ereignisse folgt dabei annähernd einer Exponentialfunktion, die durch die Funktion  $f(t) = \exp^{-1/\lambda t}$  mit  $\lambda = 35,87$  beschrieben werden kann. Die gute Beschreibung der Ereigniskurve durch die oben genannte Exponentialfunktion wird bei halblogarithmischer Darstellung beider Kurven ersichtlich (Abbildung 31).



**Abbildung 31. Halblogarithmische Darstellung der Ereigniskurve mit gemittelter Exponentialkurve und zugehörigem Konfidenzintervall**

### 3.6.3. Framinghamindex

Für alle 181 Patienten wurde ein Framinghamindex errechnet. Der Durchschnittswert lag hierbei bei 9,68 ( $\pm 3,08$ ) Punkten. Maximal wurden 17 Punkte erreicht, der kleinste Punktwert lag bei 0 Punkten.

### 3.6.4. Einflussparameter auf die ereignisfreie Zeit

Anhand der Überlebenskurve wurde geprüft, ob die einzelnen Risikofaktoren, das Alter der Patienten, die Gesamtindices und der Framinghamindex Einfluss auf die ereignisfreie Zeit nehmen. Es wurden p-Werte und Likelihood ratio Chi Square für die einzelnen Einflussfaktoren errechnet, um zu ermitteln, welcher Faktor am besten die Überlebenszeit erklären kann.

Als Einflussgrößen mit  $p \leq 0,05$  stellten sich heraus: Score 2 ( $p=0,0001$ ), Score 1 ( $p=0,027$ ), Framinghamindex ( $p=0,0113$ ), stattgehabte zerebrale Infarkte ( $p=0,013$ ), Vorhandensein von Mikroangiopathien ( $p=0,017$ ), hämodynamisch relevante Carotisstenose ( $0,029$ )

Die einzelnen p-Werte, sowie der berechnete Likelihood ratio Chi Square sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

**Tabelle 10. Einflussgrößen auf die ereignisfreie Zeit**

<b>Faktor</b>	<b>Likelihood ratio Chi Square</b>	<b>p-Wert</b>
Score 2	14,38	0,0001
Framingham Index	6,42	0,0113
stattgehabter zerebraler Infarkt	6,02	0,0129
vorhandene Mikroangiopathien	5,75	0,0165
Score 1	4,87	0,0273
vorhandene Carotisstenose	4,79	0,0285
Adipositas	3,38	0,0660
Nikotin	2,47	0,1157
Diabetes	2,07	0,1503
Anzahl Risikofaktoren	1,85	0,1733
Geschlecht	0,84	0,3604
Alter bei Untersuchung	0,55	0,4598
Hypertonie	0,49	0,4856
Hypercholesterinämie	0,24	0,6238

Da sich die einzelnen Werte auf dieselbe Datenbasis beziehen, ist ein direkter Vergleich der p-Werte zulässig.

---

## **4. Diskussion**

### **Methode**

Viele Studien haben belegt, dass arteriosklerotische Gefäßprozesse im gesamten Gefäßsystem des Körpers stattfinden [45]. Je nach Lokalisation der Gefäßläsionen manifestieren sich diese Prozesse klinisch als hämodynamische Flussstörungen oder Aneurysmabildung mit möglichen Endorganschäden von Herz, Gehirn, Nieren oder den Extremitäten. So sind Ereignisse wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, renale oder periphere Durchblutungsstörungen meist im Kontext einer systemischen Arteriosklerose zu sehen [88].

Bei Risikopatienten mit pAVK ist daher die systemische Komponente der Arteriosklerose prognostisch entscheidender als der lokale Prozess in den Arterien der Extremitäten [89].

Vor dem Hintergrund einer sich systemisch manifestierenden Erkrankung wurden 2003 von Goyen et al. erstmals Ansätze einer Ganzkörper-magnetresonanzangiographie (Gk-MRA) bei Risikopatienten vorgestellt [65].

In einer kurzen Untersuchungszeit war nun die Möglichkeit gegeben ein komplettes Bild des Ausprägungsgrades der Arteriosklerose zu erhalten. Die Ganzkörper-MRA macht es möglich alle größeren Gefäße des Körpers darzustellen und in einer Untersuchung gewissermaßen ein Staging der Erkrankung vorzunehmen [62, 90].

Ein weiterer Vorteil im Vergleich zu nicht interventionellen diagnostischen Verfahren liegt darin, dass therapeutische Entscheidungen sicherer im Vergleich zu Ultraschalluntersuchungen gefällt werden können. Zusätzliche Bildgebung wird seltener durchgeführt, so dass insgesamt die Kosten der Untersuchung nach Auswertung einer randomisierten Multi-Center-Studie nur geringfügig höher liegen [91].

Die von unserer Arbeitsgruppe 2005 vorgestellten Untersuchungsansätze gehen noch einen Schritt weiter und beziehen Protokolle zur Herzfunktions- und Vitalitätsbeurteilung sowie ZNS-Protokolle mit ein [92, 93]. So werden zusätzlich zur Ganzkörperangiographie alle oben besprochenen Risikoteilbereiche bei der arteriosklerotischen Grunderkrankung in einem einzigen Untersuchungsgang mit abgedeckt.

---

### MR-Angiographie

Die hochauflösende Ganzkörper MRA ist in den letzten Jahren zur führenden nicht invasiven Bildgebung arteriosklerotischer Läsionen aufgestiegen [54] und wird häufig angewandt.

Durch diese Untersuchungsmethode ist es möglich, das komplette arterielle System von den supraaortalen Gefäßen bis zu den Arterien der unteren Extremitäten akkurat darzustellen [60, 61] .

Häufig finden sich bei der Untersuchung von Risikopatienten, systemische arteriosklerotische Gefäßbeteiligungen, die oftmals eine klinische Intervention nötig machen [65, 66].

### Prävalenz arteriosklerotischer Veränderungen

Erwartungsgemäß fanden sich bei unseren Untersuchungen viele Gefäßbeeinträchtigungen in der Becken- und Beinachse. Insgesamt zeigten 176 Patienten (90%) hämodynamisch relevante Stenosen und Verschlüsse in diesem Bereich.

Die Aortoiliacalchse war bei 63 Patienten (32%) betroffen, bei 128 Patienten die Oberschenkelgefäße (65%) und bei 144 Patienten (73%) die Unterschenkelgefäße. Dabei war bei 50 Patienten (28%) jeweils nur eine Etage betroffen, bei 126 Patienten (72%) mehrere Etagen (91 zwei Etagen, 35 drei Etagen).

Bei den Patienten mit Einetagenerkrankung zeigte sich bei 12 Patienten ein Aortoiliakaler Typ (25%), bei 11 Patienten (23%) ein Oberschenkeltyp und bei 25 Patienten (52%) ein Unterschenkeltyp.

In der Literatur wird ein Unterschenkelbefall seltener beschrieben (Aortoiliacal 30%, Oberschenkeltyp 40%, Unterschenkeltyp 30%) [94].

Die relative Häufung der Stenosen im Unterschenkel könnte durch eine bekannte Limitation der MRA erklärt werden. Stenosen kaliberschwacher Gefäße werden im Vergleich mit einer konventionellen Gefäßdarstellung oftmals überschätzt [95].

Bei 21 Patienten (10%) fanden wir Stenosen der A. Subclavia. Bei den Ganzkörper MR-Angiographien von Ruehm und Goyen waren lediglich 2 % der Patienten betroffen [96].

Nierenarterienstenosen sind bei Patienten mit systemischer Arteriosklerose häufig. In der Literatur wird bei pAVK Patienten eine klinisch relevante Mitbeteiligung der Nierenarterien zwischen 9 und 13 % beschrieben [65, 97].

Bei unseren Patienten fand sich eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose bei 39 Patienten (21%).

Auf die Ergebnisse der ZNS-MRA wird nachfolgend eingegangen.

### MRT des ZNS

MR-Untersuchungen des ZNS sind in weiten Bereichen als Standardmethode etabliert und bieten je nach Protokoll verschiedenste Möglichkeiten für unterschiedliche Fragestellungen [98]. Bei unseren Patienten stand vor allem die zerebrovaskuläre Bildgebung zur Erkennung von Stenosen und Verschlüssen und Bildgebung zur Beurteilung des Gehirnparenchyms, im Hinblick auf abgelaufene Infarkte und Mikroangiopathien, im Vordergrund.

### MRA des ZNS

MR-Angiographien des ZNS haben durch technische Fortschritte an Genauigkeit und Aussagefähigkeit gewonnen und werden durch ihre Vorteile im Vergleich zu konventionellen Verfahren immer häufiger im klinischen Alltag eingesetzt [69].

Oftmals gehen periphere arteriosklerotische Gefäßveränderungen zusammen mit einer Beeinträchtigung des zerebrovaskulären Stromgebiets einher. Bei Patienten mit pAVK wird eine zerebrale Gefäßbeteiligung, je nach Studie, zwischen 36 und 60 % beobachtet [44, 99].

In unseren Untersuchungen kommen wir zu ähnlichen hohen Mitbeteiligungen im zerebralen Stromgebiet.

Insgesamt zeigte sich bei 41/185 Patienten (22%) eine klinisch relevante Stenose der A. carotis. Bei 63/185 Patienten (34%) fand sich eine Beeinträchtigung der A. vertebralis. Intrazerebral wurde bei insgesamt 34

Patienten (18%) eine hämodynamisch relevante Gefäßstenose oder ein Gefäßverschluss ersichtlich.

Zusammenfassend fanden wir bei 100/185 Patienten (54%) mindestens ein betroffenes Gefäß im zerebralen Stromgebiet.

#### Prävalenz mikroangiopathischer Veränderungen

Mikroangiopathische Veränderungen der weißen Substanz können sicher mit Kernspinuntersuchungen nachgewiesen werden [100].

Bisher gibt es wenig epidemiologische Daten über die Prävalenz solcher Veränderungen in der Bevölkerung. Eine Studie konnte bei 285 Autopsien bei 14 % der Untersuchungen mikrovaskuläre Läsionen nachweisen [101].

Im Patientenkollektiv wurden bei 81 von 185 Patienten (44%) mikroangiopathische Veränderungen gefunden. Die erhöhte Prävalenz dieser Veränderungen ließe sich mit dem in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer systemischen Arteriosklerose und dem Entstehen von Mikroangiopathien erklären [102, 103]. Score 1 und 2, die ein Maß für die systemische Arteriosklerose darstellen, zeigten jedoch keinen Vorhersagewert für diese Gehirnveränderungen.

Allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen von Arteriosklerose wie Alter, Übergewicht, Bluthochdruck oder Rauchen weisen einen starken Zusammenhang mit dem Vorhandensein und Ausprägungsgrad der zerebralen Veränderungen auf [104, 105].

In unseren Untersuchungen waren bei Patienten mit Mikroangiopathien die Risikofaktoren Hypertonie (89% vs. 77%,  $p=0,029$ ), Adipositas (27% vs. 17%,  $p=0,045$ ) und Alter (67,6 vs. 64,8 Jahre,  $p=0,054$ ) deutlich erhöht. Bei den Risikofaktoren Rauchen und Diabetes war kein signifikanter Unterschied zu beobachten.

---

### Zerebrale Insulte

Mit MRT-Untersuchungen können zerebrale Infarkte sicher erkannt werden [106].

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung beträgt die Inzidenz zerebraler Infarkte, je nach Studie, zwischen 240 und 600 pro 100000 Einwohner und liegt damit höher als die Inzidenz von KHK oder pAVK [107].

Stattgehabte zerebrale Infarkte konnten bei 42/185 Patienten (21,5%) nachgewiesen werden. Bei 16/185 Patienten waren die Infarkte ausgedehnt.

Als gewisser Risikofaktor für das Entstehen eines Infarkts gelten Veränderungen der hirnzuführenden Gefäße, die oftmals mit infarkttypischen Veränderungen einher gehen [108].

In unseren Untersuchungen gingen detektierte ausgedehnte Infarkte oftmals mit intrakraniellen Stenosen ( $p < 0,001$ ) oder einer Stenose der Carotiden einher ( $p = 0,0009$ ).

Die Risikofaktoren Alter, Hypertonie, Diabetes, Nikotin, Adipositas und Hypercholesterinämie waren bei der Gruppe mit detektierten Infarkten im Vergleich zur Gruppe ohne Infarkte nicht signifikant erhöht.

Bei Patienten mit ausgedehntem Infarktgeschehen waren Score1 ( $p = 0,0014$ ) und Score 2 ( $p = 0,0018$ ) signifikant erhöht.

Subklinisch verlaufende Infarkte sind in der Gesamtbevölkerung häufig. In der Literatur werden je nach untersuchter Altersstufe bis zu 26 % angegeben [109].

Bei unseren Patienten verliefen 15 der 42 Infarkte (36%) klinisch unbemerkt. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation fand sich demnach bei 8 % der Patienten ein subklinisch verlaufener Infarkt.

---

### Herz bildgebung

Bei pAVK-Patienten ergibt sich je nach Untersuchungsmethode und Studie eine breite Komorbidität für koronararterielle Mitbeteiligung. Bei alleiniger klinischer Befragung mit EKG-Auswertung betrug die Komorbidität 19-47%, bei Studien, die Belastungs-EKGs einbezogen 62-63%. Die höchste Komorbidität wiesen Studien mit Koronarangiographie nach (90%) [13].

Arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien sind ein entscheidender Beitrag zum erhöhten Risiko für Myokardinfarkte bei pAVK-Patienten. Je nach Studie tragen diese Patienten eine Erhöhung des relativen Risikos für nichtfatale Myokardinfarkte um den Faktor von 1,2 bis 1,4 und für fatale Myokardinfarkte eine Risikoerhöhung von 1,9 bis 6,6 [13].

Die hohe kardiale Komorbidität konnten wir in unseren Untersuchungen ebenfalls nachweisen.

### Prävalenz der Myokardinfarkte

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine hohe Prävalenz an stattgehabten Myokardinfarkten. Bei 81/185 Patienten (43%) ließ sich ein infarkttypisches Delayed Enhancement nachweisen. Dabei war bei 37 dieser Patienten (49%) der Infarkt bei Einschluss in die Studie nicht bekannt und damit als klinisch okkulte Infarkte aufgetreten.

Die Untersuchungsergebnisse decken sich mit weiteren Studien, nach denen klinisch unerkannte Infarkte häufig nachgewiesen werden. Die Prävalenz unerkannt verlaufener Myokardinfarkte, die durch Routine EKGs entdeckt wurden, beträgt demnach 21-68% [110].

Nach Sheifer et al. [77] begünstigen mehrere Faktoren das Entstehen klinisch inapparenter Herzinfarkte. Unter anderem werden Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung und Weiterleitung bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus angenommen. Bei unserem Patientenkollektiv fanden sich tendenziell mehr Patienten mit Diabetes und unerkanntem Myokardinfarkt im Vergleich zur Gruppe mit bekannten Infarkten (43% versus 33%). Bei Vorliegen von arterieller Hypertonie waren die Unterschiede dezenter (86% versus 83%). In der oben beschriebenen Studie wurde zudem festgestellt, dass Frauen ein

---

größeres Risiko für inapparent verlaufende Infarkte tragen. Es wird angenommen, dass KHK allgemein eine eher Männer betreffende Krankheit sei und deshalb Frauen zurückhaltender diagnostiziert würden. Bei unseren Patienten mit Infarktzeichen konnte man diese Tendenz ebenfalls feststellen. Hier waren bei den bekannten Infarkten 12 % der Patienten weiblich, bei den unbekanntem 32% weiblich.

### Herzfunktion

Wandbewegungsstörungen im Sinne von Hypo-, Dys- oder Akinesien wurden bei 102/185 Patienten (55%) gefunden. Erwartungsgemäß gehäuft in der Gruppe mit Infarkten im Vergleich zu Patienten ohne DE ( $p < 0,001$ ).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

### Komorbidity

In der repräsentativen „Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events“ (CAPRIE) Studie [74] wurde an 19185 Patienten die Komorbidity bei arteriosklerotischen Veränderungen aufgezeigt. Dabei hatten 46,1% der pAVK Patienten eine koronare oder eine zerebrovaskuläre Beteiligung und bei 8,6% der Patienten zeigte sich eine Beeinträchtigung in allen drei Stromgebieten.

In unseren Untersuchungen wurde eine entsprechende arteriosklerotische Mitbeteiligung in den untersuchten Gefäßbetten deutlich.

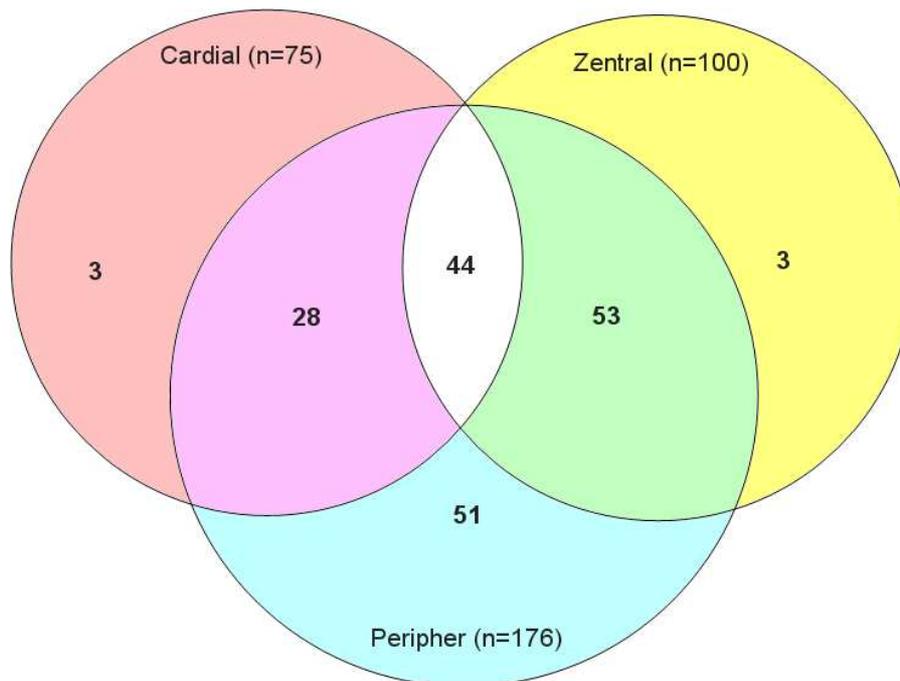
Zusammenfassend fanden wir bei 100/185 Patienten (54%) mindestens ein betroffenes Gefäß im zerebralen Stromgebiet.

Als Nachweis einer kardiale Mitbeteiligung werteten wir ein positives DE. Bei 75/185 Patienten (41%) konnte ein DE im Sinne eines abgelaufenen Myokardinfarktes nachgewiesen werden.

176 Patienten wiesen mindestens eine Stenose im peripheren arteriellen System distal der Iliacalachse auf.

44/185 Patienten (24%) wiesen eine Beeinträchtigung in allen drei Stromgebieten auf.

In Abbildung 32 wird anhand einer Schnittmengenabbildung die kardiale und zentralarterielle Komorbidität der untersuchten Patienten veranschaulicht. Es wurde als Mitbeteiligung des peripheren bzw. zentralen Stromgebiets jeweils eine hämodynamisch relevante Gefäßstenose oder Gefäßverschluss gewertet.



**Abbildung 32. Schnittmengendiagramm. Gegeben ist die Anzahl der Patienten, bei denen jeweils mindestens eine hämodynamisch relevante Stenose im zerebralen bzw. peripheren Gefäßsystem gefunden wurde. Die Cardiale Beteiligung wurde durch ein Delayed Enhancement nachgewiesen. Einzeln aufgetragen sind die jeweiligen Schnittmengen.**

---

## Follow-up

Im weiteren klinischen Verlauf tragen pAVK Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Angesichts der zerebralen und kardialen Komorbidität steht bei der pAVK nicht die Gefahr des Extremitätenverlusts durch Amputation mit einem Fünfjahresrisiko von etwa 2 % im Vordergrund [111], sondern die zerebrovaskulären und kardiovaskulären Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall [12, 13, 112, 113]. Diese führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität in diesem Patientenkollektiv.

Als repräsentativ zu betrachten ist ein systematisches Review über elf Studien mit insgesamt 44590 Patienten von Heald et al. [51]. Es wird eine Risikoerhöhung bei pAVK Patienten für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Mortalität um den Faktor 3,34 aufgezeigt. Für das Entstehen einer koronaren Herzerkrankungen beträgt die Risikoerhöhung das 2,13-fache und für Schlaganfälle das 1,86-fache.

Criqui et al. [12] zeigten in einer 10-Jahres Follow-up Studie bei Patienten mit pAVK und einer Vergleichsgruppe, dass pAVK Patienten insgesamt ein 3,1-fach höheres Mortalitätsrisiko aufweisen. Das Risiko für eine kardiovaskuläre Todesursache sei um das 5,9-fache erhöht, für eine koronare Herzkrankheit als Todesursache sogar um das 6,9-fache.

Weitere zusammenfassende Studien von Golomb et al. [13] oder Smith et al. [112] zeigten weniger drastische, wenn aber auch signifikant erhöhte Risikowerte für kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Todesursachen auf.

Smith et al. kommen zu dem Ergebnis, dass symptomatische und asymptomatische pAVK Patienten ein vergleichbares Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität aufweisen. Die Fünfjahresmortalität wird hier mit bis zu 30% angegeben, die Zehnjahresmortalität mit 50% und die 15-jahresmortalität mit bis zu 75% [113].

Wie die Fünfjahresmortalität zeigt, tragen betroffene Patienten ein überaus hohes Risiko. Nach diesen Studien ist die Prognose vergleichbar mit einem Kolonkarzinom im UICC-Stadium III (Dukes C).

Bei dieser ernsten Prognose rückt die Risikostratifizierung für einzelne Patienten deutlich in den Vordergrund. Es ist notwendig Hochrisikopatienten früh zu identifizieren, um rechtzeitig Therapie- und Präventionsmaßnahmen einleiten zu können.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in unserem Patientenkollektiv wieder. Ein akutes Koronarsyndrom erlitten 19 Patienten (10%), 5 Ereignisse davon waren letal. Von einem zerebrovaskulären Ereignis waren 8 Patienten (4%) betroffen, mit letalem Ausgang bei 3 Patienten. 6 Patienten wurden auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert.

Im Follow-up Zeitraum von zwei Jahren zeigte sich eine Mortalität von 8%. Insgesamt waren 10/14 Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse bedingt.

### Indices

Für die weitere Prognose der Patienten am aussagekräftigsten waren bei unseren Untersuchungen die beiden berechneten Gefäßscores, Score 1 ( $p=0,027$ ) und Score 2 ( $p=0,0001$ ). Die Gefäßscores geben eine Aussage über die Summe der Gefäßläsionen. Je mehr einzelne Stenosen ein Patient aufwies, desto schlechter war seine Prognose. Diese Feststellung wird durch die Leitlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft unterstützt, die betont, dass der Ausprägungsgrad der pAVK ein Marker für die systemische Komponente der Arteriosklerose ist und somit maßgeblicher zu Prognose und Lebenserwartung beiträgt als der lokale Prozess in den Extremitätengefäßen [89].

---

### Intrazerebrale Veränderungen

Patienten mit intrazerebraler Gefäßstenose haben ein erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf einen Schlaganfall im zuführenden Gebiet der Arterie zu bekommen [114]. Das Schlaganfallrisiko ist bei symptomatischen Stenosen deutlich erhöht [115]. Nach abgelaufenem zerebralem Infarkt, ist das Risiko der Patienten einen weiteren Infarkt zu erleiden deutlich erhöht. Nach drei Monaten erleiden bis zu 30 % der Patienten ein weiteres Ereignis [107].

Bei den untersuchten Patienten ließ sich Ähnliches beobachten. Einen Schlaganfall erlitten im Nachuntersuchungszeitraum insgesamt 8 Patienten. Bei 4 von 8 Patienten wurde in der MRT-Untersuchung ein abgelaufener zerebraler Infarkt festgestellt. Patienten in der Vergleichsgruppe, die keinen Schlaganfall im Nachuntersuchungszeitraum erlitten hatten, war bei 38/184 (21%) ein zerebraler Infarkt festgestellt worden.

Intrakranielle Gefäßstenosen wiesen 5/8 (63 %) der Patienten auf, im Gegensatz zu 51 % in der Vergleichsgruppe ohne Infarkte im Nachuntersuchungszeitraum.

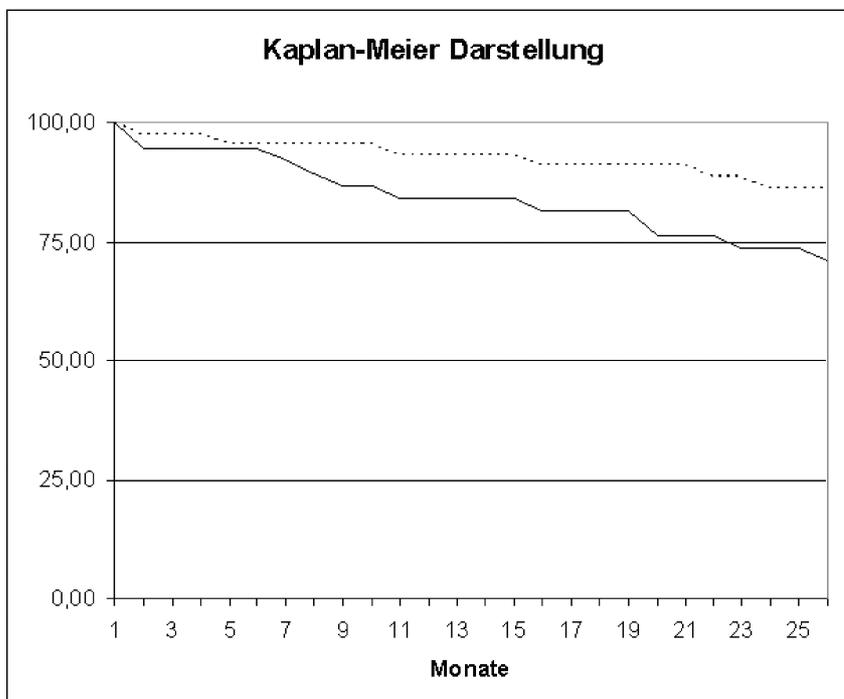
In der Literatur wird berichtet, dass das Vorhandensein von Mikroangiopathien allgemein mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall einhergeht [116].

In unseren Untersuchungen stellte das alleinige Vorhandensein von Mikroangiopathien einen signifikanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar ( $p=0,0165$ ). Zudem war das Risiko von Patienten mit vorhandenem zerebralem Infarkt ( $p=0,0129$ ) sowie bei Patienten mit Carotis-Stenose ( $p=0,0285$ ) deutlich erhöht.

### Delayed Enhancement

Stattgehabte Myokardinfarkte sind von großer prognostischer Relevanz. Kwong et al. zeigten in einem 16-Monats-Follow-up auf, dass Patienten mit vorhandenem DE ein erhöhtes kardiales Risiko im Verlauf aufweisen [117]. Klinisch okkult verlaufene Infarkte gehen hierbei mit einem erhöhten Risiko, verglichen mit klinisch auffälligen Infarkten, einher.

In unseren Untersuchungen konnten wir Entsprechendes beobachten. 27% der Patienten mit DE erlitten im Beobachtungszeitraum ein kardiovaskuläres Ereignis. Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe der Patienten ohne DE, bei denen nur 18% betroffen waren (Abbildung 33).



**Abbildung 33. Eventfreies Überleben, Darstellung bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis (Tod, akutes ischämisches Ereignis, Herzinsuffizienz). Vergleich Patienten mit und ohne DE (gestrichelte Linie)**

40% der Patienten mit okkult verlaufenen Infarkten erlitten im Follow-up Zeitraum mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis. Im Gegensatz dazu waren nur 17% der Patienten betroffen, bei denen der Infarkt klinisch auffällig wurde und 11% der Patienten ohne DE. Diese Ergebnisse wurden bereits 2008 von unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht [118].

---

### Risikostratifizierung

Bei der oben besprochenen, ernsten Prognose rückt die Risikostratifizierung für einzelne Patienten deutlich in den Vordergrund. Es ist notwendig Hochrisikopatienten früh zu identifizieren, um rechtzeitig Therapie- und Präventionsmaßnahmen einleiten zu können. Präventionsmaßnahmen in diesem Sinne wären Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen oder Adipositas, Therapie von Bluthochdruck, Medikation mit Aggregationshemmern und Lipidsenkern, Einstellung von Diabetes etc. [119].

Eine Risikostratifizierung im Sinne eines „arteriosklerotischen Stagings“ kann z.B. anhand von Ganzkörperuntersuchungen wie der Ganzkörper-MRA erfolgen.

### Zukünftige Optionen

Mit der Einführung von paralleler Bildgebungstechnik und neuen Sequenzen wurde in den letzten Jahren die Qualität und Messzeit von MRA-Untersuchungen zunehmend gesteigert.

Seitdem 3 Tesla MR Geräte zunehmend verfügbar sind und im klinischen Alltag Verwendung finden, gibt es erfolgreiche Ansätze Ganzkörper MRA-Untersuchungen mit diesen Geräten durchzuführen [120].

Bei stärkerem Magnetfeld ergibt sich ein günstigeres Verhältnis von Signalstärke zu Rauschen (signal to noise ratio, SNR). Dieses kann ausgenutzt werden, um die Sequenzzeit zu verringern, eine höhere Bildqualität und örtliche Auflösung zu erzielen oder letztendlich die erforderliche Kontrastmittelmenge zu reduzieren [121].

Weitere Ansätze zur Verbesserung der Bildqualität und Verringerung der Untersuchungszeit liegen in der Anwendung neuartiger Kontrastmittel wie Gadofosveset (Vasovist, Bayer Schering). Diese Kontrastmittel verbleiben über einen längeren Zeitraum im Blutkreislauf und werden langsamer eliminiert. Dadurch erweitern sie das Untersuchungsfenster auf 30 min. Allerdings auch mit der Einschränkung von venöser Überlagerung [122, 123].

Erste GKA-Vergleichsuntersuchungen gegenüber den herkömmlichen Kontrastmitteln sind vielversprechend [124].

## 5. Zusammenfassung

Arteriosklerose manifestiert sich als systemische Erkrankung. Patienten mit peripheren arteriosklerotischen Gefäßläsionen tragen ein hohes Risiko für eine zerebro- und kardiovaskuläre Komorbidität.

Bei Bestehen weitreichender Läsionen tragen Patienten eine immense Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse und stellen somit ein Kollektiv von Hochrisikopatienten dar.

Die Studie untersucht bei vaskulären Risikopatienten den Zusammenhang zwischen vorliegendem Schweregrad der Arteriosklerose und dem weiteren Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von zwei Jahre.

Es wurde bei 195 Patienten ( $66,1 \pm 10$  Jahre, 147 männlich) eine Ganzkörper-MRA an einem 1,5 T Magnetom durchgeführt.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), (n=168) sowie Patienten mit bekanntem Bauchortenaneurysma (n=27).

Es wurden dreidimensionale MR-Angiographie Datensätze erstellt und funktionelle Herzaufnahmen mit Delayed Enhancement Bildgebung durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Bildgebung des Gehirnparenchyms („Fluid Attenuated Inversion Recovery“ Sequenz) und eine „Time of flight“ MR-Angiographie der intrakraniellen Gefäße.

Es wurde für jeden Patienten der Framingham-Risk-Index sowie zwei Risikoindices (Score 1, unter Berücksichtigung aller Gefäßwandveränderungen der 42 arteriellen Gefäße, Score 2 nur unter Berücksichtigung der hämodynamisch relevanten Läsionen, definiert als Stenosen über 70% Lumeneinengung) aus den Untersuchungsdaten der GKMRA errechnet.

Nach durchschnittlich 24 Monaten ( $\pm 4,21$  Monate) wurde ein Follow-up bezüglich vaskulären Ereignissen in der Krankengeschichte durchgeführt (Tod, zerebrovaskuläre, kardiale oder Ereignisse im peripheren Gefäßsystem).

---

Das eventfreie Überleben wurde anhand eines Survival Plots dargestellt und es wurde eine Korrelation zu den einzelnen Risikofaktoren und den Scores durchgeführt.

Insgesamt wurden bei 195 Patienten 7950 Gefäßsegmente ausgewertet. Nicht hämodynamisch relevante Stenosen zeigten sich bei 2117 von 7950 Gefäßsegmenten, hämodynamisch relevante Stenosen bei 594 Segmenten, Gefäßverschlüsse bei 603 Segmenten.

Zerebrale mikroangiopathische Gewebsveränderungen fanden sich bei 103 Patienten, stattgehabte zerebrale Infarkte konnten bei 42 Patienten nachgewiesen werden.

Hypo-, dys- oder akinetische Myokardareale fanden sich bei 88 Patienten. Eine Kontrastmittelanreicherung im Delayed enhancement zeigte sich bei insgesamt 81 Patienten.

86/195 Patienten erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis im Follow-up Zeitraum (u.a. Tod n=14, Akutes Koronarsyndrom n=19, dekompensierte Herzinsuffizienz n=6, zerebraler Insult n=8).

Als signifikante Einflussgrößen auf die ereignisfreie Zeit stellten sich heraus:

Score 2 ( $p=0,0001$ ), Framingham-Index ( $p=0,0113$ ), stattgehabter zerebraler Infarkt bei der Untersuchung ( $p=0,0129$ ), Mikroangiopathien ( $p=0,0165$ ), Score 2 ( $p=0,040$ ) und eine vorhandene Carotisstenose ( $p=0,0285$ ).

Die Ganzkörper-MRT bietet die Möglichkeit Risikopatienten früh zu erkennen. Zur Risikostratifizierung von Patienten eignen sich sowohl die Erkennung von Mikroangiopathien, von abgelaufenen zerebralen oder kardialen Infarkten, als auch der Ganzkörpergefäßstatus. Der Ganzkörperstatus besitzt hierbei die größte prognostische Relevanz.

Auf Grund der prognostischen Bedeutsamkeit der zerebralen und kardialen Befunde und dem vergleichbar geringen Zeitaufwand der Untersuchungsprotokolle, erscheint es sinnvoll – zusätzlich zur reinen Ganzkörperangiographie - Protokolle für Herzfunktion, Delayed Enhancement und zur Parenchymbeurteilung des Gehirns mit einzubeziehen.

Somit können in einer einzigen Untersuchung alle gefährdeten Organbezirke mit abgedeckt werden. Klinisch relevante Zusatzbefunde werden häufig gefunden.

Technisch und praktisch ist die Gesamtuntersuchung in einem vertretbaren Zeitaufwand durchführbar und wird von den Patienten gut toleriert.

---

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
2. Sans, S., H. Kesteloot, and D. Kromhout, *The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe*. Eur Heart J, 1997. **18**(8): p. 1231-48.
3. Braunwald, E., *Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities*. N Engl J Med, 1997. **337**(19): p. 1360-9.
4. Breslow, J.L., *Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases*. Nat Med, 1997. **3**(6): p. 600-1.
5. Reddy, K.S. and S. Yusuf, *Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries*. Circulation, 1998. **97**(6): p. 596-601.
6. *NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book*. National Heart Lung and Blood institute, 2007.
7. Mathers, C.D. and D. Loncar, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med, 2006. **3**(11): p. e442.
8. Kramer, H., S.O. Schoenberg, K. Nikolaou, A. Huber, A. Struwe, E. Winnik, B.J. Wintersperger, O. Dietrich, B. Kiefer, and M.F. Reiser, *Cardiovascular screening with parallel imaging techniques and a whole-body MR imager*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 300-10.
9. Fuster, V. and P.R. Moreno, *Atherothrombosis as a systemic, often silent, disease*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005. **2**(9): p. 431.
10. Hirsch, A.T., M.H. Criqui, D. Treat-Jacobson, J.G. Regensteiner, M.A. Creager, J.W. Olin, S.H. Krook, D.B. Hunninghake, A.J. Comerota, M.E. Walsh, M.M. McDermott, and W.R. Hiatt, *Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care*. Jama, 2001. **286**(11): p. 1317-24.
11. Vernino, S., R.D. Brown, Jr., J.J. Sejvar, J.D. Sicks, G.W. Petty, and W.M. O'Fallon, *Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study*. Stroke, 2003. **34**(8): p. 1828-32.
12. Criqui, M.H., R.D. Langer, A. Fronek, H.S. Feigelson, M.R. Klauber, T.J. McCann, and D. Browner, *Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease*. N Engl J Med, 1992. **326**(6): p. 381-6.
13. Golomb, B.A., T.T. Dang, and M.H. Criqui, *Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications*. Circulation, 2006. **114**(7): p. 688-99.
14. Pasternak, R.C., M.H. Criqui, E.J. Benjamin, F.G. Fowkes, E.M. Isselbacher, P.A. McCullough, P.A. Wolf, and Z.J. Zheng, *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology*. Circulation, 2004. **109**(21): p. 2605-12.
15. Uzu, T., M. Takeji, N. Yamada, T. Fujii, A. Yamauchi, S. Takishita, and G. Kimura, *Prevalence and outcome of renal artery stenosis in atherosclerotic patients with renal dysfunction*. Hypertens Res, 2002. **25**(4): p. 537-42.
16. Brevetti, G., F. Piscione, A. Silvestro, G. Galasso, A. Di Donato, G. Oliva, F. Scopacasa, and M. Chiariello, *Increased inflammatory status and*

- higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis.* Thromb Haemost, 2003. **89**(6): p. 1058-63.
17. Brevetti, G., V. Schiano, G. Sirico, G. Giugliano, E. Laurenzano, and M. Chiariello, *Metabolic syndrome in peripheral arterial disease: relationship with severity of peripheral circulatory insufficiency, inflammatory status, and cardiovascular comorbidity.* J Vasc Surg, 2006. **44**(1): p. 101-7; discussion 107.
  18. Leiner, T., S. Gerretsen, R. Botnar, E. Lutgens, V. Cappendijk, E. Kooi, and J. van Engelshoven, *Magnetic resonance imaging of atherosclerosis.* Eur Radiol, 2005. **15**(6): p. 1087-99.
  19. Napoli, C., F.P. D'Armiento, F.P. Mancini, A. Postiglione, J.L. Witztum, G. Palumbo, and W. Palinski, *Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions.* J Clin Invest, 1997. **100**(11): p. 2680-90.
  20. Sary, H.C., *Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(5): p. 1177-8.
  21. Sary, H.C., A.B. Chandler, R.E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M.E. Rosenfeld, C.J. Schwartz, W.D. Wagner, and R.W. Wissler, *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. **15**(9): p. 1512-31.
  22. Steinberg, D., *Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance.* J Biol Chem, 1997. **272**(34): p. 20963-6.
  23. Skalen, K., M. Gustafsson, E.K. Rydberg, L.M. Hulten, O. Wiklund, T.L. Innerarity, and J. Boren, *Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis.* Nature, 2002. **417**(6890): p. 750-4.
  24. Leitinger, N., *Oxidized phospholipids as triggers of inflammation in atherosclerosis.* Mol Nutr Food Res, 2005. **49**(11): p. 1063-71.
  25. Cybulsky, M.I., K. Iiyama, H. Li, S. Zhu, M. Chen, M. Iiyama, V. Davis, J.C. Gutierrez-Ramos, P.W. Connelly, and D.S. Milstone, *A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis.* J Clin Invest, 2001. **107**(10): p. 1255-62.
  26. Li, H., M.I. Cybulsky, M.A. Gimbrone, Jr., and P. Libby, *An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium.* Arterioscler Thromb, 1993. **13**(2): p. 197-204.
  27. Lusis, A.J., *Atherosclerosis.* Nature, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
  28. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.* N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
  29. Virmani, R., F.D. Kolodgie, A.P. Burke, A. Farb, and S.M. Schwartz, *Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(5): p. 1262-75.

30. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
31. Kovanen, P.T., M. Kaartinen, and T. Paavonen, *Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1084-8.
32. van der Wal, A.C., A.E. Becker, C.M. van der Loos, and P.K. Das, *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology*. Circulation, 1994. **89**(1): p. 36-44.
33. Mach, F., U. Schonbeck, J.Y. Bonnefoy, J.S. Pober, and P. Libby, *Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor*. Circulation, 1997. **96**(2): p. 396-9.
34. Bendick, P.J., J.L. Glover, T.W. Kuebler, and R.S. Dilley, *Progression of atherosclerosis in diabetics*. Surgery, 1983. **93**(6): p. 834-8.
35. Fowkes, F.G., E. Housley, R.A. Riemersma, C.C. Macintyre, E.H. Cawood, R.J. Prescott, and C.V. Ruckley, *Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study*. Am J Epidemiol, 1992. **135**(4): p. 331-40.
36. Assmann, G., P. Cullen, F. Jossa, B. Lewis, and M. Mancini, *Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(8): p. 1819-24.
37. He, J., S. Vupputuri, K. Allen, M.R. Prerost, J. Hughes, and P.K. Whelton, *Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies*. N Engl J Med, 1999. **340**(12): p. 920-6.
38. Bazzano, L.A., J. He, P. Muntner, S. Vupputuri, and P.K. Whelton, *Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States*. Ann Intern Med, 2003. **138**(11): p. 891-7.
39. Lahoz, C. and J.M. Mostaza, *Atherosclerosis as a systemic disease*. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(2): p. 184-95.
40. Groechenig, E., *Peripheral Arterial Occlusive Disease - an Interdisciplinary Approach*. Journal für Kardiologie, 2003. **10**(4): p. 139-141.
41. Matsubara, H., *Clinical pathology and treatment of renin-angiotensin system 3. Atherosclerosis and the renin-angiotensin system*. Intern Med, 2007. **46**(16): p. 1299-301.
42. Castelli, W.P., R.J. Garrison, P.W. Wilson, R.D. Abbott, S. Kalousdian, and W.B. Kannel, *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study*. Jama, 1986. **256**(20): p. 2835-8.
43. Baigent, C., A. Keech, P.M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, C. Pollicino, A. Kirby, T. Sourjina, R. Peto, R. Collins, and R. Simes, *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of*

- data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
44. Poredos, P. and B. Jug, *The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients.* Angiology, 2007. **58**(3): p. 309-15.
  45. Aboyans, V., P. Lacroix, and M.H. Criqui, *Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences.* Prog Cardiovasc Dis, 2007. **50**(2): p. 112-25.
  46. Ouriel, K., *Peripheral arterial disease.* Lancet, 2001. **358**(9289): p. 1257-64.
  47. Criqui, M.H., J.O. Denenberg, C.E. Bird, A. Fronek, M.R. Klauber, and R.D. Langer, *The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing.* Vasc Med, 1996. **1**(1): p. 65-71.
  48. Criqui, M.H., A. Fronek, M.R. Klauber, E. Barrett-Connor, and S. Gabriel, *The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population.* Circulation, 1985. **71**(3): p. 516-22.
  49. Sprynger, M., C. Fassotte, and R. Verhaeghe, *The ankle-brachial pressure index and a standardized questionnaire are easy and useful tools to detect peripheral arterial disease in non-claudicating patients at high risk.* Int Angiol, 2007. **26**(3): p. 239-44.
  50. Stein, R., I. Hriljac, J.L. Halperin, S.M. Gustavson, V. Teodorescu, and J.W. Olin, *Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease.* Vasc Med, 2006. **11**(1): p. 29-33.
  51. Heald, C.L., F.G. Fowkes, G.D. Murray, and J.F. Price, *Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review.* Atherosclerosis, 2006. **189**(1): p. 61-9.
  52. Gates, J. and G.G. Hartnell, *Optimized diagnostic angiography in high-risk patients with severe peripheral vascular disease.* Radiographics, 2000. **20**(1): p. 121-33.
  53. Collins, R., G. Cranny, J. Burch, R. Aguiar-Ibanez, D. Craig, K. Wright, E. Berry, M. Gough, J. Kleijnen, and M. Westwood, *A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease.* Health Technol Assess, 2007. **11**(20): p. iii-iv, xi-xiii, 1-184.
  54. Viles-Gonzalez, J.F., V. Fuster, and J.J. Badimon, *Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences.* Eur Heart J, 2004. **25**(14): p. 1197-207.
  55. Collins, R., J. Burch, G. Cranny, R. Aguiar-Ibanez, D. Craig, K. Wright, E. Berry, M. Gough, J. Kleijnen, and M. Westwood, *Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review.* Bmj, 2007. **334**(7606): p. 1257.

- 
56. Fleischmann, D., R.L. Hallett, and G.D. Rubin, *CT angiography of peripheral arterial disease*. *J Vasc Interv Radiol*, 2006. **17**(1): p. 3-26.
  57. Leibecke, T., C. Kagel, A. Lubienski, S.O. Peters, T. Jungbluth, and T. Helmberger, *[CTA and MRA in peripheral arterial disease--is DSA out?]*. *Radiologe*, 2006. **46**(11): p. 941-7.
  58. Willmann, J.K., B. Baumert, T. Schertler, S. Wildermuth, T. Pfammatter, F.R. Verdun, B. Seifert, B. Marincek, and T. Boehm, *Aortoiliac and lower extremity arteries assessed with 16-detector row CT angiography: prospective comparison with digital subtraction angiography*. *Radiology*, 2005. **236**(3): p. 1083-93.
  59. Prince, M.R., *Gadolinium-enhanced MR aortography*. *Radiology*, 1994. **191**(1): p. 155-64.
  60. Ruehm, S.G., M. Goyen, J. Barkhausen, K. Kroger, S. Bosk, M.E. Ladd, and J.F. Debatin, *Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis*. *Lancet*, 2001. **357**(9262): p. 1086-91.
  61. Herborn, C.U., M. Goyen, H.H. Quick, S. Bosk, S. Massing, K. Kroeger, D. Stoesser, S.G. Ruehm, and J.F. Debatin, *Whole-body 3D MR angiography of patients with peripheral arterial occlusive disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. **182**(6): p. 1427-34.
  62. Fenchel, M., D. Jost, U. Kramer, N. Stauder, C. Bretschneider, B. Klumpp, A. Scheule, T. Nagele, C.D. Claussen, and S. Miller, *[Cardiovascular whole-body MR imaging in patients with symptomatic peripheral arterial occlusive disease]*. *Rofo*, 2006. **178**(5): p. 491-9.
  63. Prince, M.R. and J.F. Meaney, *Expanding role of MR angiography in clinical practice*. *Eur Radiol*, 2006. **16 Suppl 2**: p. B3-8.
  64. Broome, D.R., M.S. Girguis, P.W. Baron, A.C. Cottrell, I. Kjellin, and G.A. Kirk, *Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. **188**(2): p. 586-92.
  65. Goyen, M., C.U. Herborn, K. Kroger, T.C. Lauenstein, J.F. Debatin, and S.G. Ruehm, *Detection of atherosclerosis: systemic imaging for systemic disease with whole-body three-dimensional MR angiography--initial experience*. *Radiology*, 2003. **227**(1): p. 277-82.
  66. Goyen, M., C.U. Herborn, K. Kroger, S.G. Ruehm, and J.F. Debatin, *Total-body 3D magnetic resonance angiography influences the management of patients with peripheral arterial occlusive disease*. *Eur Radiol*, 2006. **16**(3): p. 685-91.
  67. Hori, M., T. Okubo, K. Uozumi, K. Ishigame, H. Kumagai, and T. Araki, *T1-weighted fluid-attenuated inversion recovery at low field strength: a viable alternative for T1-weighted intracranial imaging*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. **24**(4): p. 648-51.
  68. Alexander, J.A., S. Sheppard, P.C. Davis, and P. Salverda, *Adult cerebrovascular disease: role of modified rapid fluid-attenuated inversion-recovery sequences*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996. **17**(8): p. 1507-13.
  69. Ozsarlak, O., J.W. Van Goethem, M. Maes, and P.M. Parizel, *MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications*. *Neuroradiology*, 2004. **46**(12): p. 955-72.

- 
70. Tatli, S., M.J. Lipton, B.D. Davison, R.B. Skorstad, and E.K. Yucel, *From the RSNA refresher courses: MR imaging of aortic and peripheral vascular disease*. Radiographics, 2003. **23 Spec No**: p. S59-78.
71. Niendorf, T. and D.K. Sodickson, *Parallel imaging in cardiovascular MRI: methods and applications*. NMR Biomed, 2006. **19**(3): p. 325-41.
72. Sanz, J. and Z.A. Fayad, *Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease*. Nature, 2008. **451**(7181): p. 953-7.
73. Hendel, R.C., M.R. Patel, C.M. Kramer, M. Poon, R.C. Hendel, J.C. Carr, N.A. Gerstad, L.D. Gillam, J.M. Hodgson, R.J. Kim, C.M. Kramer, J.R. Lesser, E.T. Martin, J.V. Messer, R.F. Redberg, G.D. Rubin, J.S. Rumsfeld, A.J. Taylor, W.G. Weigold, P.K. Woodard, R.G. Brindis, R.C. Hendel, P.S. Douglas, E.D. Peterson, M.J. Wolk, J.M. Allen, and M.R. Patel, *ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(7): p. 1475-97.
74. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. CAPRIE Steering Committee. Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
75. Gelfand, E.V. and C.P. Cannon, *Myocardial infarction: contemporary management strategies*. J Intern Med, 2007. **262**(1): p. 59-77.
76. Sheifer, S.E., B.J. Gersh, N.D. Yanez, 3rd, P.A. Ades, G.L. Burke, and T.A. Manolio, *Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(1): p. 119-26.
77. Sheifer, S.E., T.A. Manolio, and B.J. Gersh, *Unrecognized myocardial infarction*. Ann Intern Med, 2001. **135**(9): p. 801-11.
78. Krombach, G.A., T. Niendorf, R.W. Gunther, and A.H. Mahnken, *Characterization of myocardial viability using MR and CT imaging*. Eur Radiol, 2007. **17**(6): p. 1433-44.
79. Miller, S., O.P. Simonetti, J. Carr, U. Kramer, and J.P. Finn, *MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters*. Radiology, 2002. **223**(1): p. 263-9.
80. Mahnken, A.H., R.W. Gunther, and G.A. Krombach, *[The basics of left ventricular functional analysis with MRI and MSCT]*. Rofo, 2004. **176**(10): p. 1365-79.
81. Inoue, S., Y. Murakami, K. Ochiai, J. Kitamura, Y. Ishibashi, H. Kawamitsu, K. Sugimura, and T. Shimada, *The contributory role of interstitial water in Gd-DTPA-enhanced MRI in myocardial infarction*. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(2): p. 215-9.

- 
82. Mahnken, A.H., R.W. Gunther, and G. Krombach, [*Contrast-enhanced MR and MSCT for the assessment of myocardial viability*]. *Rofo*, 2006. **178**(8): p. 771-80.
83. Hunold, P., K.F. Kreitner, and J. Barkhausen, [*"Dead or Alive?": How and Why Myocardial Viability Imaging by Cardiac MRI Works.*]. *Rofo*, 2007. **179**(10): p. 1016-1024.
84. Hunold, P., K.F. Kreitner, and J. Barkhausen, [*"Dead or alive?": how and why myocardial viability imaging by cardiac MRI works*]. *Rofo*, 2007. **179**(10): p. 1016-24.
85. Hunold, P., K. Brandt-Mainz, L. Freudenberg, F.M. Vogt, T. Neumann, S. Knipp, and J. Barkhausen, [*Evaluation of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging--comparison of the late enhancement technique with positronemission tomography*]. *Rofo*, 2002. **174**(7): p. 867-73.
86. Cerqueira, M.D., N.J. Weissman, V. Dilsizian, A.K. Jacobs, S. Kaul, W.K. Laskey, D.J. Pennell, J.A. Rumberger, T. Ryan, and M.S. Verani, *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. *Circulation*, 2002. **105**(4): p. 539-42.
87. Wilson, P.W., R.B. D'Agostino, D. Levy, A.M. Belanger, H. Silbershatz, and W.B. Kannel, *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
88. Kannel, W.B. and P.A. Wolf, *Peripheral and cerebral atherothrombosis and cardiovascular events in different vascular territories: insights from the Framingham Study*. *Curr Atheroscler Rep*, 2006. **8**(4): p. 317-23.
89. Ärzteschaft., A.d.D., *Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)*. 2004. **3. Auflage**.
90. Hansen, T., J. Wikstrom, L.O. Johansson, L. Lind, and H. Ahlstrom, *The prevalence and quantification of atherosclerosis in an elderly population assessed by whole-body magnetic resonance angiography*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(3): p. 649-54.
91. de Vries, M., R. Ouwendijk, K. Flobbe, P.J. Nelemans, A.G. Kessels, G.W. Schurink, J.A. van der Vliet, P.W. Cuypers, L.E. Duijm, J.M. van Engelshoven, M.G. Hunink, and M.W. de Haan, [*Peripheral artery disease: clinical and cost comparison between duplex ultrasonography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography--a multicenter randomized trial*]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2007. **151**(32): p. 1789-94.
92. Fenchel, M., A.M. Scheule, N.I. Stauder, U. Kramer, K. Tomaschko, T. Nagele, C. Bretschneider, H.P. Schlemmer, C.D. Claussen, and S. Miller, *Atherosclerotic disease: whole-body cardiovascular imaging with MR system with 32 receiver channels and total-body surface coil technology--initial clinical results*. *Radiology*, 2006. **238**(1): p. 280-91.
93. Fenchel, M., M. Requardt, K. Tomaschko, U. Kramer, N.I. Stauder, T. Naegele, H.P. Schlemmer, C.D. Claussen, and S. Miller, *Whole-body MR angiography using a novel 32-receiving-channel MR system with surface*

- coil technology: first clinical experience.* J Magn Reson Imaging, 2005. **21**(5): p. 596-603.
94. Herold, G., *Innere Medizin.* 2004: Verlag Arzt + Information. 671-674.
95. Patel, S.T., J.L. Mills, Sr., G. Tynan-Cuisinier, K.R. Goshima, A. Westerband, and J.D. Hughes, *The limitations of magnetic resonance angiography in the diagnosis of renal artery stenosis: comparative analysis with conventional arteriography.* J Vasc Surg, 2005. **41**(3): p. 462-8.
96. Ruehm, S.G., S.C. Goehde, and M. Goyen, *Whole body MR angiography screening.* Int J Cardiovasc Imaging, 2004. **20**(6): p. 587-91.
97. Ozkan, U., L. Oguzkurt, F. Tercan, and T.Z. Nursal, *The prevalence and clinical predictors of incidental atherosclerotic renal artery stenosis.* Eur J Radiol, 2007.
98. Mikulis, D.J. and T.P. Roberts, *Neuro MR: protocols.* J Magn Reson Imaging, 2007. **26**(4): p. 838-47.
99. Dormandy, J., L. Heeck, and S. Vig, *Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease.* Semin Vasc Surg, 1999. **12**(2): p. 118-22.
100. Mantyla, R., H.J. Aronen, O. Salonen, T. Pohjasvaara, M. Korpelainen, T. Peltonen, C.G. Standertskjold-Nordenstam, M. Kaste, and T. Erkinjuntti, *Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke.* Stroke, 1999. **30**(10): p. 2053-8.
101. White, L., H. Petrovitch, J. Hardman, J. Nelson, D.G. Davis, G.W. Ross, K. Masaki, L. Launer, and W.R. Markesbery, *Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants.* Ann N Y Acad Sci, 2002. **977**: p. 9-23.
102. de Leeuw, F.E., J.C. de Groot, M.L. Bots, J.C. Witteman, M. Oudkerk, A. Hofman, J. van Gijn, and M.M. Breteler, *Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study.* J Neurol, 2000. **247**(4): p. 291-6.
103. de Leeuw, F.E., J.C. De Groot, M. Oudkerk, J.C. Witteman, A. Hofman, J. van Gijn, and M.M. Breteler, *Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly.* Stroke, 2000. **31**(2): p. 425-9.
104. Hund-Georgiadis, M., O. Ballaschke, R. Scheid, D.G. Norris, and D.Y. von Cramon, *Characterization of cerebral microangiopathy using 3 Tesla MRI: correlation with neurological impairment and vascular risk factors.* J Magn Reson Imaging, 2002. **15**(1): p. 1-7.
105. de Leeuw, F.E., J.C. de Groot, E. Achten, M. Oudkerk, L.M. Ramos, R. Heijboer, A. Hofman, J. Jolles, J. van Gijn, and M.M. Breteler, *Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(1): p. 9-14.
106. Coutts, S.B., J.E. Simon, M. Eliasziw, C.H. Sohn, M.D. Hill, P.A. Barber, V. Palumbo, J. Kennedy, J. Roy, A. Gagnon, J.N. Scott, A.M. Buchan, and A.M. Demchuk, *Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging.* Ann Neurol, 2005. **57**(6): p. 848-54.

- 
107. Donnan, G.A., M. Fisher, M. Macleod, and S.M. Davis, *Stroke*. *Lancet*, 2008. **371**(9624): p. 1612-23.
  108. Todua, F.I., D.G. Gachechiladze, and M.V. Akhvlediani, [*The status of carotid arteries and the main vascular risk factors in cerebral infarctions of "anterior circulation"*]. *Angiol Sosud Khir*, 2004. **10**(1): p. 70-6.
  109. Prabhakaran, S., C.B. Wright, M. Yoshita, R. Delapaz, T. Brown, C. DeCarli, and R.L. Sacco, *Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study*. *Neurology*, 2008. **70**(6): p. 425-30.
  110. Aronow, W.S., *Silent MI. Prevalence and prognosis in older patients diagnosed by routine electrocardiograms*. *Geriatrics*, 2003. **58**(1): p. 24-6, 36-8, 40.
  111. Dormandy, J.A. and R.B. Rutherford, *Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. *J Vasc Surg*, 2000. **31**(1 Pt 2): p. S1-S296.
  112. Smith, G.D., M.J. Shipley, and G. Rose, *Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study*. *Circulation*, 1990. **82**(6): p. 1925-31.
  113. Leng, G.C., A.J. Lee, F.G. Fowkes, M. Whiteman, J. Dunbar, E. Housley, and C.V. Ruckley, *Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population*. *Int J Epidemiol*, 1996. **25**(6): p. 1172-81.
  114. Ovbiagele, B., S. Cruz-Flores, M.J. Lynn, and M.I. Chimowitz, *Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis*. *Arch Neurol*, 2008. **65**(6): p. 733-7.
  115. Kasner, S.E., M.I. Chimowitz, M.J. Lynn, H. Howlett-Smith, B.J. Stern, V.S. Hertzberg, M.R. Frankel, S.R. Levine, S. Chaturvedi, C.G. Benesch, C.A. Sila, T.G. Jovin, J.G. Romano, and H.J. Cloft, *Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis*. *Circulation*, 2006. **113**(4): p. 555-63.
  116. Gerdes, V.E., V.I. Kwa, H. ten Cate, D.P. Brandjes, H.R. Buller, and J. Stam, *Cerebral white matter lesions predict both ischemic strokes and myocardial infarctions in patients with established atherosclerotic disease*. *Atherosclerosis*, 2006. **186**(1): p. 166-72.
  117. Kwong, R.Y., A.K. Chan, K.A. Brown, C.W. Chan, H.G. Reynolds, S. Tsang, and R.B. Davis, *Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease*. *Circulation*, 2006. **113**(23): p. 2733-43.
  118. Seeger, A., F. Grimm, M. Fenchel, U. Kramer, J.S. Doring, B. Klumpp, A. Scheule, A.E. May, C.D. Claussen, and S. Miller, [*Cardiac MRI in addition to MR angiography: a longitudinal study in vascular risk patients*]. *Rofo*, 2008. **180**(5): p. 423-9.
  119. Chi, Y.W. and M.R. Jaff, *Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008. **71**(4): p. 475-89.

- 
120. Fenchel, M., K. Nael, A. Seeger, U. Kramer, R. Saleh, and S. Miller, *Whole-body magnetic resonance angiography at 3.0 Tesla*. Eur Radiol, 2008.
  121. Nael, K., M.C. Fenchel, U. Kramer, J.P. Finn, and S.G. Ruehm, *Whole-body contrast-enhanced magnetic resonance angiography: new advances at 3.0 T*. Top Magn Reson Imaging, 2007. **18**(2): p. 127-34.
  122. Fink, C., M. Goyen, and J. Lotz, *Magnetic resonance angiography with blood-pool contrast agents: future applications*. Eur Radiol, 2007. **17 Suppl 2**: p. B38-44.
  123. Vogt, F.M., C.U. Herborn, E.C. Parsons, K. Kroger, J. Barkhausen, and M. Goyen, *[Diagnostic performance of contrast-enhanced MR angiography of the aortoiliac arteries with the blood pool agent Vasovist: initial results in comparison to intra-arterial DSA]*. Rofo, 2007. **179**(4): p. 412-20.
  124. Klessen, C., P.A. Hein, A. Huppertz, M. Voth, M. Wagner, T. Elgeti, H. Kroll, B. Hamm, M. Taupitz, and P. Asbach, *First-pass whole-body magnetic resonance angiography (MRA) using the blood-pool contrast medium gadofosveset trisodium: comparison to gadopentetate dimeglumine*. Invest Radiol, 2007. **42**(9): p. 659-64.

---

Teile dieser Arbeit wurden unter folgendem Titel veröffentlicht:

Seeger, A., F. Grimm, M. Fenchel, U. Kramer, J.S. Doring, B. Klumpp, A. Scheule, A.E. May, C.D. Claussen, und S. Miller, *Kardiale MRT als Ergänzung zur MR-Angiografie: Eine longitudinale Studie bei vaskulären Risikopatienten*. Rofo, 2008. **180**(5): p. 423-9.

Seeger, A., M. Fenchel, U. Kramer, C. Bretschneider, F. Grimm, B. Klumpp, A. Scheule, B. Balletshofer, C.D. Claussen, and S. Miller, *Towards risk stratification in systemic atherosclerosis: value of myocardial function and viability imaging as an adjunct to MR angiography*. Eur Radiol, 2009.

Seeger, A., U. Kramer, M. Fenchel, F. Grimm, C. Bretschneider, J. Doring, B. Klumpp, G. Tepe, K. Rittig, P.R. Seidensticker, C.D. Claussen, and S. Miller, *Comparison between a linear versus a macrocyclic contrast agent for whole body MR angiography in a clinical routine setting*. J Cardiovasc Magn Reson, 2008. **10**(1): p. 63.

## **7. Danksagung**

Diese Arbeit konnte nur mit der tatkräftigen Unterstützung und Hilfe etlicher Personen entstehen. Ihnen möchte ich auf diesem Weg sehr herzlich danken:

Herrn Prof. Dr. S. Miller für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas, die ausgezeichnete, engagierte Betreuung und Unterstützung,

Herrn Dr. A. Seeger für eine in jeder Hinsicht hervorragende und überaus engagierte, motivierende Betreuung, an den ich mich jederzeit mit Fragen wenden konnte und der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand,

Herrn Dr. U. Kramer, Herrn Dr. M. Fenchel, Herrn Dr. J.S. Döring und Herrn Dr. B. Klumpp für die Befundung etlicher Untersuchungsdaten,

den MTAs Frau Christina Schürger, Frau Arianne Kläger, Frau Karin Riemarzik, Frau Kathrin Sailer, Frau Wiebke Meyer und Frau Tina Holder für die Durchführung der Untersuchungen, die mit erheblichem Arbeitsaufwand verbunden waren,

Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch für die Beratung bei der statistischen Auswertung,

meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung und für die schnelle Durchsicht und Korrektur des Manuskripts,

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten und die lange Untersuchungszeit über sich ergehen ließen.