

Aus der Radiologischen Universitätsklinik
Abteilung Röntgendiagnostik
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Langer
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie der Hände bei
Raynaud-Patienten und gefäßgesunden Probanden:
Intraindividuellem Vergleich der Bildqualität und diagnostischen
Wertigkeit bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Olaf Moske-Eick
geboren in Hamburg

Juni 2006

Dekan
1. Gutachter
2. Gutachterin
Jahr der Promotion

Prof. Dr. med. C. Peters
Priv.-Doz. Dr. med. J. Winterer
Prof. Dr. med. B. Zieger
2007

Gewidmet
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	A
1 EINLEITUNG	1
1.1 KLINISCH RELEVANTE GEFÄßERKRANKUNGEN DER HÄNDE	1
1.1.1 <i>Raynaud-Phänomen</i>	1
1.1.1.1 Definition des Raynaud-Phänomens	1
1.1.1.2 Prävalenz und Risikofaktoren des Raynaud-Phänomens	2
1.1.1.3 Ätiologie des Raynaud-Phänomens	3
1.1.1.4 Pathophysiologie des Raynaud-Phänomens	3
1.1.1.4.1 Endothelabhängige Vasoregulation	4
1.1.1.4.2 Endothelunabhängige Vasoregulation	5
1.1.1.4.3 Nicht vaskuläre Faktoren	6
1.1.1.5 Das klinische Bild des Raynaud-Phänomens	6
1.1.1.6 Therapie des Raynaud-Phänomens	7
1.1.2 <i>Weitere Gefäßpathologien</i>	8
1.1.2.1 Arteriosklerose	8
1.1.2.2 Angeborene Gefäßanomalien	9
1.1.2.3 Management von traumatischen Gefäßverletzungen	9
1.1.2.4 Aneurysmata	9
1.1.2.5 Embolien	10
1.1.2.6 AV-Malformationen	10
1.1.2.7 Hämangiome	10
1.1.2.8 Benigne und maligne Tumoren	11
1.1.2.9 Vaskulitiden und Kollagenosen	11
1.2 KLINISCH-ANGIOLOGISCHE DIAGNOSTIK DER HANDGEFÄßE	11
1.2.1 <i>Angiologische Untersuchungstechniken des Raynaud-Phänomens</i> ..	11
1.2.2 <i>Stufendiagnostik des Raynaud-Phänomens</i>	12

1.3	GRUNDLAGEN DER KONTRASTVERSTÄRKTEN MR-ANGIOGRAPHIE	14
1.4	DETERMINANTEN DER BILDQUALITÄT IN DER CE-MRA	16
1.4.1	PARAMETER DER BILDQUALITÄT	16
1.4.1.1	Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR).....	16
1.4.1.2	Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR).....	17
1.4.1.3	Ortsauflösung.....	17
1.4.1.4	K-Raum und Fourier-Transformation.....	18
1.4.2	<i>Hochfeld- und Ultrahochfeld-MRT</i>	19
1.4.2.1	Einfluss des statischen Magnetfeldes auf die Bildgebung.....	19
1.4.2.2	Gradientenperformance	20
1.4.2.3	Spulentechnik.....	20
1.4.3	<i>Sequenztechnik</i>	21
1.4.3.1	Gradientenechosequenz	21
1.4.3.2	Parallele Bildgebung.....	24
1.4.4	<i>Paramagnetische Kontrastverstärkung, „Bolus-Timing“ und „first-pass“ Bildgebung</i>	26
1.5	KONTRASTVERSTÄRKTE MR-ANGIOGRAPHIE DER HÄNDE.....	29
1.6	FRAGESTELLUNG	31
1.7	AUFGABENSTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	32
2	MATERIAL UND METHODEN	33
2.1	STUDIENDESIGN	33
2.2	SELEKTIONSKRITERIEN	33
2.2.1	<i>Einschlusskriterien</i>	33
2.2.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	34
2.2.3	<i>Abbruchkriterien</i>	34
2.2.4	<i>Patienten und Probanden</i>	34
2.3.	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLLE	36
2.3.1	<i>MR-Angiographie</i>	36
2.3.2	<i>Angiologisches Untersuchungsprotokoll</i>	42
2.4.	ANGEWANDTE METHODEN DER MRT	47

2.4.1	<i>MR-Tomograph</i>	47
2.5	AUSWERTUNGSKRITERIEN	50
2.5.1	<i>ROI-Messungen zur Bestimmung des SNR und CNR</i>	50
2.5.2	<i>Bewertung der diagnostischen Bildqualität</i>	52
2.5.3	<i>Bewertung der angiologischen Befunde</i>	54
2.6	STATISTIK	55
3	ERGEBNISSE	56
3.1	ERGEBNISSE DER ANGIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	56
3.1.1	<i>Subkollektiv 1</i>	56
3.1.2	<i>Subkollektiv 2</i>	57
3.2	VERGLEICHENDE SIGNAL- UND KONTRASTMESSUNGEN	59
3.2.1	<i>ROI-Messungen des Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR)</i>	59
3.2.1.1	SNR-Vergleich A. radialis bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla.....	68
3.2.1.2	SNR-Vergleich A. ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla.....	68
3.2.1.3	Vergleich der gemittelten SNR-Messungen aus A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 T zu 1,5 T	68
3.2.2	<i>ROI-Messung des Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR)</i>	69
3.2.2.1	CNR-Vergleich A. radialis bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla	69
3.2.2.2	CNR-Vergleich A. ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla	69
3.2.2.3	Vergleich der gemittelten CNR-Messungen aus A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla.....	70
3.3	MONITORGESTÜTZTE BEURTEILUNG DER DIAGNOSTISCHEN BILDQUALITÄT	70
3.3.1	<i>PR-Test zur Beurteilung der diagnostischen Wertbarkeit der rechten Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla</i>	70
3.3.2	<i>PR-Test zur Beurteilung der diagnostischen Wertbarkeit für die linke Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla</i>	72
3.4	MONITORGESTÜTZTE BEURTEILBARKEIT DER DIAGNOSTISCHEN BILDQUALITÄT MITTELS „SCORING“ UND VORZEICHENTEST.....	73

3.4.1	<i>Beurteilung der diagnostischen Bildqualität für das Auftreten von Artefakten und venöser Kontamination.....</i>	73
3.4.2	<i>Bewertung der Beurteilbarkeit der anatomischen Arteriensegmente mittels „Scoring“ bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla.....</i>	74
3.5	FÜNF KASUISTIKEN DER ERHOBENEN CE-MRA	76
3.5.1	<i>Normalbefunde.....</i>	76
3.5.1.1	<i>Erste Kasuistik</i>	76
3.5.1.2	<i>Zweite Kasuistik</i>	77
3.5.2	<i>Kasuistik eines primären Raynaud-Phänomens</i>	78
3.5.3	<i>Kasuistik eines sekundären Raynaud-Phänomens.....</i>	79
3.5.4	<i>Kasuistik eines SRP mit assoziierter Rheumavaskulitis.</i>	80
4	DISKUSSION.....	81
4.1	ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ERGEBNISSE.....	81
4.1.1	<i>Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR)</i>	81
4.1.2	<i>Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR).....</i>	82
4.1.3	<i>Auftreten von Artefakten und venöser Kontamination.....</i>	82
4.1.4	<i>Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der durchgeführten CE-MRA von 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla</i>	82
4.1.5	<i>Diagnostische Beurteilbarkeit anatomischer Segmente</i>	83
4.2	DISKUSSION EIGENER ERGEBNISSE	84
4.3	EINSCHRÄNKUNGEN DER DURCHGEFÜHRTEN STUDIE	97
4.4	AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT.....	100
5	ZUSAMMENFASSUNG	101
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	102
7	ETHIKVOTA.....	110
8	DANKSAGUNG.....	112
9	LEBENS LAUF.....	113

Abkürzungsverzeichnis

[a.u.]	Arbitrary Unit. Willkürliche Einheit
Abb.	Abbildung
AV-Anastomosen	Arterio-venöse Anastomosen
AVM	Arterio-venöse Malformation
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CE-MRA	Contrast-Enhanced MR-Angiographie
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CNR	Kontrast zu Rauschverhältnis
CREST-Syndrom	Syndromkomplex aus Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, oesophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie und Teleangiektasie
CRP	C-reaktives Protein
Dig.	Digitus
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ED	Encephalitis disseminata
FDA	Food and Drug Administration
FOV	Field of View. Gesichtsfeld der MR-Datenakquisition
GRE	Gradientenecho-Sequenz
GRAPPA	Eigenname; Methode der parallelen Bildgebung; Analog AIPET, SENSE, SMASH
HF	Hochfrequenz
IR	Inversion Recovery Sequenz
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel

MCP-Gelenk	Meta Carpo Phalangealgelenk
Mean	Mittelwert
MIP	Maximale Intensitäts-Projektion
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MR	Magnet Resonanz
MRA	Magnet Resonanz Angiographie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
PACS	Physics and Astronomy Classification Scheme
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Phasen Contrast Angiographie
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PRP	Primäres Raynaud-Phänomen
R ₁	T1-Relaxationszeit
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of Interest
RP	Raynaud Phänomen
SAR	Spezifische Absorbtionsrate
SD	Standartabweichung
SE	Spin-Echo-Sequenz
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SNR	Signal zu Rauschverhältnis
SRP	Sekundäres Raynaud Phänomen
SSRP	Suspektes sekundäres Raynaud Phänomen
T	Tesla
TA	Akquisitionszeit
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TOF	Time of Flight. Flugzeitangiographie
TR	Repetitionszeit
VR	Volume Rendering

1 Einleitung

1.1 Klinisch relevante Gefäßerkrankungen der Hände

1.1.1 Raynaud-Phänomen

Das Raynaud-Phänomen ist nach dem gleichnamigen Autor, August Maurice Raynaud, benannt. Raynaud beschrieb als erster in seiner Arbeit „De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités“ [Raynaud, published Febr. 25, 1862. Paris] ein Kollektiv von 25 Patienten, die retrospektiv alle Fälle von primären und sekundären Raynaud-Phänomenen aufwiesen.

Raynaud stellte schon damals Überlegungen bezüglich der Pathogenese an und führte Studien an Digitalarterien mit der experimentellen Unterbrechung des Sympathikus durch. Er kam hierbei zum Schluss, dass es aufgrund einer neuronalen Fehlregulation, zu einer lokalen Reflexerhöhung und konsekutiver Vasokonstriktion der Digitalarterien kommen müsse.

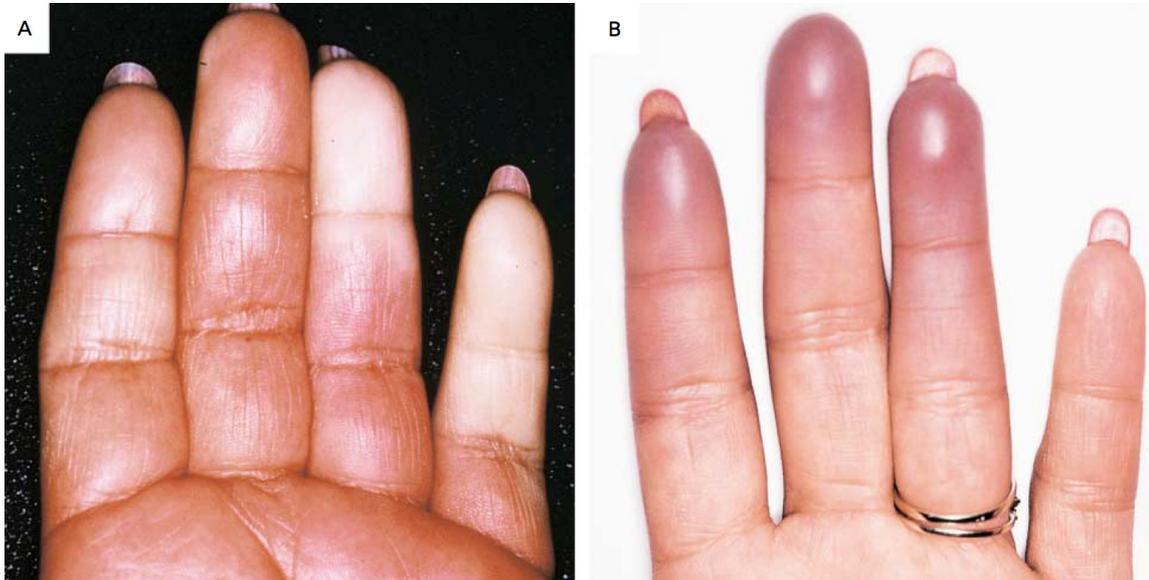
Der eigentliche Ausdruck des Raynaud-Phänomens wurde erstmals 1896 von dem Engländer Sir Jonathan Hutchinson in die Literatur eingeführt. Hutchinson erkannte hierbei als Erster, dass das Raynaud-Phänomen Ausdruck verschiedenster Pathologien sein kann. Die genaue Ursache dieses Symptomenkomplexes ist bis heute nicht grundlegend geklärt, so dass weiterhin von einem Raynaud-Phänomen gesprochen wird.

1.1.1.1 Definition des Raynaud-Phänomens

Unter dem *Raynaud-Phänomen* (RP), versteht man das anfallsartige, reversible Auftreten vasospastischer Ischämien der Finger und/oder der Zehenarterien, die klassischerweise mit initialer Blässe (Weißverfärbung), bedingt durch Vasokonstriktion, Zyanose (Blauverfärbung) und schließlich postischämischer Rötung, durch reaktive Hyperämie einhergehen. Dieses wird auch als Tricolore-Phänomen bezeichnet (Abbildung 1).

Abb. 1 A, B: „Aktives Raynaud-Phänomen“ [Whigley FM, 2002]

- A) Initiale vasospastische Ischämie mit Blässe Dig. II-V;
- B) Übergang Zyanose zu postischämischer Rötung



Das *primäre Raynaud-Phänomen (PRP)* von Allen und Brown definiert [Allen EV et al. 1932], manifestiert sich in anfallsartig auftretenden Spasmen, die vor allem durch Kälte und emotionalen Stress ausgelöst mit einem symmetrischen Befall der Finger beider Hände einhergehen. Die klinischen Manifestationen sind passager, bleibende Hautveränderungen oder Gangrän liege nicht vor. Der Pulsstatus ist normal. Klinische Zeichen einer zugrunde liegenden Erkrankung finden sich nicht. Laborchemisch ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) normal, die Nierenfunktionsparameter sind unauffällig, antinukleare Antikörper und Rheumafaktoren sind negativ. Gelegentlich wurde ein geringfügiger Abstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) beobachtet [Walcher J et al. 2006].

Demgegenüber versteht man unter dem *sekundären Raynaud-Phänomen (SRP)* ein Raynaud-Phänomen, das sich auf Basis einer zugrunde liegenden vasospastischen oder extravaskulären Erkrankung ausbildet.

1.1.1.2 Prävalenz und Risikofaktoren des Raynaud-Phänomens

Die Prävalenzdaten sind je nach Literaturlage und untersuchtem Kollektiv stark unterschiedlich. Hervorzuheben ist jedoch, dass Kälte der klassische Triggerfaktor des

Raynaud-Phänomens ist. Inwieweit Kälte jedoch die Entstehung der Krankheit beeinflusst, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden [Maricq HR et al. 1993].

Weitere prädisponierende Faktoren sind weibliches Geschlecht, Verwendung vibrierender Werkzeuge, ein niedriger „Body Mass Index“ (BMI), positive Familienanamnese, koronare Herzkrankheiten, als auch eine wiederholte Kälteexposition durch Aufenthalt im Freien, sowie Migräne [Silman A et al. 1990; Voulgari PV et al. 2000].

In der Framingham-Studie konnte an einer Population von über 4000 Patienten eine Prävalenz bei Männern von 8,1% und Frauen von 9,6% nachgewiesen werden. Prädestinierende Faktoren waren hierbei Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Nikotinabusus und Diabetes mellitus [Brand FN et al. 1997].

Deutlich höhere Prävalenzdaten finden sich in bestimmten Berufsgruppen, wie z.B. bei Mechanikern (15%), Bauarbeitern (20%), Forstarbeitern (40%), Arbeitern in Erzbergwerken (50%), Arbeiter, die häufig mit Pressluftschlämmern (53%) und Anklopfmaschinen (50-74%) beruflich umgehen [Mirbod SM et al. 1994; Palmer KT et al. 2000; Rieger H et al. 1998].

1.1.1.3 Ätiologie des Raynaud-Phänomens

Bei Morbus Raynaud handelt es sich unverändert um ein Phänomen. Die genaue Ätiologie ist weiterhin unbekannt. Eine Vielzahl von Erkrankungen bilden jedoch die Grundlage für das *sekundäre Raynaud-Phänomen (SRP)*.

1.1.1.4 Pathophysiologie des Raynaud-Phänomens

Das Raynaud-Phänomen (RP) ist mit einer derartigen Fülle von pathologischen Konditionen assoziiert, dass ein einheitliches pathologisches Muster unwahrscheinlich ist. Dieses gilt sowohl für das *primäre Raynaud-Phänomen (PRP)*, sowie auch für das *sekundäre Raynaud-Phänomen (SRP)*.

Der pathophysiologische Regulationsmechanismus, der schließlich zum pathologischen Vasospasmus führt, ist vielfältig und gekennzeichnet durch komplexe Interaktionen zwischen Endothel, glatter Muskelzelle sowie autonomer und sensorischer Innervation. Ursachen des *sekundären Raynaud-Phänomens (SRP)* sind [Whigley FM 2002]:

1. Vaskuläre Ursachen:

- periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
- Kollagenosen:
 - Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
 - Panarteriitis nodosa
 - Wegenersche Granulomatose
 - Progressive Sklerodermie
 - CREST-Syndrom
 - Sharp-Syndrom
 - Dermatomyositis
- Dupuytren-Kontrakturen
- Vibrations- und Anklopftraumen

2. Extravaskuläre Ursachen:

- Neurologische Erkrankungen, wie Encephalitis disseminata (ED)
- Polymyelitis
- Schultergürtelsyndrom
- Wirbelsäulenerkrankung
- Hämatologische Erkrankung
- Intoxikationen
- Medikamente
- Paraneoplasien

Eine weitere Möglichkeit der Differenzierung der Pathophysiologie des RP, besteht in der Unterscheidung von *endothelgesteuerter* und *endothelunabhängiger Vasoregulation* [Bowling JC et al. 2003; Palmer KT et al. 2000].

1.1.1.4.1 Endothelabhängige Vasoregulation

Für die Vasodilatation beim Raynaud-Phänomen sind in erster Linie Prostaglandine und Nitridoxide verantwortlich, demgegenüber für die Vasokonstriktion Endothelin-1, das „Calcitonin gene-related peptide“ (CGRP) und Acetylcholin [Turton EP et al. 1998].

Bei Kälteexposition kommt es physiologischerweise zu einer Freisetzung und Erhöhung des Endothelin-1 im Blut, und somit zur Ausschüttung von vasodilatatorischen und vasokonstriktiven Mediatoren. Hierbei überwiegt jedoch die Vasokonstriktion durch Tonuserhöhung der glatten Muskulatur [Rajagopalan S et al. 2003; Wagner A et al. 2002; Smith PJ et al. 1998; Dorffler-Melly J et al. 1996; Biondi ML et al. 1991].

Die Anzahl der CGRP-empfindlichen Nerven ist bei RP reduziert, dieses stützt die alte These des „local fault“, als dessen Folge es zu einem Ausfall der physiologischen, kälteinduzierten Vasodilatation nach primärer Vasokonstriktion kommt [Bunker CB et al. 1996]. Bei Persistenz der Fehlregulation führt dieses zu einer fortschreitenden Endothelläsion mit zunehmendem Untergang von Gewebe. Die Folge ist ein *Circulus vitiosus*, da das zerstörte Endothel vasospastisch aktive Substanzen freisetzt, die ihrerseits mit einer Dauerkontraktion der glatten Muskulatur an der Endothelzelle und lokalen Gerinnungsstörungen zu progredienten Gefäßschädigungen führen.

1.1.1.4.2 Endothelunabhängige Vasoregulation

Nicht nur das Raynaud-Phänomen ist und bleibt ein Phänomen, sondern auch die Hautdurchblutung beim Menschen zeigt ein einmaliges Phänomen der Versorgung durch zwei Fasern des Nervus Sympathikus, zum einen durch sympathisch-adrenerge vasokonstriktiven Fasern, zum anderen durch vasodilatatorische Fasern. Interessant ist hierbei, dass im Bereich der nichtbehaarten Haut viel weniger arteriovenöse Anastomosen vorliegen, so dass die Thermoregulation in erster Linie neural gesteuert wird [Charkoudian N et al. 2003]. Typischerweise ist bei RP sowohl der vasokonstriktorische Teil des Sympathikus dauerhaft innerviert, als auch die Ansprechschwelle der Alpha-2-Adrenagen-Rezeptoren erniedrigt. Die Alpha-1-Rezeptoren spielen hingegen keine Rolle bei der Thermoregulation, da Kältereize einzig und allein durch die Sensitivität der Alpha-2-Rezeptoren moduliert werden. Somit kann durch medikamentöse Gabe von Alpha-2-Rezeptoren-Antagonisten die digitale Durchblutung verbessert werden. Im Blut zirkulierende Faktoren, wie der von-Willebrand-Faktor, Aktivatoren des fibrinolytischen Systems und Homocystein zeigen eine Korrelation zum Schweregrad des RP [Lau CS et al. 1991; Lau CS et al. 1993; Levy Y et al. 1999].

Das Raynaud-Phänomen (RP) führt schließlich zu einem *rezidivierenden Perfusionssyndrom* mit entsprechender Bildung von O₂-Radikalen, die ihrerseits die vasospastische Endothelreaktion triggern [Herrick AL et al. 1996].

1.1.1.4.3 Nicht vaskuläre Faktoren

Eine familiäre Häufung des Raynaud-Phänomens ist nachgewiesen. Patienten mit Raynaud-Phänomen haben in ihren Familien eine signifikant höhere Prävalenz, als Familien deren Lebenspartner als Kontrollgruppe dienen [Freedman RR et al. 1996]. Weitere extravaskuläre Faktoren beim sekundären Raynaud-Phänomen beruhen auf der Tatsache, dass Frauen häufiger ein Raynaud-Phänomen entwickeln und die stärksten Symptome zwischen Menarche und Menopause liegen. Neuere Genomanalysen zeigen fünf Kandidatengene auf, ein genauer Genlocus ist jedoch noch nicht gefunden worden. Es findet sich zudem eine Assoziation mit bestimmten HLA-Typen und Sklerodermie, sowie dem Auftreten bestimmter Antikörperkonstellationen und der Prävalenz eines Raynaud-Phänomens [Fraenkel L et al. 1998; Tan FK et al. 2000; Susol E et al. 2000]. Ein moderater Alkoholkonsum stellt einen gewissen protektiven Faktor dar. Ein direkter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Ausbildung eines Raynaud-Phänomens ist nicht nachgewiesen worden, jedoch verstärkt ein Nikotinabusus die Symptome des vorliegenden RP [Palesch YY et al. 1999].

1.1.1.5 Das klinische Bild des Raynaud-Phänomens

Das **klinische Bild** ist charakteristisch und betrifft in der Mehrzahl junge Frauen und zeigt sich in einer allgemeinen Kälteempfindlichkeit, sowie dem Auftreten von zum Teil variablen Ischämieattacken mit Sequenzen von Blässe, Zyanose und schmerzhafter Hyperämie mit Rötung der Hände und/oder Füße. Betroffen sind insbesondere im Bereich der Hände die Finger II-V symmetrisch, der Daumen ist hiervon nahezu fast immer ausgespart (Abbildung 2).

Das Auftreten eines anderen klinisch präsentierenden Krankheitsbildes ist sehr verdächtig für ein sekundäres Raynaud-Phänomen. Die notwendige klinische Untersuchung umfasst die Durchführung eines Allen-Tests, Pulspalpation, Inspektion von Händen und Füßen auf Anzeichen von Schwellung oder Ödemen. Induration und Sklerosierung der Finger, Sklerodaktylie, sowie rattenbissartige Nekrosen sind Zeichen einer progredienten Ischämie bei sekundärem Raynaud-Phänomen. Extraintestinale

Manifestationen wie Schluckstörung, Veränderung von Speichel- und Tränendrüsensekretion können begleitend auftreten. [Block JA et al. 2001; Wigley FM 2002; Whitmore SE et al. 1995].

Abb. 2: Symmetrisches Befallsmuster des Raynaud-Phänomens mit Ischämie von Dig. II-IV bds. [Mayo Foundation for Medical Education and Research, Pubmed Central, 2006]



1.1.1.6 Therapie des Raynaud-Phänomens

Die Therapie des *primären Raynaud-Phänomens (PRP)*, nicht der Grundkrankheiten des SRP umfasst sowohl **Allgemeinmaßnahmen**, wie das Vermeiden von Kälte- und Nässeexpositionen sowie Vibrationstraumen, Vermeidung lokaler Kälteexposition der Hände, das allgemeine Absinken der Körpertemperatur, Reduktion von Stress, Minimierung von Arbeitshaltungen der Extremitäten über Kopfniveau, als auch die Frage nach einer Medikation mit vasokonstriktiven Präparaten wie Betablocker oder ergotaminhaltige Medikamente [Palesch YY et al. 1999].

Die **Lokaltherapien** umfasst sowohl die Applikationen von nitroglycerinhaltigen Salben, als auch die Anwendung von Minoxigil®, worunter eine Steigerung des Blutflusses in den Digitalarterien beschrieben wird [Whitmore SE et al. 1995].

Mit der **systemischen Pharmakotherapie** wird beim Patienten mit primären Raynaud-Phänomen zurückhaltend umgegangen, da generell die Nebenwirkungen gegenüber den

günstigen Effekten der Therapie überwiegen [Landry GJ et al. 1996]. Zu den systemisch angewendeten Pharmakotherapeutika zählen Kalziumantagonisten, wie Nifedipin, Amlolidin und Diltiazem. Das Ansprechen dieser Medikation ist bei PRP deutlich besser als bei SRP. Eine Anfallsreduktion von 50-60% bei Nebenwirkung bedingten Abbruchraten von bis zu 50% konnten beobachtet werden [Sauza J et al. 1984; Rhedda A et al. 1985]. Eine weitere Medikamentengruppe stellen die Prostaglandine dar, es handelt sich hierbei um die klassischen Therapeutika zur Behandlung des SRP, vor allem der Sklerodermie. Systemisch applizierte Prostaglandine (i.v.) zeigten in einer breit angelegten Studie, eine deutlich bessere Wirksamkeit gegenüber der oralen Applikationsform [Bartolone S et al. 1999; Mohrland JS et al. 1985].

1.1.2 Weitere Gefäßpathologien

Die möglichen Gefäßpathologien zur Evaluation des Arterienstatus der oberen Extremität und der Hände sind vielfältig. Die MR-Angiographie der Hände erfolgt in den meisten Fällen, aufgrund akuter oder chronischer ischämischer Ereignisse. Die ce-MRA ist darüber hinaus indiziert bei der Erstellung eines sogenannten arteriellen „Road Map“ vor chirurgischen Interventionen, im Management von traumatischen Gefäßverletzungen und im Auffinden von pathologischen Konditionen. Vaskuläre Malformationen können hierbei relativ einfach identifiziert, Kollagenosen, als auch Formen der Vaskulitis können mit dieser Technik eindrucksvoll veranschaulicht werden. Weitere Erkrankungen schließen sowohl die Beurteilung der Vitalität des Knochens nach Traumata, als auch die Möglichkeit der Beurteilung der Vitalität eines vaskularisierten Knochens ein.

1.1.2.1 Arteriosklerose

Schwere arteriosklerotische Veränderungen der kleinen Handgefäße sind selten [Lee VS et al. 1998]. Arteriosklerotische Veränderungen finden sich ca. 20 x weniger häufig im Bereich der oberen Extremität, als im Bereich der unteren Extremität. Vereinzelt kann es jedoch zu einer Beteiligung der proximalen Arteria subclavia oder Arteria axillaris mit Beeinträchtigung der nachgeschalteten distalen Arterienversorgung kommen. Symptomatische Stenosen finden sich hierbei drei bis viermal häufiger auf der linken, als auf der rechten Seite [Rooke TW et al. 1991; Hass WK et al. 1968]. Eine

Komplikation der Arteriosklerose der oberen Extremität schließt auch das „*Subclavia steal Phänomen*“ ein. Hierbei kommt es aufgrund einer proximalen Okklusion der Arteria subclavia zu einer Strömungsumkehr in der ipsilateralen Arteria vertebralis zugunsten der oberen Extremität, mit der Folge einer ZNS-Minderdurchblutung und neurologischer Symptomatik, insbesondere unter Belastung [Callow AD et al. 1991].

1.1.2.2 Angeborene Gefäßanomalien

Die Erstellung einer sogenannten arteriellen „Road Map“ findet insbesondere in der plastischen Chirurgie Anwendung. Sowohl vor chirurgischen Interventionen angeborener oder erworbener Gefäßabnormalitäten der Hand, als auch zur Darstellung der normalen arteriellen Handvaskularisation vor chirurgischer Intervention, z.B. bei vorliegenden arteriovenösen Fisteln. Physiologisch-anatomische Strukturen, wie auch eine Vielzahl von anatomischen Varianten können somit sicher erkannt und chirurgische Komplikationen minimiert werden.

1.1.2.3 Management von traumatischen Gefäßverletzungen

Traumatische Weichteilverletzungen der Hände gehen in 25-30% mit klinisch apparenten Gefäßläsionen einher. In nahezu einem Drittel der Fälle manifestieren sich diese klinischen Beschwerden jedoch in Form von verzögerten Symptomen [Trunkey D et al. 1982]. Isolierte Läsionen der Arteria radialis oder Arteria ulnaris sind für gewöhnlich unkritisch, aufgrund der zahlreichen Kollateralen und Anastomosen.

1.1.2.4 Aneurysmata

Sogenannte *wahre Aneurysmata* sind das Resultat wiederholter Traumata, wie sie sich z.B. beim Arbeiten mit Pressluftschlämmern vorfinden. Sie manifestieren sich meistens im Bereich der Arteria ulnaris [Ho PK et al. 1987]. Weitere Gründe für die Ausbildung von Aneurysmata sind z.B. arteriosklerotische Veränderungen, Infektionen, Arteritiden wie auch tumoröse Infiltrationen [Vandevender DK et al. 1995]. Der große Vorteil der CE-MRA der Hände beruht in diesem Fall darauf, dass nicht nur die Natur des Aneurysmas selbst dargestellt, sondern auch assoziierte Kollateralkreisläufe und Äste abgebildet werden können. Die klinischen Beschwerden von Aneurysmata sind in typischer Weise charakterisiert durch eine pulsatile, schmerzhaft Weichgewebsschwellung infolge von

Traumata [Abouzahr MK et al. 1997]. Pseudoaneurysmata können hingegen das Ergebnis von stattgehabten Frakturen des Carpus sein.

1.1.2.5 Embolien

Embolien der oberen Extremitäten machen ca. 20% aller peripheren Embolien aus und nehmen in über 70% ihren Ursprung vom Herzen. Sekundäre verursachende Konditionen können sowohl Herzrhythmusstörungen, ventrikuläre Aneurysmata, myokardiale Infarkte, Gerinnungsstörungen als auch paroxymale Embolien oder bakterielle Endokardinfektionen durch Chlamydien sein [Banis JC et al. 1977; Koman LA et al. 1999; Widlos DM et al. 1990]. Embolische Ereignisse im Bereich der Handgelenksvaskularisation sind meist das Ergebnis mikroembolischer Ereignisse, die ihrerseits zu segmentalen Okklusionen der Bogenäste und Digitalarterienäste führen. Grundlagen hierfür sind häufig multiple thrombembolische Ereignisse, aufgrund rupturierter Plaques der proximalen Arterien der oberen Extremität.

1.1.2.6 AV-Malformationen

Angeborene vaskuläre Tumoren zeigen in mehr als 30-60% eine Beteiligung der Hand [Koman LA et al. 1999]. Die Klassifikation dieser AV-Malformationen erfolgt sowohl aufgrund ihres endothelialen Charakters in hämangiöse und lymphogene Tumoren, als auch anhand ihrer Behandlungsmöglichkeiten und ihrer Prognose [Mulliken JB et al. 1982]. Eine Klassifikation der endothelialen Form der AVM ist aufgrund ihres differenten Signalverhaltens in den T2-gewichteten Sequenzen gut möglich. Die meisten Fälle der vorliegenden AVM sind hingegen sporadischer Natur, können jedoch aber auch mit systemischen Angiodysplasien, wie dem Klippel-Feil-Trénaunay-Syndrom assoziiert sein [Philips JF et al. 1985].

1.1.2.7 Hämangiome

Kavernöse Hämangiome können aufgrund ihrer typischen bildmorphologischen Kriterien mit verdickten Wandstrukturen, gut gegenüber kapillären Hämangiomen abgegrenzt werden. Kavernöse Hämangiome sind selten kongenitaler Natur und sind dadurch charakterisiert, dass sie in der frühen Neonatalzeit ein rasches Größenwachstum zeigen, wohingegen es im weiteren Verlauf oftmals zu einer deutlichen Größenabnahme der Tumorläsionen kommt [Watson WL et al. 1940]. Eine

Detektion, wie auch Verlaufskontrolle von kavernen und kapillären Hämangiomen ist mit der minimal-invasiven CE-MRA exzellent möglich.

1.1.2.8 Benigne und maligne Tumoren

Eine Vielzahl von benignen Läsionen, wie z.B. Glomustumore, Ganglien, Neurome, wie auch Dupuytren-Kontraktoren machen den Hauptanteil der Weichgewebläsionen im Bereich der Hand und des Handgelenkes aus. Ihre Gesamtzahl beläuft sich auf ca. 15% aller benignen Weichgewebstumoren. Demgegenüber finden sich an malignen Tumoren z.B. Chondrosarkome, Osteosarkome, Synovialsarkome, und Fibrosarkome der Hand und des Handgelenkes; diese stellen etwa 4% aller malignen Tumoren im Kindesalter [Kransdorf MJ et al. 1995].

1.1.2.9 Vaskulitiden und Kollagenosen

Die große heterogene Gruppe der Vaskulitiden, wie auch Kollagenosen, stellt eine Hauptindikation in der Diagnostik der Handarterien dar. Charakteristischerweise finden sich typische Veränderungen der Handvaskularisation mit Verjüngung der Arteria radialis, Arteria ulnaris und der Bogenäste bei überlagerten Vasospasmen und charakteristischen symmetrisch ausgeprägten, segmentalen Stenosen der Digitalarterien. Neben ihren pathognomonischen, chronischen Veränderungen mit Endothelläsionen und Intimahypoplasie finden sich aber auch variable Gefäßspasmen analog dem Tricolore Phänomen beim RP. Typische Formen der Vaskulitis, die sich exzellent mittels CE-MRA der Hände detektieren lassen, sind Polyarthrit nodosa, systemischer Lupus erythematosus (SLE), Sklerodermien, das Sjögren-Syndrom, Formen der Wegnerischen Granulomatose, Arteriitis, als auch die Dermatomyositis. Alle diese Pathologien sind jedoch nur im Gesamtkontext mit einer dezidierten angiologischen und rheumatologischen Basisdiagnostik voneinander abzugrenzen.

1.2 Klinisch-angiologische Diagnostik der Handgefäße

1.2.1 Angiologische Untersuchungstechniken des Raynaud-Phänomens

Neben der ausführlichen, dezidierten Anamnese stehen spezielle angiologische Techniken zur Diagnostik von Gefäßpathologien im Bereich der Hände zur Verfügung.

Hierzu zählt unter anderem der *Allen-Test* zur Ermittlung der Reperfusionzeiten der Handvaskularisation über die distale Arteria radialis und die distale Arteria ulnaris. Darüber hinaus gibt es spezielle apparative Diagnostikschritte, die zur Objektivierung und Verlaufskontrolle der Befundung Anwendung finden. Hierzu zählen die *Dopplersonographie*, die *Dopplerverschlussdruckmessung* beidseits an der Arteria brachialis, Arteria radialis und Arteria ulnaris, die *akrale Durchblutungsmessung* an allen Fingern beider Hände in Ruhe sowie unter Provokationsstellung. Anwendungen finden darüber hinaus *oszillographische* und *plethysmographische Techniken*. Neben diesen überwiegend funktionellen, nicht-invasiven Verfahren kommen je nach vermutetem Krankheitsbild noch *invasive diagnostische Verfahren*, wie die *DSA* mit der selektiven Darstellung der Gefäßperipherie zur Anwendung.

Von zentraler Bedeutung zum Ausschluss einer zugrunde liegenden Makroangiopathie, wie die einer PAVK, einer Thrombangitis obliterans sowie embolischer Ereignisse ist die Duplexsonographie, die akrale Durchblutungsmessung und insbesondere die *DSA* als Goldstandard in der Visualisierung von Gefäßpathologien mit der Option einer raschen, perkutanen therapeutischen Intervention [Vogelzang R et al. 1991; Loring LA et al. 1995].

Eine Makroangiopathie ist typischerweise charakterisiert durch ein Persistieren eines pathologisch akralen Befundes nach Gabe eines Vasodilatators. Bei funktionellen Vasospasmen normalisiert sich demgegenüber die oszillographische Kurve unter Pharmakotherapie. Von zentraler Bedeutung in der funktionellen angiologischen Diagnostik des Raynaud-Phänomens sind sogenannte *Provokationstests*, da bei der klinischen Untersuchung Vasospasmen meist nicht provoziert werden können. Durchgeführt wurden hierzu *kalorische Tests mit Kälteprovokation* und 5 Minuten Exposition in 12°C kaltem Wasser. Bei Wiedererwärmungszeiten größer als 20 Minuten lässt es sich hierbei gut zwischen einem Raynaud-Phänomen und einem Gefäßgesunden unterscheiden [Gemne G et al. 1997], eine Differenzierung zwischen PRP und SRP ist jedoch nicht möglich.

1.2.2 Stufendiagnostik des Raynaud-Phänomens

Eine ausführliche Anamnese ist wichtig, da sie einen frühen Hinweis auf ein sekundäres Raynaud-Phänomen (SRP) geben kann. Die Anamnese umfasst sowohl den Zeitpunkt

der Erstmanifestation, Dauer der Erkrankung, Lokalisation und Art der Vasospasmen, anfallsauslösende Ursachen, Berufsanamnese, Medikamenteneinnahme, bekannte Blutdruckveränderungen, Nikotin- und Alkoholkonsum, als auch die Koinzidenz mit anderen vasospastischen Erkrankungen (Prinz-metal-Angina, Migräne, Niederdruckglaukom und Morbus Crohn) [Gasser P et al. 1991].

In der Diagnostik des Raynaud-Phänomens hat sich ein *Stufenschema* bewährt. Dieses umfasst ein *Screening-Programm* und ein *erweitertes diagnostisches Programm* (Abbildung 3). Dieses Procedere erlaubt eine Differenzierung zwischen PRP und SRP [Hirschl M et al. 1996].

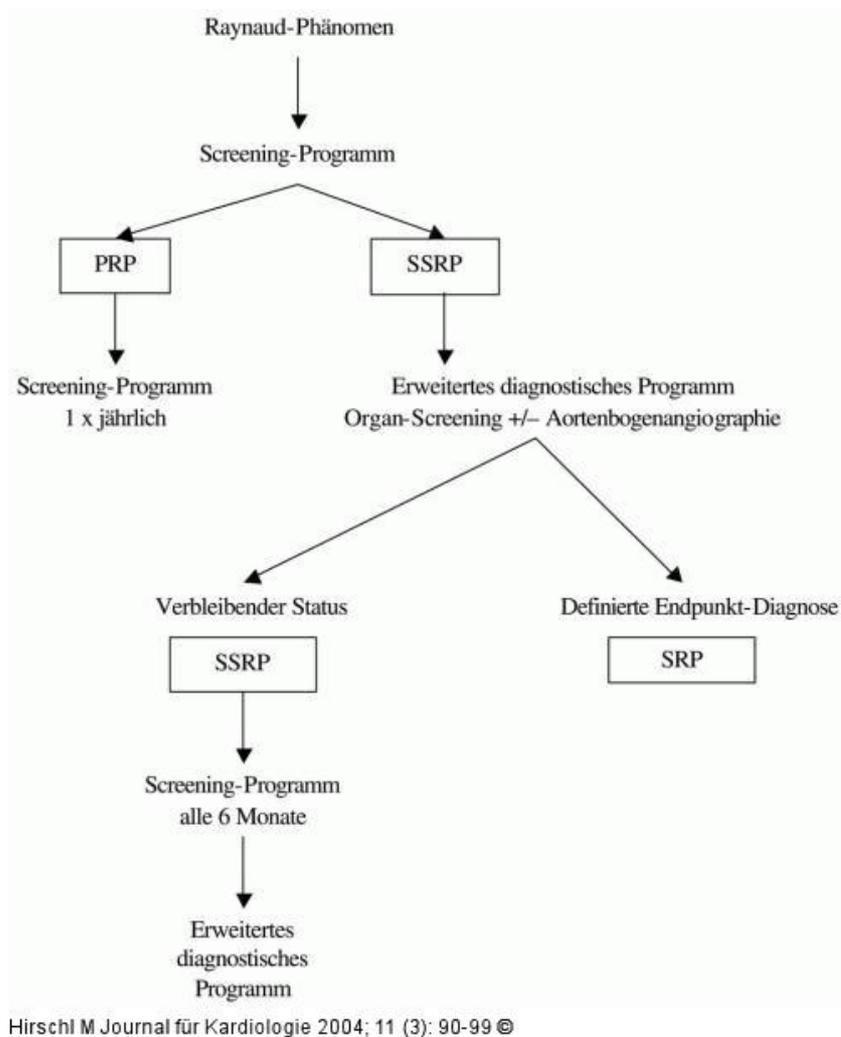


Abb. 3 Stufenschema zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens

Das *Screening-Programm* setzt sich zusammen aus einer dezidierten Anamnese, klinischen Untersuchungen, als auch nicht invasiven, funktionellen angiologischen

Tests (unter 1.2.1 aufgeführt). Darüber hinaus besteht ergänzend die Möglichkeit der Vitalmikroskopie der Nagelfalzkapillaren, mit semiquantitativer Klassifikation nach Maricq HR et al. (1981), oder auch thermographische Verfahren mittels Infrarotkameraaufnahme zur Bestimmung der digitalen Durchblutungsstörung.

Ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungsbefunde eine sichere Differenzierung bezüglich eines primären oder sekundären Raynaud-Phänomens, bzw. eines suspekten sekundären Raynaud-Phänomens (SSRP) nicht möglich, schließt sich an dieser Stelle ein *erweitertes Untersuchungsprogramm* mit ausführlichem Organscreening, sowie eine Aortenbogenangiographie inklusive selektiver Darstellung der Digitalarterien an. Weniger invasive Techniken, wie die CE-MRA der Hände sind in der klinischen Routinediagnostik des RP bisher noch nicht etabliert.

1.3 Grundlagen der kontrastverstärkten MR-Angiographie

Die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie (CE-MRA) stellte seit ihrer Entwicklung durch Prince et al. eine Novität gegenüber den bis dahin verfügbaren angiographischen Techniken dar. Bietet sie doch gegenüber der „Time of flight“ (TOF) sowie der Phasenkontrast (PC)-Angiographie die Möglichkeit, durch die Kombination eines i.v.-applizierten paramagnetischen Kontrastmittels mit ultraschnellen T1-gewichteten 3D-Gradientenechosequenzen, Akquisitionszeiten von wenigen Sekunden (15-30 Sekunden) gegenüber bisherigen Messzeiten in Minutenbereichen (TOF) zu realisieren. Die bisher verwendete TOF- wie auch Phasenkontrastangiographie zeigte eine besondere Artefaktanfälligkeit bei bestehender Gefäßpathologie, aufgrund der Messung komplexer Flussphänomene, sowie eine Anfälligkeit auf Bewegungsartefakte, bedingt durch die zeitaufwendigen Untersuchungsprotokolle [Prince MR et al. 1994].

Die im Rahmen der CE-MRA verwendeten Kontrastmittel basieren auf nicht toxischen Gadoliniumchelatkomplexen, die eine starke T1-Zeitverkürzung und somit starke Signalzunahme bewirken. Die Bildgebung erfolgte typischerweise im ersten Arterientransit („first pass“) des Kontrastmittels, nach optimaler Weise vorausgegangener Bestimmung der individuellen Kreislaufzeit mittels einer *Typ-Bolusmessung* nach dem Protokoll von Earls JP et al. (1996).

Die sogenannte „first pass“ Angiographie ermöglicht einen selektiv hohen Gefäßkontrast, der auch bei Anwendung sehr kurzer Repetitionszeiten (TR) keine

wesentlichen Sättigungsphänomene unter Hochfeld-MRT-Bedingungen bei 1,5 Tesla aufweist. Demgegenüber ist dieser Effekt bei der Ultrahochfeld-MRT von 3,0 Tesla und mehr verstärkt, da es hier zunehmend zu Sättigungsphänomenen der Längsmagnetisierung des Referenzgewebes in der „first pass“ Angiographie kommt. Dieses resultiert in einem überproportional gesteigerten CNR des Gefäßlumens gegenüber den umgebenden Gefäßstrukturen. Ein weiterer Vorteil der CE-MRA stellt die stabilere Gefäßdarstellung und reduzierte Artefaktanfälligkeit bei Vorliegen von flusssensitiven Stenosen im Vergleich zur TOF-MRA dar. Die TOF-MRA neigt zur Übertreibung des wahren Gefäßbefundes. Durch die ultrakurzen Akquisitionszeiten war es erstmals möglich, eine komplette 3D Datenakquisition während der arteriellen Boluspassage durchzuführen, da aufgrund der schnellen Datenakquisition und Schichtselektion, meist in koronarer Schichtebene, auch längere Gefäßstrecken in kurzer Zeit, effizient dargestellt werden konnten. Nachverarbeitungsoptionen zur ausführlichen Befundpräsentation mit Erstellung von maximalen Intensitätsprojektionen (MIP), multiplanaren Reformatierungen (MPR), sowie der Möglichkeit des „virtual rendering“ (VR) ergaben sich. Ein entscheidender Vorteil der kontrastverstärkten MR-Angiographie zum *Goldstandard Katheterangiographie* (DSA) besteht in der Verwendung der nichtionischen, galoliniumchelatbasierten extrazellulären Kontrastmittel. Diese weisen ein deutlich vermindertes allergenes Potential und eine hervorragende klinische Verträglichkeit auf [Kirchin MA et al. 2003]. Somit ist eine Indikationsstellung zur CE-MRA auch bei bestehender Niereninsuffizienz, aufgrund der deutlich reduzierten Nephrotoxizität gegeben. Untersuchungen sind zudem möglich bei Patienten mit manifester Hyperthyreose bzw. Jodallergie [Niendorf HP et al. 1997; Runge VM et al. 2001].

1.4 Determinanten der Bildqualität in der CE-MRA

1.4.1 Parameter der Bildqualität

1.4.1.1 Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR)

In der MRT ist ein hohes Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) notwendig, um aus den gewonnenen Bildern auch eine diagnostische Information gewinnen zu können.

Das Signal-zu-Rauschverhältnis beschreibt die Wechselwirkung zwischen MR-Signal und Bildrauschen. Mathematisch besteht das Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) aus dem Quotienten zwischen der Signalintensität einer interessierenden Fläche „Region of Interest“ (ROI), geteilt durch die Standardabweichung der Signalintensität einer Fläche außerhalb des abgebildeten Körperteils in dem das ROI einliegt (Hintergrundrauschen).

In das SNR gehen etliche Faktoren ein, es ist sowohl abhängig von der Hardware, den Bildgebungsparametern, als auch von patientenspezifischen Faktoren wie z.B. Bewegungsartefakten. Beeinflussende Parameter sind Schichtdicke und Bandbreite, „Field of View“ (FOV), Größe der Bildmatrix, Anzahl der Akquisitionen, Bildparameter wie TR, TE und Flipwinkel, die Aufnahmebandbreite, die Anzahl der Aufnahmepunkte in Readout-Richtung, die Zahl der K-Raumlinien, die Anzahl der Aufnahmen, die Zahl der Partitionen, die Zahl der Averages, wie auch das Voxelvolumen. Ebenso geht ein der Spulentyp, die Eingangsdämpfung, als auch die Rauschzahl [dB] des Empfangskreises. Schließlich und letztendlich ist das Signal-zu-Rauschverhältnis entscheidend von der Magnetfeldstärke B_0 abhängig.

Das scheinbar einfache Verhältnis, SNR ist gleich proportional zur Magnetfeldstärke B_0 , ist nur eine Näherung und gilt nur für Feldstärke um 1,5 Tesla (Hochfeld-MRT). Beim Niederfeld-MRT (0,5 Tesla), als auch in der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla und höheren Feldstärken, ist dieses proportionale Verhältnis nicht mehr gegeben [Leiner et al 2003; Baudendistel KT et al. 2004].

Neben der Güte der verwendeten Spulen ist auch der Spulentyp für das SNR von entscheidender Bedeutung, so kann mit Hilfe von Mehrkanalspulen oder sogenannten „Spulenarrays“ ein höheres SNR generiert werden, da jedes Spulenelement nur ein kleines effektives Volumen ausleuchtet und das SNR damit zunimmt.

1.4.1.2 Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR)

Das Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR) ist ein Maß für die Fähigkeit, zwei benachbarte anatomische Strukturen voneinander zu unterscheiden. Das CNR ist definiert als die Differenz des Signals (SI-Differenz) zwischen zwei Strukturen, geteilt durch die Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschens.

Das CNR spiegelt die Bildinformation der CE-MRA nach Subtraktion des nativen Rohdatensatzes von der Kontrastmittel gestützten Bildserie wieder.

1.4.1.3 Ortsauflösung

Die diagnostische Bildqualität, d.h. die Visualisierung feinsten Gefäßstrukturen, findet sich in der Ortsauflösung wieder. Sie ist eine der entscheidenden Determinanten neben dem SNR und CNR der Kontrastmittel gestützten MR-Angiographie.

Die Ortsauflösung wird bestimmt von der Größe des zu untersuchenden Gesichtsfeldes „Field of view“ (FOV) und der hierauf angewendeten Matrixgröße. Um eine Maximierung der Ortsauflösung mit dem Ziel möglichst isotroper Voxel zu erreichen, muss zum einen entweder die Untersuchungszeit verlängert, oder andererseits die Matrixgröße auf Kosten des SNR erhöht werden. Die Ortsauflösung steht hierbei in einem direkten linearen Verhältnis zur Akquisitionszeit. Hierbei tritt auch der entscheidende Punkt, die zeitliche Beschränkung der Datenakquisition auf die selektive arterielle Kontrastmittelpphase der CE-MRA, als Hauptlimitation in den Vordergrund. Wiederholte Messung zur Erhöhung des SNR und konsekutive der Ortsauflösung sind bei einer vorzeitigen venösen Kontamination, aufgrund einer kurzzeitigen, wenige Sekunden andauernden arteriovenösen Transitzeit, nicht möglich. Techniken der multiplen, mehrzeitigen Datenakquisition können somit nicht angewendet werden, da diese in einer venösen Kontamination und verminderten Bildqualität resultieren würden. Entscheidend ist hierbei zu wissen, dass die Ortsauflösung nicht nur mit der Messzeit sinkt, sondern zusätzlich mit dem SNR konkurriert. Das SNR ist proportional zur Voxelgröße, die zur Realisierung einer hohen Ortsauflösung zu minimieren ist. Dieses bedeutet, dass die Einstellung der nutzbaren technischen Parameter immer eine Kompromisslösung darstellt, die sich an den klinischen Erfordernissen und an der diagnostischen Validierung des zu erzielenden Angiogramms orientieren muss.

Die Sequenzplanung mit der Akquisition einer dreidimensionalen Messung zielt auf die Realisierung einer möglichst isotropen Voxelgeometrie hin, um in allen drei

Raumrichtungen eine vergleichbare diagnostische Aussage zu erzielen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der 3D Fourier-Transformation die Ortsauflösung von zwei Raumachsen durch die Messzeit abhängige Anzahl der Phasenkodierschritte definiert ist, während die Auflösung in Richtung des Frequenzkodiergradienten unabhängig von der Scananzahl ist und damit relativ hoch gewählt werden kann. Die für die Ortskodierung maßgeblichen Parameter müssen somit so gewählt werden, dass bei gegebener ultrakurzer Akquisitionszeit ein optimal konfiguriertes 3D-Volumen zu realisieren ist und eine Anisotropie des Bildvoxels vermieden wird.

Um eine hohe räumliche Auflösung in vernünftiger Zeit zu erreichen, kommt die Technik des „rectangular field-of-view“ zum Einsatz, hierbei wird das Gesichtsfeld nur in Phasenrichtung reduziert. Da die örtliche Auflösung durch die Matrixgröße in Frequenzrichtung die Bildaufnahme zeigt, die durch die Matrixgröße in Phasenrichtung bestimmt ist, kann somit die Matrixgröße in Phasenrichtung reduziert werden, ohne dass es zu einer verringerten örtlichen Auflösung kommt. Beim „rectangular field of view“ wird nur die Hälfte der K-Linien in Phasenrichtung im K-Raum gesammelt. Dieses hat zum einen eine Halbierung der Bildaufnahmezeit und zum anderen eine Halbierung des FOV zur Folge.

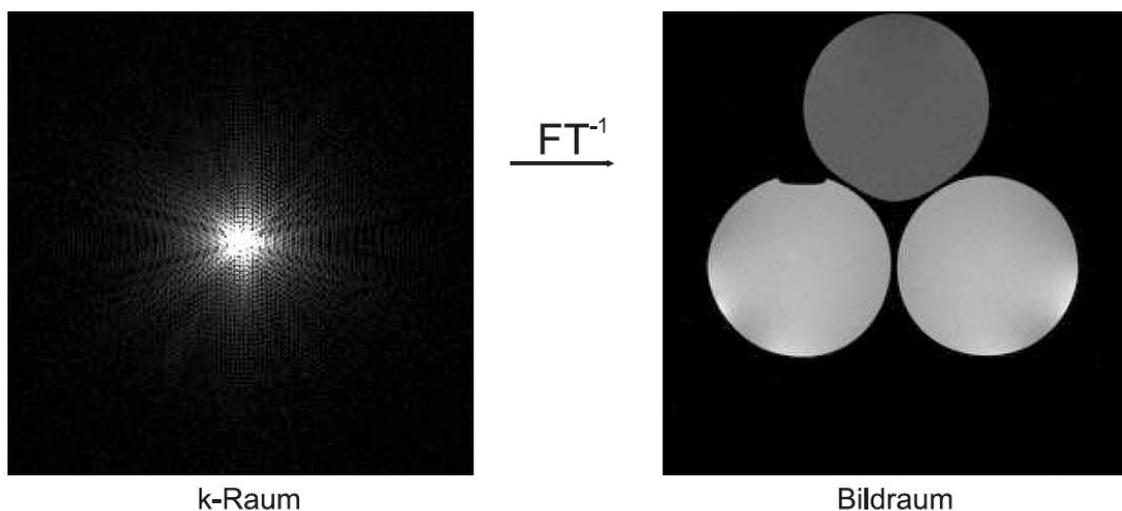
Nachteile dieser Methode sind, dass es zu Umklappphänomenen in Phasenrichtung („phase wrapping“) kommen kann, die jedoch durch Auswahl einer „antialiasing Option“ im MR-Gerät zu korrigieren sind, und zweitens die Halbierung der Akquisitionszeit in einem leichten Abfall des SNR resultiert. Der zeitliche Gewinn ist für die MR-Angiographie jedoch elementar und überwiegt über den Nachteilen der Methode.

1.4.1.4 K-Raum und Fourier-Transformation

Eine Möglichkeit die Bildaufnahmezeit (TA) zu verringern, ohne die Voxelgröße zu beeinflussen, besteht in der Technik der *unvollständigen Abtastung des K-Raumes*. Hierbei kommen verschiedene Methoden zur Anwendung. Wird nur die Hälfte oder etwas mehr des K-Raumes in *Phasenrichtung* abgetastet, so bezeichnet man dieses als *Partial-Fourier-Technik* (Abb. 4). Hingegen verwendet man bei der Technik „*Fractional Echo*“ oder auch „*partielle Echotechnik*“, die unvollständige Auslesung der K-Linien in Frequenzrichtung. Beide Techniken nützen diese Symmetrie des K-Raumes aus, in dem der K-Raum nur gut zur Hälfte in Phasen- oder Frequenzrichtung gefüllt wird. Der Rest des K-Raumes wird hierbei rechnerisch interpoliert. Beide

Methoden führen hierbei zu einer signifikanten Verkürzung der Messzeit, sowie zu einer Verminderung des SNR in geringem Maße. Die „*Partial-Fourier-Technique*“ und „*Fractional Echo-Technique*“ sind bei den schnellen Sequenzen der MR-Angiographie von entscheidender Bedeutung [Bernstein MA et al. 2004; Haacke EM et al. 1999; Liang Z et al. 2000; Vlaardingerbroek MT et al. 2003]. Eine Besonderheit stellt die zentrale elliptische K-Raumakquisition dar. Hierbei wird das Zentrum des K-Raumes, welcher hauptsächlich die Kontrastinformationen kodiert, vor den äußeren Linien des K-Raumes, die vor allem die anatomischen Strukturen kodieren, ausgelesen. Dieses wird insbesondere in der GRE günstig ausgenutzt. (Abb. K-Raum) [Wehrli FW et al. 1997; Wood ML et al. 1999].

Abb. 4 Fourier-Transformation des K-Raumes zum Bildraum



1.4.2 Hochfeld- und Ultrahochfeld-MRT

1.4.2.1 Einfluss des statischen Magnetfeldes auf die Bildgebung

Die Relaxationszeiten für Protonen im Ultrahochfeld MRT unterscheiden sich von denen der Hochfeld-MRT bei 1,5 Tesla. Generell nimmt die longitudinale Relaxationsrate (R_1) mit zunehmender Feldstärke zu [Koenig SH et al. 1984; Bottomley PA et al. 1984], das bedeutet, die T_1 Relaxationszeiten bei 3,0 Tesla sind gegenüber 1,5 Tesla verlängert, wo hingegen die T_2 -Zeiten bei 3,0 Tesla im Vergleich zu 1,5 Tesla verkürzt sind, bzw. je nach Gewebekompartiment nahezu gleich bleiben [Bottomley PA et al. 1984].

Die veränderten T1- und T2-Relaxationszeiten beeinflussen somit die Wahl von TR und TE der entsprechenden MR-Sequenzen. Eine Übersicht über die in der Literatur erwähnten longitudinalen Relaxationsraten biologischer Gewebe bei 3,0 Tesla findet sich in den Papers von Mlynarik V et al. (2001) und Ethofer T et al. (2003). Generell festhalten kann man, dass die T1-Relaxationszeiten von Blut und Liquor cerebrospinalis bei 3,0 Tesla der Ultrahochfeld-MRT im wesentlichen unverändert bleiben, hingegen die Einflussfaktoren der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie aufgrund der veränderten T1-Relaxationszeiten des gadoliniumchelatbasierten Kontrastmittels eigenständige Veränderungen erfahren. Die uneinheitliche Veränderung der Relaxationszeiten biologischer Gewebe führt dazu, dass bei identischen Pulssequenzparametern der Kontrast, z.B. zwischen grauer Hirnsubstanz und weißer Hirnsubstanz und Liquor cerebrospinalis, in der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla verändert ist.

1.4.2.2 Gradientenperformance

Entscheidend für die Geschwindigkeit des MR-Scans und die Signalausbeute ist vor allem die hardwareseitige Qualität der implementierten Gradientenspulensysteme. Diese wird im wesentlichen durch zwei Parameter determiniert, dazu gehört die maximal erreichbare Gradientenfeldstärke mit ihrer Einheit mT/m, sowie die sogenannte „slew rate“, d.h. die *Anstiegsgeschwindigkeit des Feldgradientens* oder auch *Rampenzeit* genannt mit der Einheit mT/m · ms. Beide Feldgrößen bestimmen die erreichbare minimale Schaltdauer des HF-Anregungspulses und des Auslesegradienten und führen zu einer minimalen Repetitionszeit [Stehling MK et al. 1997]. Die Kombination aus einer minimalen Repetitionszeit (TR) und einer kurzen Echozeit (TE) ermöglicht die ultrakurzen Datenakquisitionszeiten in den verwendeten Gradientenechosequenzen. Erst die Weiterentwicklung der MR-Scannertechnik mit dieser maximalen Verkürzung der Repetitionszeiten hat die schnelle Bildakquisition eines 3D-Datensatzes zur Durchführung der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie (CE-MRA) seit ihrer Einführung von Prince et al. möglich gemacht [Prince MR et al. 1999].

1.4.2.3 Spulentechnik

Das Hochfrequenzsystem (HF-System) eines MR-Scanners sendet einen HF-Impuls hoher Leistung in der Regel im Kilowattbereich mit einer definierten Frequenz,

Amplitude und Phase in die Sendespule. Die Folge hiervon ist, dass das zu untersuchende Volumen im Patienten einer Anregung ausgesetzt wird und ein Echo erzeugt, das daraufhin als MR-Signal von der Empfangsspule empfangen werden kann. Die hierbei aufgebaute HF-Kette ist frequenzabhängig, so dass bei der Ultrahochfeld-MRT von 3,0 Tesla es zu einer veränderten Protonen-Lamorfrequenz von etwa 127 MHz gegenüber 63,7 MHz bei 1,5 Tesla Feldstärke kommt. Die eingesetzten Feldlinien des Spulen- B_1 -Feldes sollen hierbei senkrecht zum Hauptfeld verlaufen, wobei die Feldrichtung Z entlang der Röhre ausgerichtet wird. Das homogenste B_1 -Feld wird mit sogenannten mehrkanaligen „Birdcage-Spulen“ erzeugt. Diese Spulen sind meist mit zwei oder mehr Empfangskanälen ausgestattet, das gewonnene Signal wird schließlich bei kombinierten Sende- und Empfangsspulen der nachgeschalteten Empfangskette zur Verfügung gestellt. Durch die Verwendung mehrkanaliger Spulensysteme kann der RF-Puls auch über mehrere Kanäle, Impulse geringer Energie mit räumlich variiert Amplitude und Phase aufgespalten werden. Dieses kann insbesondere günstig verwendet werden, um das Phänomen der *dielektrischen Aufhellung* bei der Ultrahochfeld-MRT, sowie der Problematik der HF-Feldinhomogenitäten in der klinischen Bildgebung entgegen zu wirken. Bei der Ultrahochfeld-MRT von 3,0 Tesla, als auch bei größeren Feldstärken, finden kombinierte zirkular polarisierende Sende-, und Empfangskopfspulen Anwendung, die mit ihren multiplen Empfangskanälen von derzeit 8-32 Empfangselementen die *Methode der parallelen Bildgebung* nutzbar macht.

1.4.3 Sequenztechnik

1.4.3.1 Gradientenechosequenz

Im klinischen Alltag wird die Aufnahme des K-Raumes mit sogenannten Pulssequenzen durchgeführt, die durch das wiederholte Einstrahlen von RF-Pulsen und Feldgradienten gekennzeichnet sind. Das konkrete Schema der Einstrahlung bestimmt hierbei den Typ der Pulssequenz. Insgesamt finden drei als *Basis-Puls-Sequenzen* bezeichnete Pulssequenzen Einzug in die Klinik. Hierzu zählt die *Spin-Echo-Sequenz (SE)*, die *Inversion-Recovery-Sequenz (IR)* sowie die *Gradientenecho-Sequenz (GRE)*.

Nachfolgend soll die im Studienprotokoll angewandte Gradientenecho-Sequenz aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie

erklärt werden. Dieser Sequenztyp wird unter den verschiedensten Namen geführt, so z.B. Gradientenecho (*GRE*), *GRASS* oder „Fast-Field-Echo“ (*FFE*), als auch die in unserem Versuchsaufbau Verwendung findende *FLASH-Sequenz* („Fast-Low-Angel-Shot“, Siemens Medical System, Erlangen, Deutschland).

Bei den Gradientenechosequenzen wird nicht eine Hochfeld-Impuls-, sondern nur die *Gradientenspule* zur Erzeugung des Echos verwendet. Zu diesem Zweck wird der Frequenzkodiergradient zuerst mit negativer Polarität vorgeschaltet, dieser bewirkt zunächst eine *Dephasierung* des Spins. Durch anschließendes Umschalten auf positive Polarität wird bewirkt, dass die zuvor erfolgte Dephasierung wieder rückgängig gemacht wird, man spricht jeweils von *Rephasierung*. Es kommt anschließend zum Echo. Abbildung 5 zeigt den Aufbau einer Gradientenechosequenz mit einem exemplarischen Pulswinkel von 90° . In den ursprünglich entwickelten FLASH-Sequenzen war die zuvor beschriebene Rephasierung des Phasenkodiergradienten nicht implementiert, hierdurch waren diese Sequenzen sehr artefaktanfällig [Haase A et al. 1985; Zur Y et al. 1988].

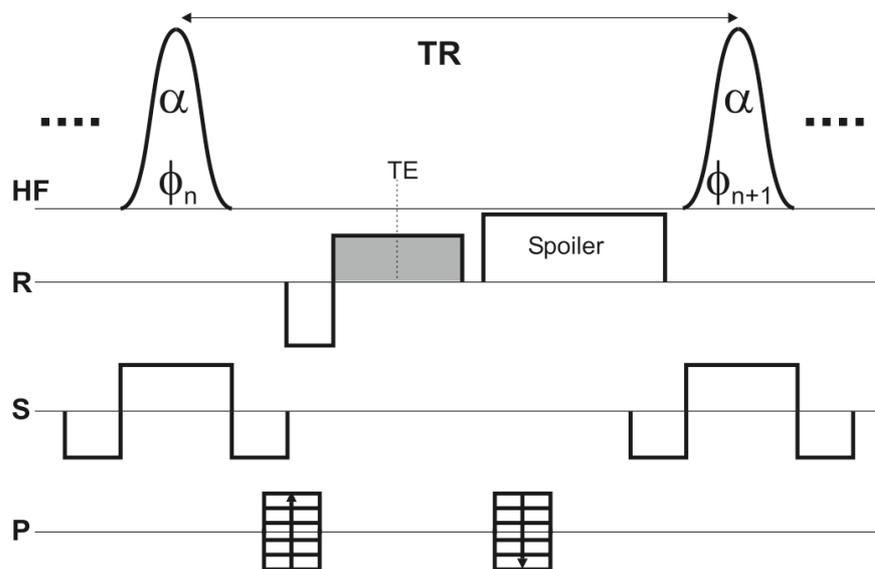


Abb. 5: FLASH-Sequenz; HF = Hochfrequenz; R = Read out Gradient;
S = Schichtdicke; P = Phasenkodiergradient

Erst die eingeführte Rephasierung der Phasenkodierung ergab eine stabile Methode, die jedoch einen Mischkontrast von T1 und T2 zeigt [Gyngell ML et al. 1986].

Eine Besonderheit der Gradientenechosequenz ist, dass der 180° Impuls wegfällt, somit können sehr kurze Repetitionszeiten (TR) mit sehr viel schnelleren Bildakquisitionen erreicht werden. Diese sind aufgrund ihrer Geschwindigkeit sehr viel weniger anfällig für Bewegungsartefakte und machen sie zur Sequenz der Wahl, wenn es um kurze Bildaufnahmezeiten, wie z.B. die Abbildung eines schnellen arteriellen KM-Bolus geht. Aufgrund des Wegfalls des 180° Impulses werden statische Feldinhomogenitäten jedoch nicht ausgeglichen und das Signal zerfällt mit $T2^*$. Der Bildkontrast wird auch hierbei als $T2^*$ -Kontrast bezeichnet. Dieser wird durch TE beeinflusst. $T2^*$ -gewichtete Bilder sind bei der Detektion von Kalkablagerungen sowie Blutabbauprodukten (Hämoglobin, Hämosiderin) in Geweben, bzw. intravaskulär bei wandständigen Thromben oder Dissektion von großem Nutzen. Ein Problem der GRE zeigt sich insbesondere bei der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie, bei der eine möglichst reine $T1$ -Gewichtung gewünscht ist. Bedingt durch die zum Teil sehr schnellen, sehr kurzen Repetitionszeiten zeigt sich das Problem, dass von der vorherigen Anregung noch Signal übrig ist, dieses muss vor der nächsten Messung zerstört werden. Das geschieht durch den Einbau eines sogenannten „RF-Spoiling“, was bedeutet, dass sich die RF-Pulsphase nach einem bestimmten Schema von Puls zu Puls ändert. Sie findet in den aktuell gebräuchlichen FLASH-Sequenzen Verwendung. Das Kontrastverhalten von „gespoilten“ Gradientenechosequenzen ist somit wie folgt:

1. Mit abnehmender TR nimmt die $T1$ -Gewichtung zu
2. Die $T1$ -Wichtung nimmt mit zunehmendem Flip-Winkel zu
3. Die $T2^*$ -Wichtung nimmt mit zunehmendem TE zu.

Der Einfluss des Flip-Winkels zeigt sich wie folgt, bei kleinem Flipwinkel und kurzem TE resultieren protonengewichtete Bilder und der $T1$ -Effekt wird durch hohe Flip-Winkel verstärkt. Grundsätzlich unterscheidet man auch zwischen 2D- und 3D-Gradientenechosequenzen. 3D-gespoilte Gradientenechosequenzen ermöglichen die Aufnahme eines volumetrischen Dünnschichtdatensatzes, ohne einen Zwischenschichtabstand, somit ist eine Reformation des Datensatzes in jeder beliebigen Richtung zur Datennachverarbeitung und Befundung möglich.

1.4.3.2 Parallele Bildgebung

Die Methoden der parallelen Bildgebung basieren auf der parallelen Signaldetektion mit mehreren, nebeneinander platzierten Oberflächenspulen. Diese werden als sogenannte Spulenarrays bezeichnet. Hiermit lässt sich ein weiterer Geschwindigkeitsgewinn erzielen, der differierend von den Methoden der schnellen Pulssequenz nicht die Abfolge der Phasenkodierschritte weiter beschleunigt, sondern stattdessen deren Anzahl reduziert. Die gewünschte Zeitersparnis wird dabei ohne höhere Schaltraten der Gradienten und ohne vermehrte Gewebserwärmung (SAR) erreicht. Ebenfalls ist man so in der Lage, elegant das Problem der Irritation von Nervenzellen durch das zu schnelle Schalten starker Gradientenfelder in den Griff zu bekommen [Schmitt F et al. 2001].

Die Reduktion der Phasenkodierung erfolgt durch die Vergrößerung des Abstandes der Kodierschritte. Wird z.B. der Abstand verdoppelt, so wird die maximale Phasenkodierung nur mit der Hälfte der Schritte und somit mit der Hälfte der Zeit erreicht. Dies geht jedoch mit der Verkleinerung des FOV in Richtung der Phasenkodierung einher, es entstehen überstehende Bildanteile am gegenüberliegenden Bildrand als Faltungsartefakte.

Die Beseitigung dieser aufgetretenen Faltungsartefakte spielt bei der Methode der parallelen Bildgebung eine entscheidende Rolle, hierbei wird von jedem Element des Spulenarrays ein separates Bild mit reduziertem FOV generiert. Diese Einzelbilder sind durch Faltung verschiedener Bildanteile überlagert und dadurch nicht unterscheidbar, jedoch erfolgen diese Überlagerungsschritte mit verschiedenen Gewichtungen, die von der räumlichen Sensitivität des jeweiligen Elementes abhängen. Diese Besonderheit der individuellen Empfindlichkeit erlaubt es schließlich, die überlagerten Bildanteile mathematisch voneinander zu trennen und ein einfaltungsfreies Bild im gesamten FOV zu rekonstruieren. Hierbei wird ebenfalls die Gewichtung durch die Spulensensitivität aufgehoben, so dass schließlich das fertige MR-Bild mit einer homogenen Intensität entsteht.

Es werden erhöhte technische Voraussetzungen für die Durchführung einer parallelen Bildgebung gestellt, so weisen die heute verwendeten Spulenarrays zwei bis acht Elemente in einer starren geometrischen Konfiguration auf, da diese geometrische Anordnung einen großen Einfluss auf das resultierende Signal-zu-Rauschverhältnis hat. Des Weiteren ist die räumliche Sensitivität der Arrayspulen während der Untersuchung

extrem empfindlich gegenüber Lageveränderungen, so dass im wesentlichen starre Anordnungen mit einer käfigartigen Struktur („Birdcage“-Spulen) Verwendung finden. Für den Empfang des Gerätesignals braucht man zudem auf der Empfangsseite eine entsprechende Anzahl, unabhängiger Empfangskanäle am MR-Tomographen. Mit Hilfe von Referenzmessungen zu Beginn der Untersuchung, erfolgt eine präzise Bestimmung der räumlichen Sensitivität der Arrayspulen für die anschließende zuverlässige Bilddatenrekonstruktion. Die heute auf kommerziell erhältlichen MR-Geräten angebotenen parallelen Methoden unterliegen verschiedensten Bezeichnungen, so auch *SENSE*, *AIPET*, *ASSET*, oder im Studienprotokoll *GRAPPA*. Von zentraler Bedeutung für all diese Methoden der parallelen Bildgebung und deren Rekonstruktion ist, dass es zu einer Beschleunigung der Untersuchungssequenzen ohne Beeinflussung des Bildkontrastes kommt. Die somit akquirierten Bilder können nach den gleichen Kriterien interpretiert werden, wie herkömmliche Datensätze gleicher Untersuchungssequenzen ohne Methoden der parallelen Bildgebung.

Der Geschwindigkeitsgewinn ergibt sich hierbei direkt aus der Reduktion der Phasenkodierung. Der hierbei angegebene Faktor bezeichnet die Erhöhung des Abstandes der Phasenkodierung und entspricht somit dem Beschleunigungsfaktor. Dieser Faktor kann Zahlenwerte ganzzahlig oder gebrochen zwischen eins und maximal vier annehmen. Die generellen Vorteile der parallelen Bildgebung bestehen in der:

1. deutlichen Verkürzung von Akquisitionszeiten,
2. der Möglichkeit bei zumutbarer Messzeit die Ortsauflösung und
3. die Anzahl der abgebildeten Schichten zu erhöhen.
4. Möglichkeit zur Unterdrückung von Artefakten. Dieses gilt insbesondere für die *echoplanaren Sequenzen (EPI)*, bei denen Feldinhomogenitäten aufgrund variabler Suszeptibilität, Bewegung und Fluss häufig zu erheblichen Artefakten führen.
5. Die parallele Bildgebung kann als ein Mittel zur Lärmreduktion genutzt werden, da durch die Verkürzung des Auslegezuges bei gleich bleibender Dauer die Schaltrate der Gradienten reduziert werden kann.

Im besonderen Maße profitieren dynamische Sequenzen von den Techniken der parallelen Bildgebung. So ist es möglich Kontrastmittel gestützte MR-Angiographie mit

ultrakurzen Akquisitionszeiten durchzuführen, um die venöse Kontamination und Bewegungsartefakte zu minimieren.

Ein Kritikpunkt an den Methoden der parallelen Bildgebung liegt in einem geringen SNR-Verlust. Dieser kann durch Verwendung von Ultrahochfeld-MRT (3,0 Tesla) mit einer gewissen SNR-Reserve gegenüber den gleichen Untersuchungssequenzen unter Hochfeldbedingungen (1,5 Tesla) kompensiert werden [Blaimer M et al. 2004; Roemer P et al. 1990; Pruessmann K et al. 1999; Sodickson DK et al. 1997; Griswold MA et al. 2002].

1.4.4 Paramagnetische Kontrastverstärkung, „Bolus-Timing“ und „first-pass“ Bildgebung

Die Signalintensitätsdifferenzen (SI-Differenz) zweier Gewebe bestimmen den Bildkontrast in der MRT. MR-Kontrastmittel sind Pharmazeutika, die zu einer Kontrastanhebung und aufgrund ihrer Pharmakokinetik, zu einer Verbesserung der Diagnostik führen. Man unterscheidet generell drei Arten von MR-Kontrastmitteln:

1. Paramagnetische Substanzen
2. Superparamagnetische Substanzen
3. Ferromagnetische Substanzen

Die Möglichkeiten der Bildbeeinflussung sind unterschiedlich. Sie reichen von der Beeinflussung der Spin- oder Protonendichte, zur Verkürzung der T1- und T2-Relaxationszeit, bis zu der Beschleunigung der Dephasierung durch lokale Feldinhomogenitäten. Die Stärke eines Kontrastmittels wird durch seine Relaxivität beschrieben. Relaxivität $R1$ oder $R2 = 1/T1$ oder $1/T2$ [20°C einer bestimmten Larmor-Frequenz].

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind niedermodkulare, gering visköse Lösungen, die sich allgemein durch eine sehr gute Verträglichkeit und geringe osmotische Belastung und Toxizität auszeichnen [Niendorf HP et al. 1997]. Aufgrund der niedrigen Dissoziationskonstante der verwendeten Komplexe ist eine klinisch relevante Freisetzung von potentiell toxischem Gadoliniumion ausgesprochen gering aufgrund der recht hohen thermodynamischen Stabilität der Gadoliniumchelate [Runge VM et al.

2000; Shellock FG et al. 1999; Runge VM et al. 2001; Niendorf HP et al. 1999]. Bis auf Gadobutrol (Gadovist ®; 1,0 mmol/l) werden alle gadoliniumbasierten Kontrastmittel in einer Lösungskonzentration von 0,5 mol/l angewendet.

Schwere Nebenwirkungen werden bei den konventionell erhältlichen Präparaten insgesamt ausgesprochen selten beobachtet. Die Rate der leichten Nebenwirkung umfasst im wesentlichen Kopfschmerzen, Übelkeit, Geschmacksstörungen oder auch Urtikaria mit einer Gesamtrate von in etwa 7% bei vorwiegend leichten bis moderaten Reaktionen (Tabelle 1) [Kirchin MA et al. 1998; Rosati G et al. 1994; Niendorf HP et al. 1994; Runge VM et al. 1991].

Tab. 1: Gd-BOPTA Kontrastmittel Nebenwirkungen [Kirchin MA et al. 2004]

Adverse event	Magnevist (0.5 mol/L)	Dotarem (0.5 mol/L)	ProHance (0.5 mol/L)	Omniscan (0.5 mol/L)	MultiHance (0.5 mol/L)	Gadovist (1.0 mol/L)	OptiMARK (0.5 mol/L)
No. of patients	1068 ref 6†	149 ref 44†	1709 ref 9‡	439/700 ref 56†/42†	2367 ref 13§	—	1663 ref 14
Headache (%)	3.6	~4	0.4	1.8/4.4	1.9	N/A	7.5
Nausea (%)	1.5	~4	1.1	0.9/3.6	1.3	N/A	2.6
Taste perversion (%)	0.3	N/A	1.2	0.9/2.1	1.1	N/A	5.7
Urticaria (%)	0.3	N/A	0.4	0.7/0.1	0.3	N/A	N/A

N/A = not available.

*Adverse events reported as having unknown, uncertain, possible, probable or definite relationship to contrast agent.

†Clinical trials concerning central nervous system lesions only.

‡Clinical trials concerning central nervous system and body.

§Clinical trials concerning central nervous system, liver, cardiac, breast, MRA, and pediatric and special populations.

||Clinical trials concerning central nervous system, liver, breast, MRA and pediatric and special populations.

Im Gegensatz zu den jodhaltigen Kontrastmitteln besteht eine wesentlich geringere Nephrotoxizität für die Gadoliniumchelate, so dass diese auch bei vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen der Patienten angewendet werden können [Lambrecht LJ et al. 1998; Haustein J et al. 1992; Rieger J et al. 2002].

Die paramagnetische Wirkung der Gadoliniumchelate rührt von ihren Metallionen her, wo hingegen die Pharmakokinetik durch den Chelatbildner bestimmt wird [Knopp MV et al. 1990]. Für den angiographischen Kontrast entscheidend ist die T1-Zeitverkürzung des Blutes, die ihrerseits von der Relaxivität und auch der Konzentration des angewendeten Kontrastmittelbolus abhängt. Eine Besonderheit fällt beim Gadoliniumchelate Gd-BOPTA (MultiHance®) auf: diese Substanz weist eine nahezu doppelt so hohe Plasma-T1-Relaxivität auf, wie alle anderen klinisch verwendeten Substanzen (Tabelle 2).

Tab. 2: Physikochemikalische Charakteristika von Gadoliniumchelate MR-Kontrastmitteln [Kirchin MA et al. 2004]

Characteristic	Magnevist (0.5 mol/L)	Dotarem (0.5 mol/L)	ProHance (0.5 mol/L)	Omniscan (0.5 mol/L)	MultiHance (0.5 mol/L)	Gadovist (1.0 mol/L)	OptiMARK (0.5 mol/L)
Molecular structure	Linear, ionic	Cyclic, ionic	Cyclic, nonionic	Linear, nonionic	Linear, ionic	Cyclic, nonionic	Linear, nonionic
Thermodynamic stability constant (log K_{eq})	22.1	25.8	23.8	16.9	22.6	21.8	16.6
Conditional stability constant at pH 7.4	18.1	18.8	17.1	14.9	18.4	—	15.0
Osmolality (Osm/kg)	1.96	1.35	0.63	0.65	1.97	1.6	1.11
Viscosity (mPa · s at 37°C)	2.9	2.0	1.3	1.4	5.3	4.96	2.0
T1 relaxivity (L/mmol · s ⁻¹) 0.47 T, plasma	4.9	4.3	4.6	4.8	9.7	5.6	N/A
Metal chelate (mg/mL)	469	278.3	279.3	287	334	604.7	330.9
Excess chelate (mg/mL)	0.4	—	0.23	12	—	—	28.4

N/A = not available.

Aufgrund der Anwesenheit einer hydrophobischen Benzyloxymethyl-Gruppe von Gd-BOPTA besitzt diese Substanz einen dualen Eliminationsweg mit einer renalen und hepatobiliären Ausscheidung [Spinazzi A et al. 1999; Kirchin MA et al. 1998]. Die erhöhte Plasmar relaxivität von Gd-BOPTA wird durch die schwache Interaktion der Substanz mit dem Albumin des Blutplasmas und seiner hohen thermodynamischen Stabilität erklärt, die ihrerseits zu einer Reduktion der Präzision des Gadoliniumatoms und damit zu einer erhöhten Relaxationsrate führt [Kirchin MA et al. 1998; Banci L et al. 1991; Spinazzi A et al. 1997]. Die gadoliniumchelatebasierten Kontrastmittel, insbesondere Gd-BOPTA (MultiHance®), weisen eine pharmakokinetische Besonderheit auf, die insbesondere in der „first pass“ MR-Angiographie zu berücksichtigen ist. Ca. 50% des im ersten Arterientransit mittels Kontrastmittelbolus anflutenden, an Albumin gebundenen Gadoliniumchelates, diffundiert in dem wenige Sekunden dauernden Transit durch die Gefäßmembran und reichert sich in den Strukturen der Gefäßwand, wie auch in dem umgebenden Referenzgewebe an. Die zweite Hälfte des Kontrastmittels wird mit dem Blutfluss über das nachgeschaltete venöse System zum Herzen abtransportiert. Aufgrund des raschen Kontrastmittelübertrittes (ca. 50%) ist, für die nachfolgenden CE-MRA-Messungen, mit einem verminderten CNR aufgrund der KM-Aufnahme des umgebenden Referenzgewebes zu rechnen. Darüber hinaus ist für die exakte Planung und Durchführung der CE-MRA ein korrektes „Bolustiming“ unerlässlich, grundlegende Arbeiten hierzu, unter Verwendung einer automatisierten Kontrastmittelspritze und

eines speziellen Sequenzprotokolls wurden von Earls JP et al. (1996) vorgestellt und finden im nachfolgenden Studienprotokoll Anwendung.

1.5 Kontrastverstärkte MR-Angiographie der Hände

Die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie der großen Gefäße ist mittlerweile eine Routineuntersuchung in der MR-Bildgebung. Die Indikation zur Durchführung einer MR-Angiographie der Hände ist vielfältig. In den häufigsten Fällen werden die Patienten aufgrund akuter oder chronischer Ischämien zugewiesen. Die hierbei zugrunde liegenden Gefäßpathologien sind vielschichtig und reichen von arteriosklerotischen Erkrankungen über Thrombosen, Embolien, Vaskulitiden, Vasospasmen bis hin zu iatrogenen Komplikationen. Ein weiteres, wichtiges Indikationsgebiet ist die prächirurgische Visualisierung der Gefäßanatomie, hierbei wird eine sogenannte arterielle „Road Map“ erstellt als Grundlage für die nachfolgende chirurgische Intervention. Dieses ist insbesondere auch vor Transplantationsoperationen, z.B. der Radialarterie für koronare Bypassoperation, von entscheidender Bedeutung, um eine suffiziente Versorgung der Hand über Kollateralen der Ulnararterie zu gewährleisten. Die Darstellung der ausgesprochen schmalen Gefäßkaliber der Hand, wie auch des Handgelenkes, erfordern besondere technische Voraussetzungen. Entgegen den bereits etablierten Techniken zur MR-Angiographie der Becken-Beinarterien mit ihren großlumigen Gefäßen, wird bei der Diagnostik der Handarterien eine besonders hohe Ortsauflösung gefordert, bei insgesamt ultrakurzen Akquisitionszeiten, aufgrund einer frühzeitigen venösen Kontamination.

Der arteriovenöse Transit des applizierten KM-Bolus beträgt hierbei nur wenige Sekunden und das applizierte paramagnetische Kontrastmittel diffundiert rasch in die umgebenden Gewebsstrukturen. Um eine Optimierung aus kurzer Akquisitionszeit und geringer venöser Kontamination bei maximaler örtlicher Auflösung zu gewährleisten, kamen in der Vergangenheit dezidierte Handspulen mit einem ausgesprochen kleinen FOV zur Anwendung. Allerdings ist in der Diagnostik der Handvaskularisation bei rheumatischen Erkrankungen, Kollagenosen und auch vasospastischer Phänomene, wie dem Raynaud-Phänomen, die vergleichende Visualisierung beider Hände zur Darstellung einer symmetrisch ausgeprägten charakteristischen Gefäßpathologie unerlässlich.

Bisherige Techniken der bimanuellen Hochfeld CE-MRA bei 1,5 Tesla zeigten ihre Limitationen in der Abgrenzbarkeit der feinsten Digitalarteriensegmente auf [Winterer JT et al. 2000]. Neuere Arbeiten zur CE-MRA unter Ultrahochfeldbedingungen bei 3,0 Tesla der Beckenbeinarterie zeigten hingegen eindrucksvolle Ergebnisse für das Signalverhalten in der Poplitealarterie, mit einem SNR-Gewinn von 36% und einem CNR-Gewinn von 97%. Demgegenüber fand sich ein überproportionaler Gewinn von 44% SNR und 127% CNR in den kleinen Gefäßen der unteren Extremitäten.

Die für die Becken-Beinarterie alternativ entwickelten Techniken, wie z.B. die „Bolus-Chase-Technique“, mit der exzellenten Abbildung langstreckiger Gefäßstrombahnen, unter Verwendung eines automatischen Tischvorschubes und nachfolgender sequentieller Abbildung anatomischer Schichten, ist aufgrund des kleinen Zielvolumens der Handvaskularisation nicht möglich. Alternative Techniken zum bisherigen Goldstandard der DSA, mit ihren bekannten Nachteilen, wie der Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen, der Invasivität des Verfahrens und ihren Methodik bedingten Nachteilen des Risikos der Infektion, Blutung und Gefäß-/Nervenläsion, stellen unverändert eine Herausforderung dar. Die Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla, mit einer zu erwartenden Verdopplung des Signal-zu-Rauschverhältnisses gegenüber standardisierten Hochfeldtechniken, zeigt hierzu erste interessante Ergebnisse auf [Connell DA et al. 2002; Lee VS et al. 2004; Wentz et al. 2004; Bilecen et al. 2004, Walcher J et al. 2006].

Darüber hinaus bietet die CE-MRA der Hände im Vergleich zur DSA aufgrund ihres Verzichtes von ionischen Kontrastmitteln und der Anwendung von Gadoliniumchelat basierten, paramagnetischen MR-Kontrastmitteln mit ihrer exzellenten klinischen Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungsrate, auch eine Anwendung an einem schwierigen Patientenkollektiv mit renalen Vorerkrankungen oder bestehender Jodallergie [Kirchin MA et al. 2003; Rieger J et al. 2002].

1.6 Fragestellung

Bei den diagnostischen Verfahren zur Diagnosesicherung des Raynaud-Phänomens stehen zurzeit funktionelle Untersuchungen zur Ischämiediagnostik mittels Duplex-Sonographie, Oszillographie, plethysmographischen Techniken, wie auch Provokationstests im Vordergrund [Bukhari M et al. 1996; Campbell PM et al. 1975; Rodnan GP et al. 1980; Flavahan NA et al. 2003; Walcher J et al. 2006].

Die Katheterangiographie ist unverändert der „Goldstandard“ in der Visualisierung der vaskulären Veränderungen bei Raynaud-Phänomen [Winterer JT et al. 2002; Bronka KM et al. 1983; Mianyj FM et al. 2002].

Allerdings muss die Indikation zur beidseitigen intraarteriellen Katheterangiographie (DSA) aufgrund der Invasivität des Verfahrens, der damit verbundenen Strahlenbelastung, dem Risiko der Entwicklung einer Allergie auf jodhaltiges Kontrastmittel, sowie den methodikbedingten Risiken der Katheterangiographie, wie Infektion, Blutung und der Gefäß-/Nervenläsion, kritisch gestellt werden [Joarder R et al. 2001].

Eine Alternative hierzu stellt die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie der Hände (CE-MRA) dar. Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine minimale Invasivität und eine exzellente Verträglichkeit des verwendeten Kontrastmittels bei der gleichzeitigen, beidseitigen Darstellung der Handgefäßmorphologie aus [Winterer et al. 2000; Kirchin MA et al. 2003; Rieger et al. 2002].

Die CE-MRA der Hände an MR-Tomographen mit 1,5 Tesla unterliegt bislang jedoch noch technischen Limitationen im Signalverhalten und der Abgrenzbarkeit der feinen Digitalarteriensegmente (P1, P2, P3). Es soll daher erstens der Frage nachgegangen werden, ob die Methode der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla, mit einer zu erwartenden Verdopplung des Signal-zu-Rauschverhältnisses (SNR), sowie der damit verbundenen Erhöhung der diagnostischen Bildqualität, als eine neue, konkurrenzfähige Methode zur DSA etabliert werden kann. Frühere Studien in der Untersuchung von Becken-Bein-Arterien bei Ultrahochfeld-MRT mit 3,0 Tesla zeigen viel versprechende Ergebnisse auf [Leiner T et al. 2003]. Es ist somit zu erwarten, dass die Darstellung der Handarterien mit den sehr kleinen Gefäßkalibern in den Digitalästen in besonderem Maße von dem gesteigerten Signalverhalten der neuen Technik profitiert.

Es sollte daher der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Methode der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla mit der Verbesserung der Signalqualität und diagnostischen Bildqualität für die technisch anspruchsvolle bildgebende Diagnostik des Raynaud-Phänomens, mit seiner charakteristischen Pathologie der sehr kleinen Gefäßkaliber der Digitalarterien, günstig genutzt werden kann.

Erste Fallberichte zur Visualisierung der Gefäßpathologie des RP bei 3,0 Tesla zeigen interessante Ergebnisse auf [Walcher J et al. 2006].

1.7 Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, als mögliche Alternative zur invasiven Digitalen Subtraktionsangiographie der Hände (DSA), in einer prospektiven klinischen Studie, intraindividuell die Bildqualität und die diagnostische Wertigkeit der Ultrahochfeld-MR-Angiographie der Hände bei 3,0 Tesla, im Vergleich zu etablierten 1,5 Tesla-Technik zu evaluieren. Hierzu wurden vergleichende SNR- und CNR-Messungen durchgeführt, sowie die angiographischen Bildkriterien von drei erfahrenen Beobachtern graduiert und im Hinblick auf die diagnostische Wertigkeit beim Vorliegen eines Raynaud-Phänomens, wie auch bei gefäßgesunden Probanden ausgewertet. Hierzu wurden zwei Subkollektive mit identischen Untersuchungsprotokollen an beiden Geräten untersucht:

1. Personen mit angiologisch unauffälligen Handarterienstatus und
2. Patienten mit pathologischen Gefäßprozessen im Rahmen eines Raynaud-Phänomens.

Alle Untersuchungspersonen wurden zum Ausschluss einer zugrunde liegenden Gefäßpathologie, respektive Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose Raynaud-Phänomen, einer dezidierten angiologischen Basisdiagnostik, bestehend aus funktionellen Tests unterzogen. Es sollte darüber hinaus der Frage nachgegangen werden, inwieweit unter Anwendung einer maximalen MR-Sequenz-Optimierung, mit ultrakurzen Akquisitionszeiten, einer zentralstehenden epiliptischen K-Raumkodierung und Methoden der parallelen Bildgebung eine Maximierung der Ortsauflösung bei Minimierung der venösen Kontamination der „first pass“ Angiographie erzielt werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Prospektive, monozentrische, offene, verblindete, vergleichende klinische Studie.

Die Durchführung der Studie erfolgte unter Einhaltung der ethischen Standards für die Anwendung von Studien am Menschen entsprechend der Deklaration von Helsinki, in ihrer 48. Novellierung vom Oktober 1996. Das Studienprotokoll wurde von der hiesigen Ethikkommission der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg genehmigt mit, positivem Ethikvotum vom 24.11.2003. Eine nachträglich eingereichte Abänderung zum initial vorgelegtem Studienprotokoll in der Revision 4 vom 04.06.2004 (aktueller Studienstand) wurde am 17.06.2004 genehmigt.

Für alle Patienten und Probanden lag vor Einschluss in die Studie, nach ausführlicher Aufklärung durch den zuständigen Studienarzt und Aushändigung der Probanden-, respektive Patienteninformation, eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

2.2 Selektionskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

- Subkollektiv 1: Personen ohne angiologischen Anhalt für eine arterielle Durchblutungsstörung der Hände.
- Subkollektiv 2: Symptomatische Patienten mit pathologischen Veränderungen der Handarterien in der angiologischen Diagnostik im Rahmen eines Raynaud Phänomens.
- Zustimmung zur Teilnahme an der Studie nach vorangegangener, ausführlicher Aufklärung, sowie schriftlicher Einverständniserklärung.
- Angiologisch Ausschluss einer arteriellen Durchblutungsstörung der Hand im Rahmen einer PAVK, Thoracic Outletsyndrom, signifikanter Stenosen und Aneurysmata.

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Personen mit relativen oder absoluten Kontraindikationen für die MRT (z.B. ferromagnetische Implantate oder Fremdkörper, Herzschrittmacher, Klaustrophobie)
- Schwangerschaft
- Ausgeprägte allergische Diathese
- Bekannte Kontrastmittelallergie gegen Gadoliniumchelate
- Dekompensierte Niereninsuffizienz
- Fehlende schriftliche Einverständniserklärung.

2.2.3 Abbruchkriterien

Abbruch der Studie aufgrund einer notwendigen medizinischen Indikation, diese sind z.B.:

- notfallmäßig erforderliche Therapie von embolischen Ereignissen
- Veränderungen der bestehenden Medikation, wie z.B. i.v.-Medikation mit vasoaktiven Medikamenten wie Prostavasin im Rahmen eines Befundprogresses des Patienten
- Abbruch der medizinischen Versorgung entgegen ärztlichem Rat und/oder zeitliche Verzögerung der nachfolgenden zweiten MR-Untersuchung und der Gefahr nicht konstanter Untersuchungsbedingungen
- Entzug der Einverständniserklärung während der laufenden Studie.

2.2.4 Patienten und Probanden

Die für eine aussagekräftige statistische Auswertung erforderliche Fallzahl wurde anhand einer Power-Schätzung festgelegt. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass aufgrund der physikalischen Gegebenheiten, die Erhöhung des statischen Magnetfeldes von 1.5 Tesla auf 3.0 Tesla eine größenordnungsmäßige Signalsteigerung um den Faktor 2 erwarten lässt. Mit einer Power von 0,9 kann so bei einer angenommenen Fallzahl von $n = 20$ Untersuchungspersonen, die Diskrimination einer Wertedifferenz von ca. 75% angenommen werden.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 33 Personen untersucht, von denen insgesamt 25 erfolgreich die Studie abgeschlossen haben.

Das Subkollektiv 1 wurde von 14 gefäßgesunden Probanden/innen (m = 10, w = 4), mit einem mittleren Alter von 27 Jahren (22 – 40 Jahre, SD 4,50 Jahre) gebildet.

Das Subkollektiv 2 wurde von 11 Patienten/innen (m=5, w=6) mit einem mittleren Alter von 41 Jahren (13-76 Jahre, SD 19,24 Jahre) gebildet, mit V.a. bzw. bereits gesichertem primärem oder sekundärem Raynaud-Phänomen.

Bei 6 weiteren Patienten/innen musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden.

Ein Patient (Nr. 19), wurde aufgrund ferromagnetischer Metallsplitter in der Daumenmuskulatur der rechten Hand, nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

Die hohe Anzahl der ausgeschlossenen Personen erklärte sich aus der Komplexität der Selektionskriterien und den hohen Ansprüchen des Untersuchungsprotokolls. Hierbei führten folgende Konstellationen zum Studienabbruch/-ausschluss ("Drop-Out"):

- Patient Nr. 3, klinisch vorgestellt mit Verdacht auf Raynaud-Syndrom, zeigte in der nachfolgenden angiologischen Diagnostik sowohl die klinischen Zeichen eines Hyperabduktionssyndroms beidseits, als auch das Bild einer fortgeschrittenen peripheren arteriovenösen Verschlusskrankheit (PAVK) der unteren und oberen Extremität.
- Patientin Nr. 4 wurde primär handchirurgisch zugewiesen, zeigte in der angiologischen Abklärung jedoch eine ausgedehnte, rasch progrediente Gangrän von PIII, Dig. IV der rechten Hand, mit der Indikation zur akuten chirurgischen Intervention.
- Patientin Nr. 8 mit klinischem V.a. Raynaud-Phänomen wies im Untersuchungsverlauf einen massiven Befundprogress mit fortschreitender Ischämie der Digitalarterien und Gefahr der beginnenden Gangrän auf, so dass die Zweituntersuchung, bei erfüllten Abbruchkriterien, nicht mehr durchführbar war.
- Patientin Nr. 10 mit klinischer Verdachtsdiagnose eines sekundären Raynaud-Phänomens bei diagnostizierter Sklerodermie und Overlap-Syndrom, wurde nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, da die Zweituntersuchung am 1.5 Tesla-Scanner (M2), aufgrund einer zeitintensiven Diagnostik auf Station Ehrlich, nicht innerhalb des vom Studienprotokoll vorgeschriebenen Zeitfenster erfolgen konnte.

- Patient Nr. 15, vorgestellt mit der Verdachtsdiagnose auf Raynaud-Phänomen zeigte das klinische und laborchemisch das Bild eines Morbus Wegener, mit einer immunologisch nachgewiesenen ANCA-positiven Vaskulitis, daher „Drop Out“.

2.3. Untersuchungsprotokolle

2.3.1 MR-Angiographie

Die MR-Angiographie-Untersuchungen wurden, wie folgt durchgeführt:

- Identische Sequenzprotokolle am MR-Sonata 1,5 Tesla (Siemens Medical System, Erlangen, Deutschland) und MR-Trio 3,0 Tesla (Siemens Medical System, Erlangen, Deutschland).
- Positionierung des Patienten in Bauchlage mit Lagerung beider Hände parallel in der Kopfspule.
- Kreislaufzeitbestimmung („Peak-Time“) arteriell in zeitaufgelöster koronarer 2D-Projektions-MRA mit „Care-Bolus“ und „Timing-Bolus“.
- Ultraschnelle multiphasische 3D-Gradientenechosequenzen mit paralleler Bildakquisition vor und nach i.v. Gabe von 0,1-mmol/kg Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco-Altana-Pharma, Konstanz, Deutschland)
- Datenrekonstruktion nach Bildsubtraktion der nicht kontrastverstärkten von den kontrastverstärkten Volumendatensätzen mit Dünnschicht-Maximum-Intensitätsprojektionen (MIP) und angulierten Zielvolumen-MIPs („Targeted-Volume-MIP“).

Alle Patienten- und Probandenuntersuchungen wurden an einem 3,0 Tesla Ganzkörper-MR-Tomograph Magnetom Trio (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) zum Untersuchungszeitpunkt (M1) und für die vergleichende Probanden- und Patientenuntersuchung, zu einem zweiten Untersuchungszeitpunkt (M2) an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-MR-Tomographen Magnetom Sonata (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Verwendet wurde hierzu eine kommerziell erhältliche, zirkulär polarisierende Achtkanal-Sende/Empfangskopfspule (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland). Beide MR-Tomographen sind mit baugleichen Gradientensystemen, mit einer maximalen Gradientenamplitude = 40 mT/m und einer

maximalen Anstiegsrate der Feldgradienten von 200 mT/m/s, ausgestattet. Die Leistung des Pulsverstärkers beträgt 15 Kilowatt, der Innendurchmesser der Patientenröhre 60 cm.

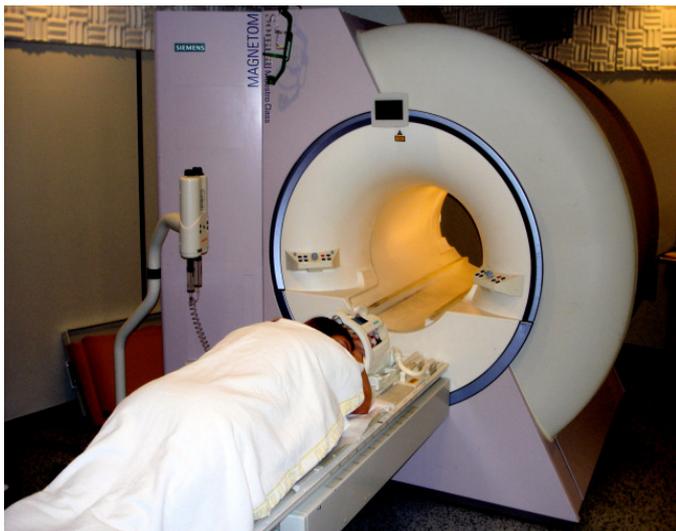
Um standardisierte Untersuchungsbedingungen für alle Patienten und Probanden zu gewährleisten, erfolgte für alle Untersuchungspersonen vor der Positionierung im MR-Tomographen eine Verweildauer von ca. 30 Minuten im klimatisierten Wartebereich bei standardisierten Raumtemperaturen von 21 °C und einer normalen Luftfeuchtigkeit von 50%. Die gleichen Bedingungen für Wartezeit, Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit wurden ebenfalls bei der Zweituntersuchung gewährleistet.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung M1 (3.0 Tesla Trio) und M2 (1.5 Tesla Sonata) wiesen alle eingeschlossenen Studienpatienten/innen mit der Verdachtsdiagnose Raynaud Phänomen klinische Zeichen der Ischämie an einer oder beiden Händen, mit zum Teil passagerem, schmerzhaften Tricolore-Phänomen, auf. Alle eingeschlossenen Probanden zeigten zum Untersuchungszeitpunkt M1 (Trio) und M2 (Sonata) keine klinischen Auffälligkeiten der Hände auf.

Die Lagerung der Patienten für die Untersuchung erfolgte Kopf voran, in Bauchlage mit leicht gestreckten Armen. Die Positionierung beider Hände in der Kopfspule erfolgte symmetrisch ausgerichtet, mit gering abgespreizten Fingern zur Vermeidung von Schleifenbildung, auf einer eigens hierfür angefertigten Handauflage (Werkstätten des Universitätsklinikum Freiburg) in einem Winkel von 30° zur Horizontalen.

Dieses geschah mit dem Ziel, eine möglichst komfortable Positionierung der Hände für die Zeitdauer der Untersuchung zu finden und um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Nach symmetrischer Anordnung der Finger beider Hände auf der Handauflage in der Kopfspule wurden diese ohne Druck mit Leukosilk® Klebeband fixiert (Abbildung 6 und 7: MR-Trio), (Abbildung 8 und 9: MR-Sonata).

Abb. 6: MR Trio – Lagerung des Patienten / Probanden**Abb. 7:** MR Trio – Positionierung der Hände**Abb. 8:** MR Sonata - Lagerung des Patienten / Probanden**Abb. 9:** MR Sonata – Positionierung der Hände

Zur Planung der nachfolgenden 3D-MR-Angiographie wurden mit Hilfe einer 2D-FLASH-Sequenz, initial „Localizer“-Bilder in axialer, sagittaler und koronarer Orientierung akquiriert.

Das Gesichtsfeld der Messung wurde individuell so an die Handanatomie angepasst, dass die gesamte Gefäßversorgung beider Hände vom Radiocarpalgelenk bis zu den Fingerspitzen eingeschlossen wurde.

Die kontrastverstärkte 3D-MR-Angiographie erfolgte in koronarer Schnittführung. Verwendet wurde eine stark T1-gewichtete, RF-gespoilte, elliptisch reorganisierte 3D-FLASH-Sequenz mit den folgenden Parametern: TE/TR: 1,4/3,7 ms, Bandbreite (BW):

545 Hz/Pixel, Flip-Winkel (FA): 20° - 24°, FOV: 200 x 200 mm bis 240 x 240 mm, 75%ige rechteckige Anordnung.

Mittels partieller K-Raumakquisition von 6/8 in Phasenkodierrichtung und Matrix-Interpolation auf 512 x 512 x 52 Datenpunkten resultierte eine effektive Voxelgröße von 0,4 mm x 0,4 mm x 1,0 mm (0,16 mm³). Durch Verwendung paralleler Bildgebung (*GRAPPA*, Beschleunigungs-Faktor: 2: 24 Referenzlinien im K-Raum Zentrum) konnte die Akquisitionszeit auf 20 Sekunden / Volumendatensatz gesenkt werden. Da die spezifische Absorptionsrate (SAR) zum Quadrat des Flipwinkels und der Feldstärke ansteigt, musste aufgrund der bestehenden Grenzwerte der Flip-Winkel bei 3,0 Tesla individuell angepasst werden [Brix G et al. 2002].

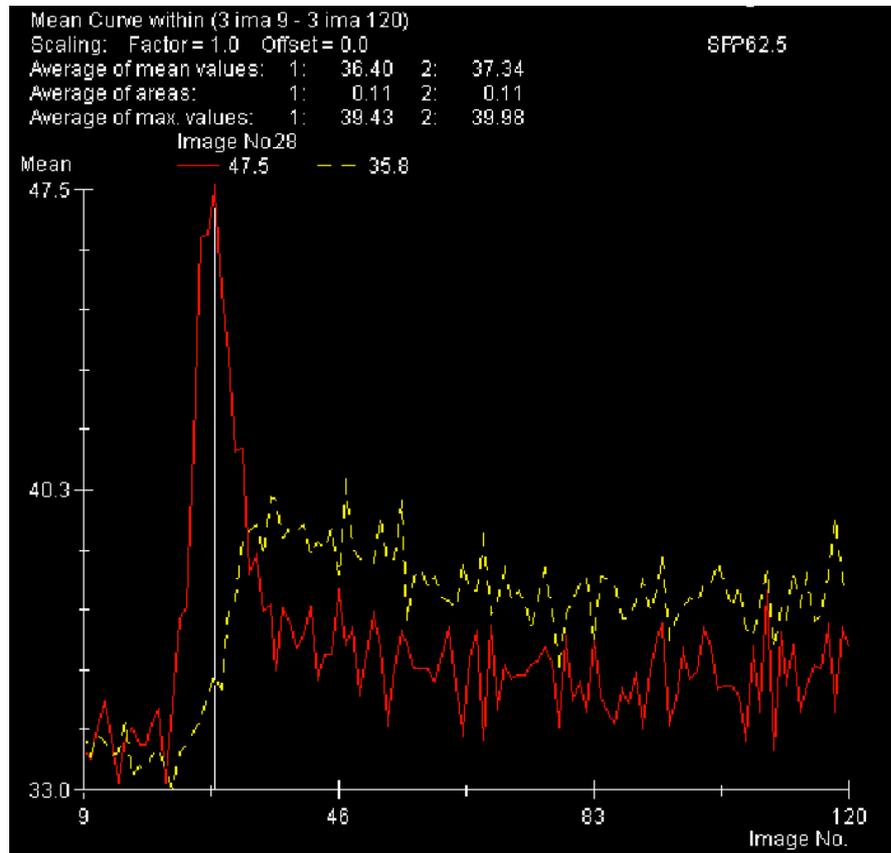
Für die spätere Datensubtraktion wurde vor Kontrastmittel-Applikation eine Basis-Messung (*Maske*) durchgeführt.

Die multiphasische MR-Angiographie nach Kontrastmittel-Gabe umfasste die Akquisition von drei kontinuierlich aufeinanderfolgenden Volumendatensätzen.

Zur Kontrastverstärkung wurden 0,1mmol/kg Körpergewicht Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco Altana Pharma, Deutschland) gefolgt von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung, über eine antekubital rechtsseitig eingelegte 20-Gauge-Venenverweilkanüle mittels eines Injektomaten appliziert (MR Trio: Solares[®], Medrad, Philadelphia, USA; MR Sonata: Spectris[®], Medrad, Philadelphia, USA).

Die individuelle Kreislaufzeit wurde in Anlehnung an das Protokoll von Earls JP et al. (1996) mittels einer zeitaufgelösten, inversionspräparierten 2D-Projektionssequenz (IR-TurboFLASH, TR/TE/TI = 8 ms/3,2 ms/1,0 ms, Zeitauflösung: 1s) bestimmt. Zur Erfassung der kompletten arteriellen Boluspassage wurde eine Serie von 120 komplex subtrahierten Bildern akquiriert. Die arteriellen Signalwerte wurden mittels Region-of-Interest-Messung im Lumen der A. radialis auf Höhe des Radiocarpalgelenkes, die venösen Signalwerte im Lumen einer benachbarten oberflächlichen Vene, gemessen. Zur Berechnung der Signalintensitätskurven dienten die Workstation-implementierten Software-Tools (Siemens, Numaris 3,5 VA 13A; Abb. 10).

Abb. 10: Signalintensitätskurven zur Bestimmung der individuellen Kreislaufzeit für die kontrastverstärkte MR-Angiographie. Beispiel der Software gestützten Datenberechnung und Grafikausgabe aus den ROI-Messungen in den Referenzgefäßen (Rote Linie: A. radialis; gelbe Linie: Begleitvene; Zeitauflösung: 1 Bild/s).



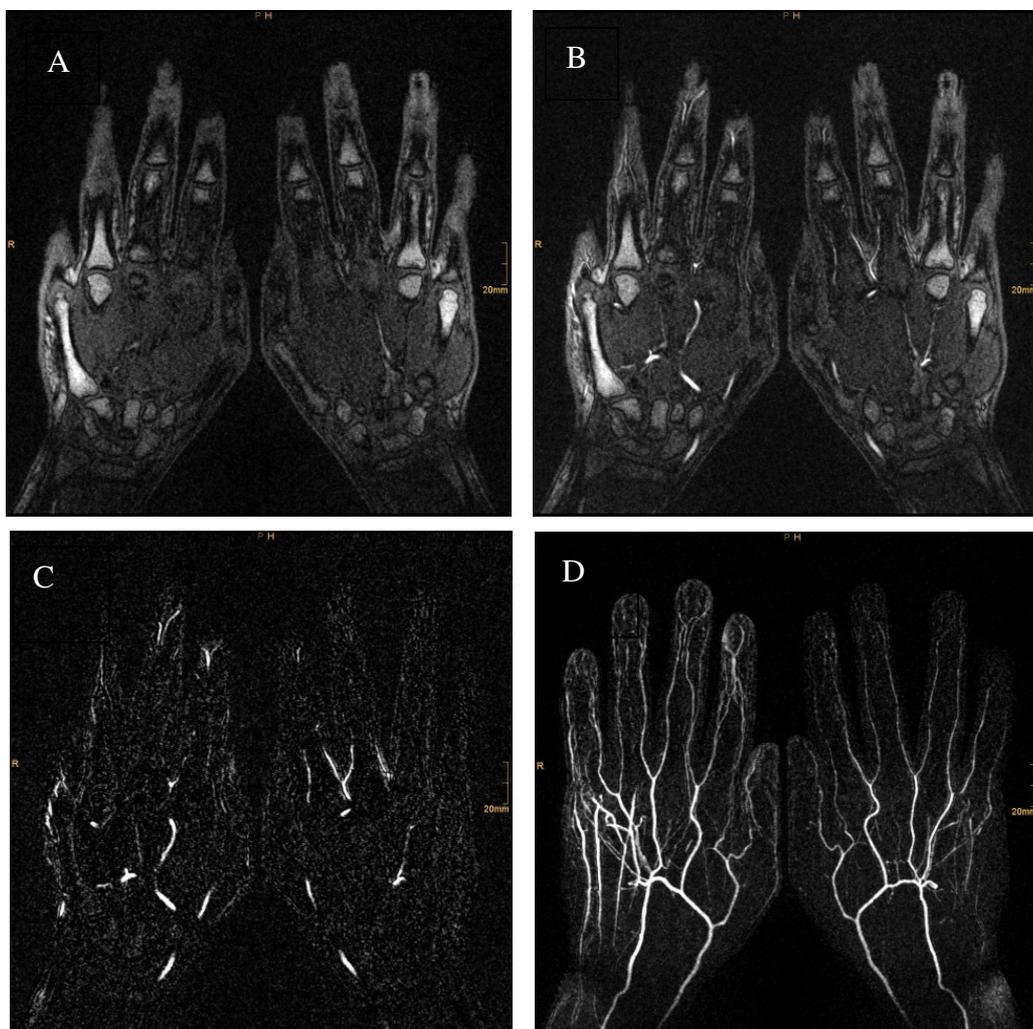
Ausgehend von den Signalintensitätskurven wurde für das arterielle und das venöse Gefäß die Zeit vom Start der Kontrastmittelinjektion bis zum jeweiligen maximalen Signalwert bestimmt ("Time to Peak"). Für die 3D-MR-Angiographie wurde die Startverzögerung ("Startdelay") folgendermaßen festgelegt:

Startdelay = Arterielle Ankunftszeit + 2 Sekunden.

Da bei der verwendeten elliptischen K-Raumakquisition die den Kontrast definierenden, zentralen K-Raum-Linien zu Beginn der Akquisitionszeit ausgelesen werden, wurde die zeitliche Verzögerung von 2 Sekunden zur maximalen Kontrastmittelbolusanflutung in der A. radialis addiert, um eine zuverlässige Kontrastierung der gesamten arteriellen Strombahn bis zu den distalen Fingersegmenten zu erreichen.

Die in der Erstuntersuchung M1 individuell angepassten Untersuchungsparameter (Gesichtsfeld, Flip-Winkel) wurden dokumentiert, um bei der Zweituntersuchung M2 identische Sequenzparameter zu gewährleisten. Zwischen den Messungen M1 und M2 lag entsprechend den Empfehlungen der Literatur [Kirchin MA et al. 2001; Rieger et al. 2002], ein Zeitfenster von mindestens drei Stunden, um eine nahezu vollständige renale und hepatobiliäre Elimination des im Blut an Albumin gebundenen Gadoliniumchelates zu ermöglichen. Die Rechner gestützte Bildnachbearbeitung erfolgte an der Workstation (Software: Numaris 3.5 VA 13A, Siemens, Deutschland) und beinhaltete die Bildsubtraktion des Masken-Volumendatensatzes von jedem der kontrastmittelgestützten Volumendatensätze. Von den resultierenden Subtraktionsdatensätzen wurden Maximums-Intensitäts-Projektionen (MIP) und angulierte Zielvolumen-MIPs angefertigt (Abbildung 11 A-D).

Abb. 11 A-D Bildsubtraktionsserie (A-C) mit rekonstruierter MIP (D); A: Nicht kontrastverstärkter Volumendatensatz (*Maske*); B: Kontrastverstärkter Volumendatensatz (CE-MRA); C: Resultierender Subtraktions-Volumendatensatz; D: Aus 52 Einzelschichten rekonstruierte MIP der CE-MRA.



Eine aufwendige Freihandnachverarbeitung des Datensatzes war aufgrund des vorausgegangenen „Typ-Bolus-Timing“ für die „first-pass“ CE-MRA nicht erforderlich. Die Archivierung des Datensatzes erfolgte im PACS, sowie Sicherung der durchgeführten Untersuchungen auf lokale CD-Rom-Datenträger.

2.3.2 Angiologisches Untersuchungsprotokoll

Bei jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten, als auch Probanden, erfolgte eine *angiologische Basisdiagnostik* über die Angiologische Ambulanz der Medizinischen Klinik III, Prof. Bode oder alternativ über die angiologische Ambulanz des ZGGF Prof. U. Schulz, des Universitätsklinikums Freiburg. Die Untersuchungen hierzu wurden von angiologisch kompetenten, internistischen Kollegen durchgeführt.

Die Basisdiagnostik schloss ein:

1. Anamnese
2. Klinische Untersuchung der Pulse der Arterien und Venen
3. Allen-Test beidseits
4. Bestimmung der Doppler-Druckverhältnisse der A. radialis, A. ulnaris und A. brachialis
5. Arm - Oszillogramm beidseits
6. Fingerszillogramm beidseits vor und nach Intervention mit 0,8 mg Nitroglycerinspray zur lokalen Applikation an den Händen.

Der **Allen-Test** diente der Bestimmung der Reperfusionzeiten der Handvaskularisation beider Hände. Hierzu erfolgte durch den Untersucher die zeitgleiche, beidseitige Kompression der Arteria ulnaris und Arteria radialis zunächst einer Hand. Der Patient/Proband wurde hierbei aufgefordert, durch achtmaliges aufeinander folgendes Öffnen und Schließen der Faust eine Ischämie zu induzieren. Nach Rücknahme der Kompression, wurde die Zeitdauer der Reperfusion, sowohl für die Arteria radialis, als auch für die Arteria ulnaris für beide Hände bestimmt. Reperfusionzeiten von bis zu 4-5 Sekunden wurden hierbei als normal, länger andauernde Reperfusionzeiten wurden als pathologisch gewertet (Abbildung 12A, B).

Die **Dopplerverschlussdrücke** der Arteria radialis und Arteria ulnaris wurde beidseitig bestimmt (Kranzbühler Handydop®, GE Ultraschall, Solingen, Deutschland). Die Untersuchung erfolgte hierzu in Supinationsstellung des Unterarmes (Abbildung 13).

Abb. 12A, B: Allen-Test; A: Zeitgleich Kompression von A. radialis und A. ulnaris der rechten Hand einer 21-jährigen Raynaud-Patientin, durch den Untersucher zur passageren Unterbrechung der Handvaskularisation; Anschließendes wiederholtes Öffnen und Schließen der Faust durch die Patientin zur Induktion einer Handischämie. B: Wiedereröffnung der Handperfusion über die A. Radialis zur Bestimmung der Reperfusionzeit der Radialarterie.

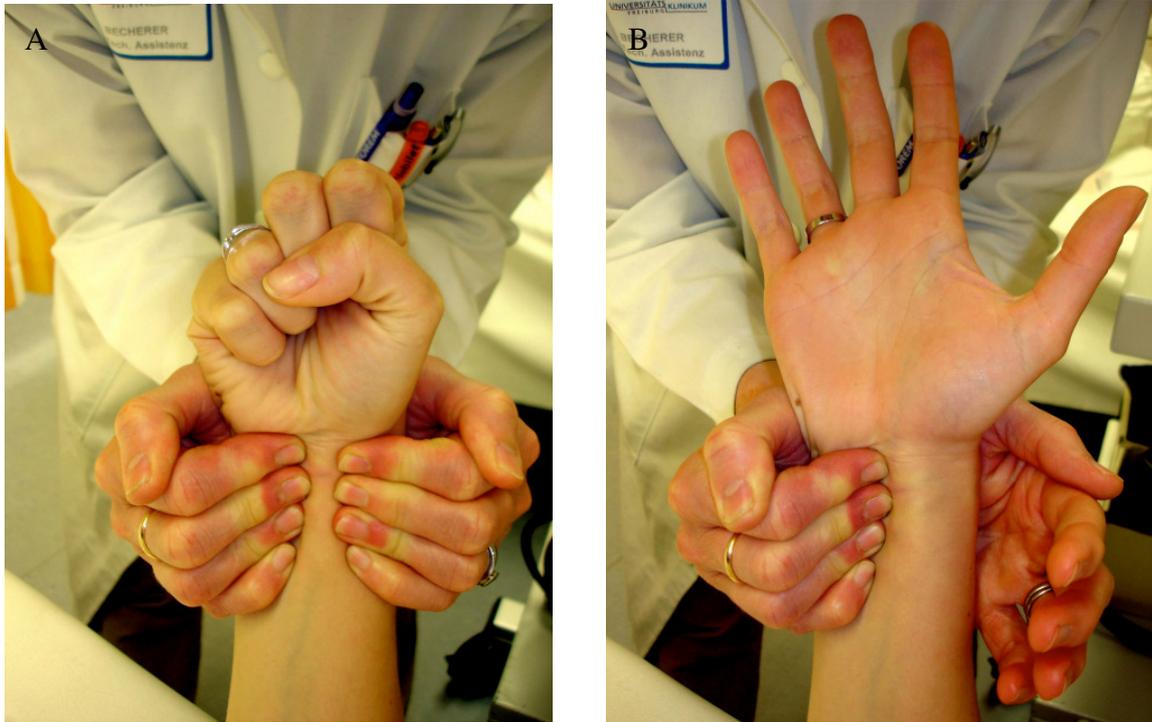
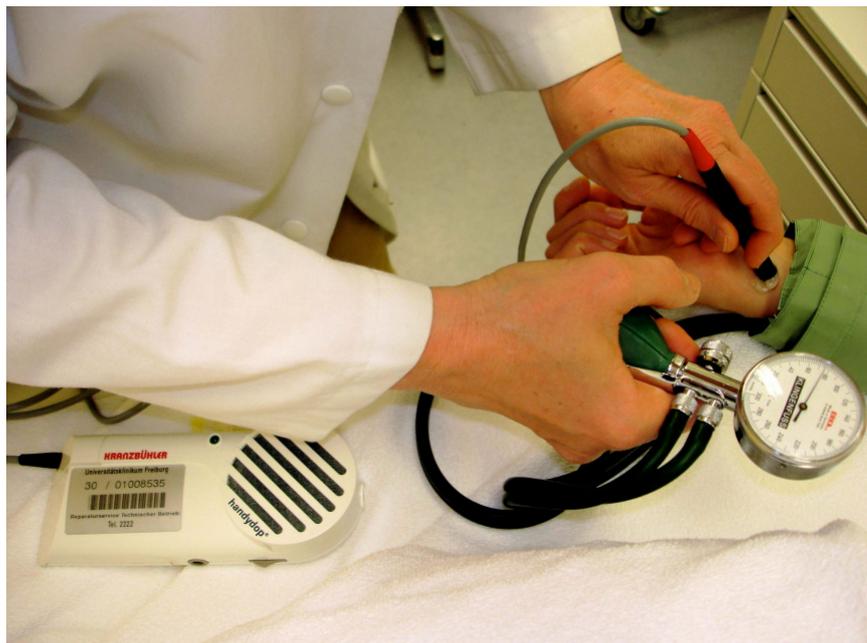


Abb. 13: Arterielle Dopplerverschlussdruckbestimmung: Ableitung eines akustischen Dopplerflußsignales an der A. Ulnaris einer 21-jährigen Raynaud-Patientin mit einer Stabdopplersonde unter gleichzeitiger Reduktion des aufgebauten Manschettendruckes bis zum Wiedereinsetzen des arteriellen Blutflusses.



Pulsoszillographische Messungen wurden mit angelegten Blutdruckmanschetten sowohl an den Ober- als auch den Unterarmen bds., mit Hilfe eines standardisierten Equipment (Pulsoszillograph EP 851, Firma Gutmann, Eurasburg, Deutschland) durchgeführt (Abbildung 14A, B).

Abb. 14A, B: Pulsoszillographische Bestimmung der Blutdruckamplituden sowohl von A. Brachialis am Ober-, als auch der proximalen A. Radialis und A. Ulnaris am Unterarm einer 21 jährigen Patientin mit primärem Raynaud-Phänomen.



Entscheidend für die funktionelle angiologische Diagnostik des RP ist die ergänzende **Lichtrheographie** (Gutmann ULTRADOPP 895, Eurasburg, Deutschland) aller Digitalarterien, sowohl unter Ruhebedingungen bei Zimmertemperatur, als auch nach **Kälteprovokationstest** durch Eintauchen der Finger in eine Schale gefüllt mit Eis für zwei Minuten. Die Kälteprovokation erfolgte hingegen nicht bei einer hochgradigen Amplitudenreduktion in Ruhe, um fulminante Ischämien zu vermeiden. Die Finger wurden hierzu nach 2 Minuten aus dem Eisbad entnommen. Es erfolgte für jeden Finger beider Hände die Ableitung des Amplitudenniveaus über die Infrarotsonde der Lichtrheographie mit Reperfusionmessung nach 1, 5 und 10 Minuten (Abb. 15A-F).

Abb. 15A, B: Lichtrheographisches Untersuchungsprotokoll mit Bestimmung der arteriellen Pulswellen-Amplituden der Hände; A: Oszillograph der Firma Gutmann; B: angelegte Lichtrheographiesonde am Daumen der rechten Hand einer 21 jährigen Patientin mit PRP.

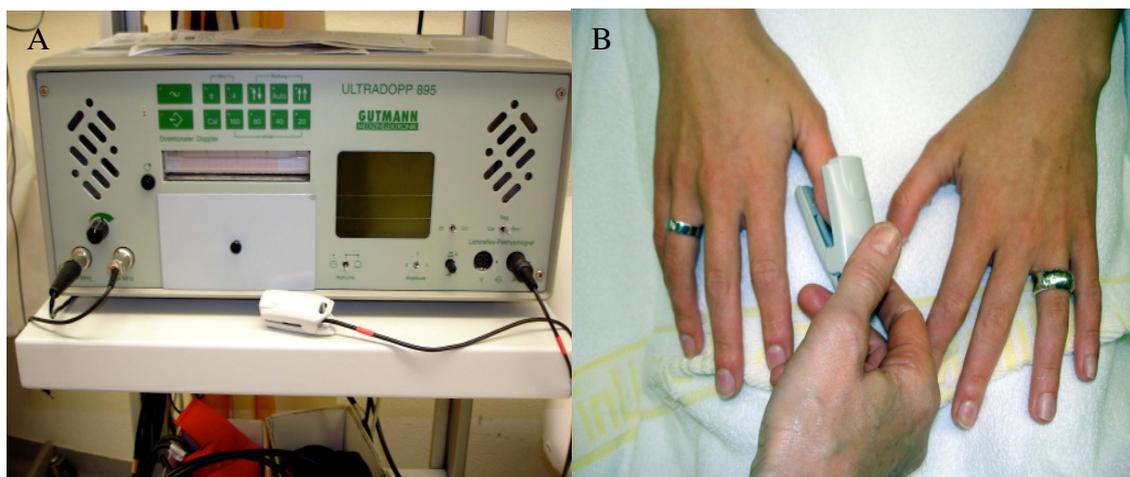


Abb. 15C: Lichtrheographisch abgeleitete arterielle Pulswellen-Amplituden der Digitalarterien-Segmente P3 von Dig. I- IV der rechten Hand. Bereits bei Raumtemperatur und in Ruhe pathologisch erniedrigtes Amplitudenniveau von Dig. I-IV bei funktionellen Vasospasmus des RP.

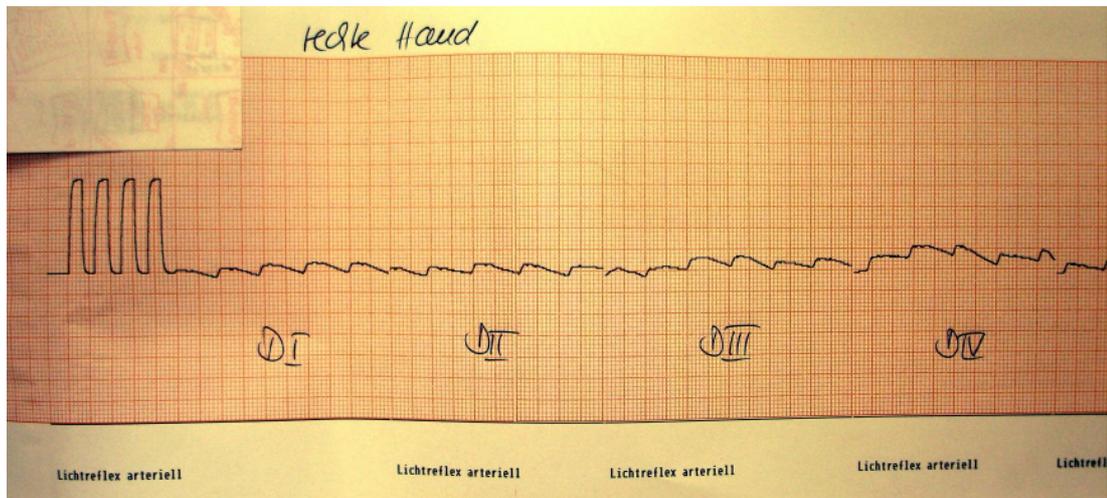


Abb. 15 D: Kälteprovokation beider Hände für 2 min. im Eisbad



Abb. 15 E: Lichtrheographisch abgeleitete arterielle Pulswelle-Amplitude, sofort nach 2 minütiger Kälteprovokation; Maximal erniedrigtes Amplitudenniveau von P3 Dig. I-V bei fulminanten Vasospasmus und aufgehobener, physiologischer dikroten Pulswelle bei PRP.

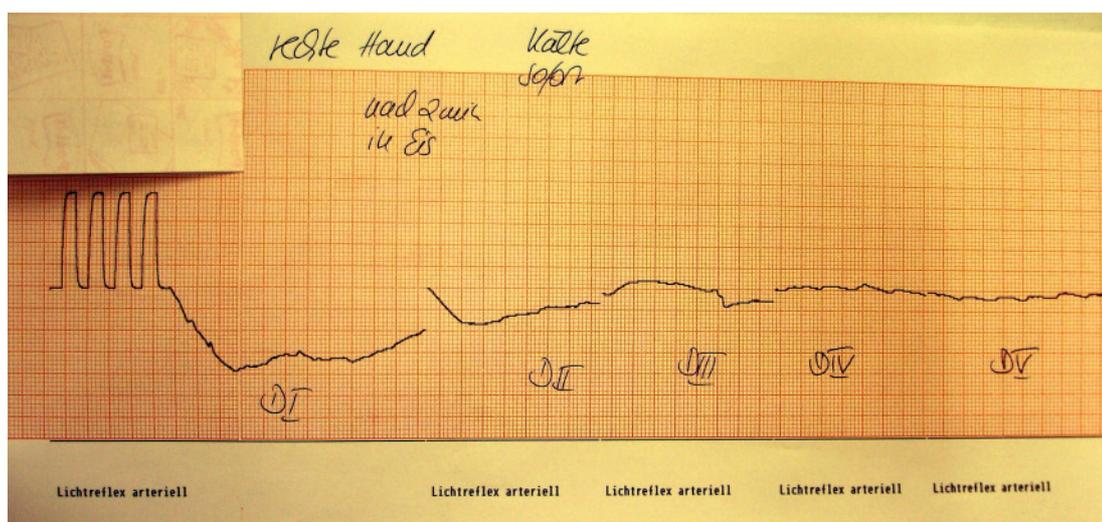
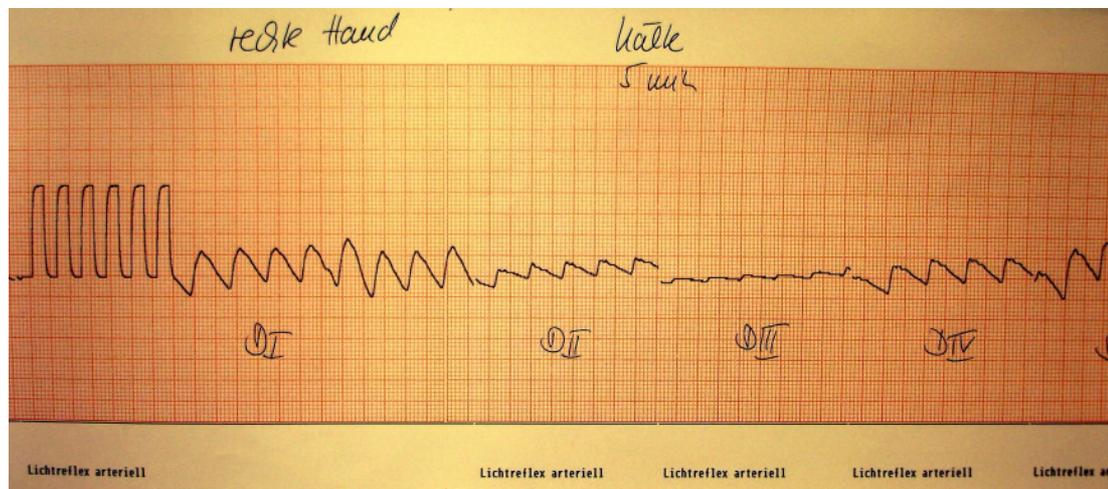


Abb. 15 F: Unvollständige Revaskularisation 5 Minuten nach Kälteprovokation; reduziertes Amplitudenniveau von P3 Dig. I-IV der rechten Hand, mit persistierenden funktionellen Vasospasmus von Dig. III und aufgehobener Dikrotie, der physiologischerweise zweigipfeligen, arteriellen Pulswelle, bei Raynaud-Phänomen.



Wurde bereits in Ruhe bei Raumtemperatur und / oder nach erfolgtem Kälteprovokationstest ein pathologische Revaskularisation der Digitalarterien, mit charakteristischerweise aufgehobenem dikroten Amplitudenverlauf und insgesamt abgesenktem Amplitudenniveau 1, 5 und 10 Minuten nach Provokation festgestellt, so erfolgte zweitens eine lokale Applikation von Nitrolingual (Corangin® Nitrospray, Wirkstoff: Glyceroltrinitrat-Lösung, Novartis Pharma GmbH Nürnberg, Deutschland) zur Beurteilung der Ansprechverhaltens der Digitalarterien auf einen Vasodilatators. Die Wertung des Amplitudenniveaus erfolgte mit einem Dreistufenschema in leichtgradige-, mittelgradige- und hochgradige Reduktion. Der Einfluss des Vasodilatators wurde hierbei gewertet als ein *fixierter Vasospasmus*, als Ausdruck eines fehlenden Ansprechverhaltens z.B. bei PAVK oder Vaskulitiden, respektive einem *überwindbaren, funktionellen Vasospasmus* mit Erholung der Revaskularisation.

Eine Differenzierung der zugrunde liegenden Gefäßpathologien beim Vorliegen eines *fixierten Vasospasmus*, ist in der funktionellen angiologischen Diagnostik nur eingeschränkt möglich [Boin F et al. 2005; Herrick Al et al. 2005; Wigley FM 2002].

2.4. Angewandte Methoden der MRT

2.4.1 MR-Tomograph

Die technischen Anforderungen, die mit der MRT verbunden sind, sind hoch. Auf der einen Seite ist das für die Bildgebung genutzte MR-Signal schwach, aufgrund des kleinen magnetischen Momentes. Auf der anderen Seite sind die technisch apparativen Anforderungen an den Magneten, das Gradientensystem, als auch das Hochfrequenzsystem zur Generierung und Empfang eines Signals immens. In der Bildgebung sind hohe Ortsauflösungen erforderlich, somit muss das angelegte äußere Magnetfeld über einen großen Raumbereich verfügen. Die zugeschalteten Gradientenfelder sollten hierbei idealer Weise linear sein. Für die schnelle Bildgebung, wie bei Gradienten- und ultraschnellen Gradientenechosequenzen sind kurze Repetitionszeiten erforderlich, hierbei müssen alle Gradienten in sehr kurzer Zeit auf die gewünschte Amplitude geschaltet werden können. Der Aufbau des MR-Tomographen umfasst hierbei fünf wesentliche apparative Einheiten (Abbildung 16).

1. Magnet
2. Sendeeinheit
3. Empfangseinheit
4. Computer zur Bedienung, Signalverarbeitung und Bildrekonstruktion
5. Hilfsgeräte zur Steuerung des Untersuchungstisches und Monitoring des Patienten.

In mehr als 95% der heute installierten MR-Systeme kommen *supraleitende Magnete* zum Einsatz. Sogenannte *Resistivmagnete*, sowie *Permanentmagnete* bilden hierbei die deutliche Minderheit, die mit diesen Magneten gewonnenen Feldstärken erreichen Maximalwerte von 0,5 Tesla und sind hierbei auf eine konstante Temperatur angewiesen. Supraleitende Magnete, deren Spulen in einem Bad aus flüssigem Helium eingelassen sind, werden durch einen kryogenen Prozess auf Temperaturen von etwa 4 Kelvin (-269°C) abgekühlt. Die verwendeten Spulensysteme sind hierbei aus einer Niobium-Titan (NbTi) Legierung gefertigt, deren elektrischer Widerstand bei

Temperaturen um 4 Kelvin praktisch Null beträgt, der Magnet wird somit supraleitend, d.h. ein einmal eingebrachter Strom fließt ohne Widerstand dauerhaft in dem geschlossenen MR-System. Auf diese Art und Weise können starke Magnetfelder von bis zu 18 Tesla-Feldstärke bei exzellenter Homogenität erzeugt werden.

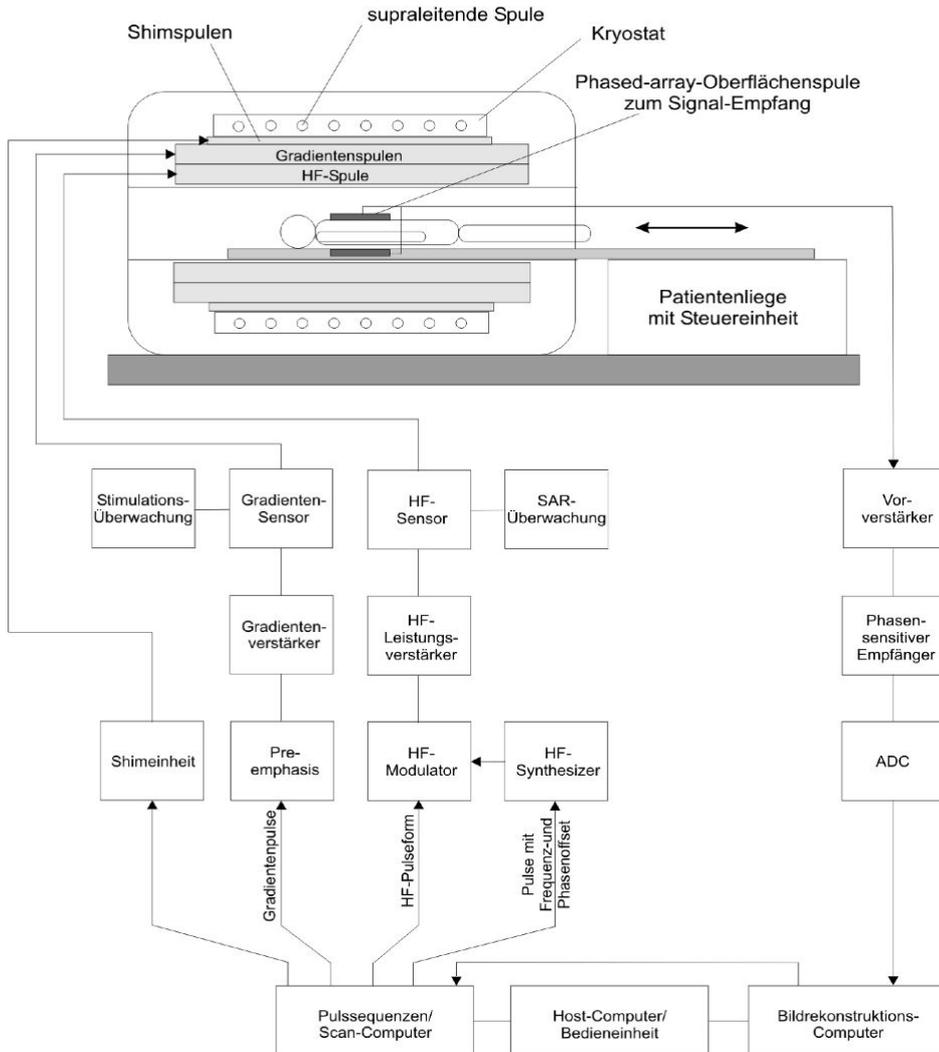


Abb. 16: MR-Tomograph (Grafik: Bernd Jung; MR Physik Universität Freiburg)

In der klinischen Routine werden für gewöhnlich Magnetfelder von 1,5 Tesla und 3 Tesla, in einigen wenigen klinischen Zentren auch schon Scanner von bis zu 7,4 Tesla-Feldstärke, eingesetzt. Höhere Feldstärken finden vor allem zu Forschungszwecken oder am Tiermodell Verwendung. Die Spulen und Isolierschichten umfassen eine Röhre, in die der Patient geschoben wird. Um die Röhre herum sind bis zu 20 kleinere

Korrekturspulen gelegt, mit denen das Hauptfeld vor jeder Messung korrigiert und homogenisiert werden kann. Diesen Prozess bezeichnet man als „*Shimming*“.

Ein wichtiger Punkt ist die Abschirmung des Magneten, um die Ausdehnung seines Streufeldes zu reduzieren. Hierzu wurden früher immense Mengen von Eisen in Wänden und Decken des Untersuchungsraumes verbaut, aufgrund der enormen Kosten werden die Magnete heute mit einer *integrierten Abschirmung* „active shilding“ ausgeliefert. Diese ist gekennzeichnet durch doppelte Magnetspulen, von denen die Innere das Feld erzeugt, während die außen angelegte Magnetspule die Rückführung der Magnetfeldlinien übernimmt.

Zur Erzeugung der Transversalmagnetisierung und dadurch des messbaren Signals muss in den zu untersuchenden Patienten ein hochfrequentes, magnetisches Wechselfeld eingestrahlt werden. Die hierbei Verwendung findenden Hochfrequenzsysteme (HF-Systeme) bestehen einerseits aus leistungsstarken Hochfrequenzsendern (die Larmor-Frequenz bei 1,5 Tesla beträgt hierbei 63,8 MHz) andererseits aus hochempfindlichen Empfängern. Die Stabilität dieser Komponenten ist oft sehr kritisch, da sowohl die Frequenz, als auch die Phase Signal zu Ortskodierung benötigt werden, darf der Empfänger keinerlei Verzerrung, z.B. durch Phasendrehung aufweisen. Aufgrund der Schwäche des zu gewinnenden MR-Signals wird außerdem eine gute Hochfrequenzabschirmung in Wänden, Boden und Decken des Untersuchungsraumes benötigt. Störeinstrahlungen müssen hierbei maximal minimiert werden. Die hochfrequenten RF-Impulse werden im RF-Synthesizer mit definierter Länge und Phase erzeugt und im nachfolgenden RF-Modulator in die gewünschte Form aufmoduliert. Die dabei gewonnenen Impulse werden durch spezifische verstärkte Einheiten mit der benötigten Spannungsamplitude weitergegeben. Von entscheidender Bedeutung bei der Bildgebung am Menschen ist die spezifische Absorptionsrate (SAR). Diese ist definiert, als eine während des MR-Experiments eingestrahlte Hochfrequenz, die zu einer Erwärmung des Gewebes führt. Hierbei dürfen Werte > 4 Watt/kg Körpergewicht nicht überschritten werden, um Verbrennung zu vermeiden. Zu diesem Zweck wurde in der vorliegenden Studie am Verstärkerausgang des MR Trio 3,0 Tesla und am MR-Sonata 1,5 Tesla die Pulswerte der entsprechenden Frequenz abgefragt und mit einem für die jeweilige Untersuchung ermittelten Referenzwert verglichen. Bei Überschreitung des SAR-Wertes wäre es zu einem sofortigen Abbruch der Messung gekommen. Als Anregungsspule verwendet man meistens die im Gerät integrierte Körperspule, dem

„Body Coil“, in der sich die Patientenröhre befindet. Das Signal wird hierbei mit einer auf die Untersuchungsregion zugeschalteten Spule empfangen. Abweichend hiervon, wurde laut Studienprotokoll ein kombinierter 8-Kanal-Sende- und Empfangsspulenarray mit homogenem B_1 -Feld verwendet. Das gewonnene Signal wurde schließlich über einen Vorverstärker, der sich unmittelbar in der Empfangskette hinter dem Spulenarray befindet, einem AD-Wandler und dem Aufzeichnungsrechner zugeführt. Dem schloss sich dann die Signalverarbeitung und Bildrekonstruktion und Befundung an.

2.5 Auswertungskriterien

2.5.1 ROI-Messungen zur Bestimmung des SNR und CNR

Die **Auswertung** der am 3,0 Tesla MT-Trio und 1,5 Tesla MR-Sonata gewonnenen Datensätze erfolgte durch Bestimmung der SNR- und CNR-Werte in der distalen Arteria radialis und distalen Arteria ulnaris der rechten Hand. Hierzu wurden im koronaren Quelldatensatz in folgenden Lokalisationen ROI-Messungen (Region of Interest) durchgeführt:

1. der distalen Arteria radialis
2. der distalen Arteria ulnaris
3. dem das jeweilige Gefäß umgebenden Referenzgewebe
4. zentral gelegenem Hintergrundrauschen.

Hierzu wurden die Datensätze auf einer separaten Leonardo Workstation (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) mit der implementierten Software Numaris 3.5 VA 13A (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) nach verarbeitet und für die jeweiligen ROIs die Mittelwerte (Mean) und Standardabweichungen (SD) ermittelt (Abb. 17 und 18)

Abb. 17: ROI-Messung in der A. radialis (Mean/SD) und im Hintergrundrauschen (SD)

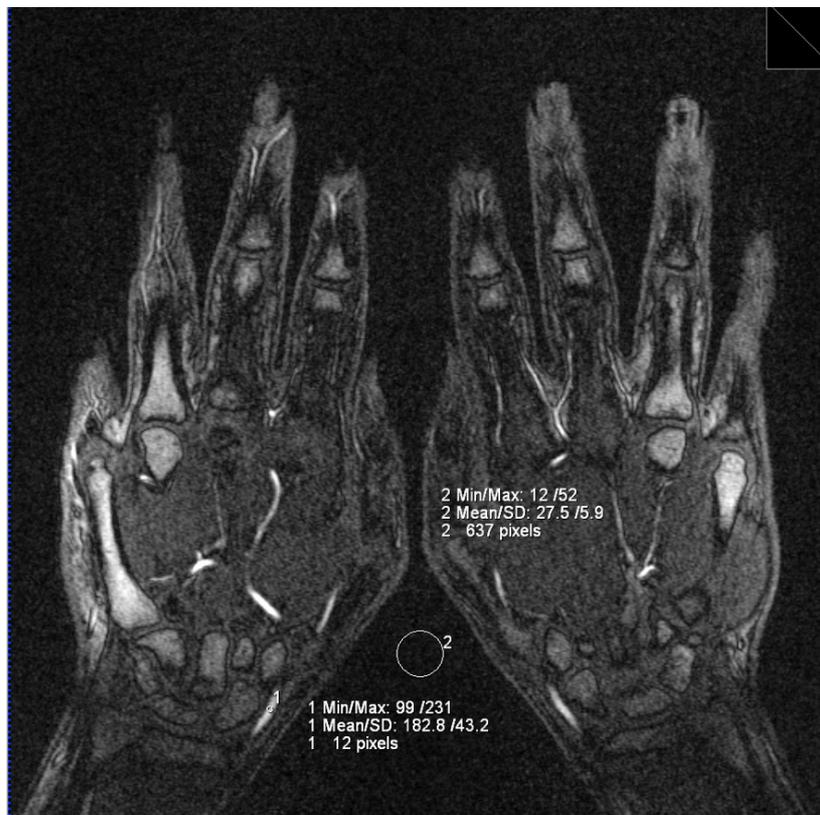


Abb. 18: ROI-Messung in der A. ulnaris (Mean/SD) und im Referenzgewebe (Mean/SD)



2.5.2 Bewertung der diagnostischen Bildqualität

Die Bewertung der diagnostischen Bildqualität wurde durch drei mit der Befundung der Handarterien vertraute Untersucher für die definierten Arteriensegmente: Arteria radialis, Arteria ulnaris, die Hohlhandbogen Arcus palmaris superficialis et profundus, die Bogenäste, sowie die Digitalarterienäste in ihren Subsegmenten P1, P2 und P3 für beide Hände voneinander unabhängig, für 3,0 Tesla als auch für 1,5 Tesla, durchgeführt. Dieses erfolgte sowohl an den, aus dem Rohdatensatz der „first-pass“ CE-MRA erstellten, angulierten Maximale-Intensitäts-Projektionen (MIPs; Abb. 19A-D), als auch anhand der koronaren Quelldatensätze selbst (Abb. 20A-L). Die Graduierung erfolgte erstens für das Auftreten von Artefakten und zweitens für das Vorliegen einer venösen Kontamination mit einer Vierpunkteskala. Die Bewertung der Abgrenzbarkeit der einzelnen anatomischen Segmente der Handarterien erfolgte mit einer Sechspunkteskala.

Abb. 19A-D: Angulierte MIPs der „first pass“ CE-MRA der Hände eines 28 jährigen Probanden

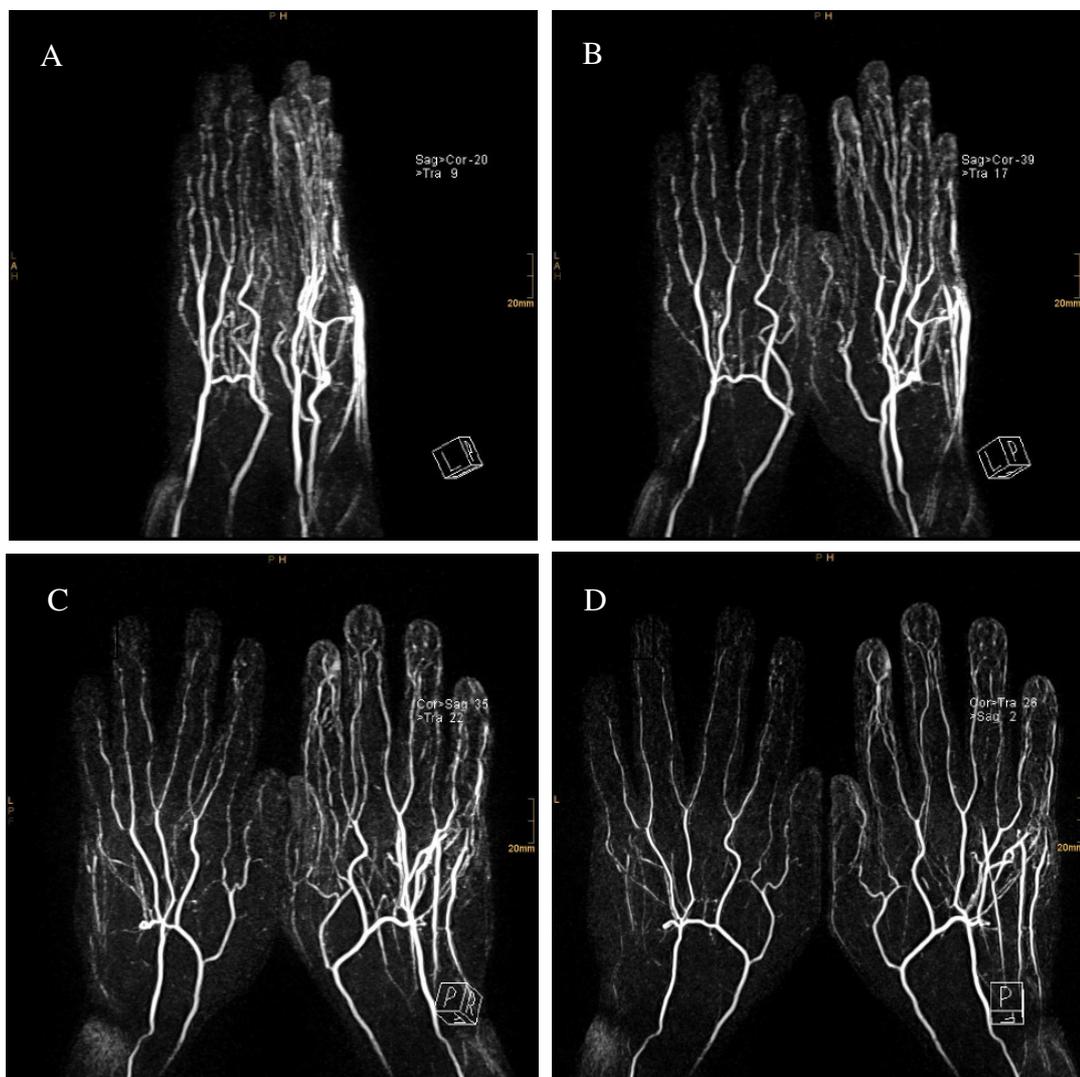
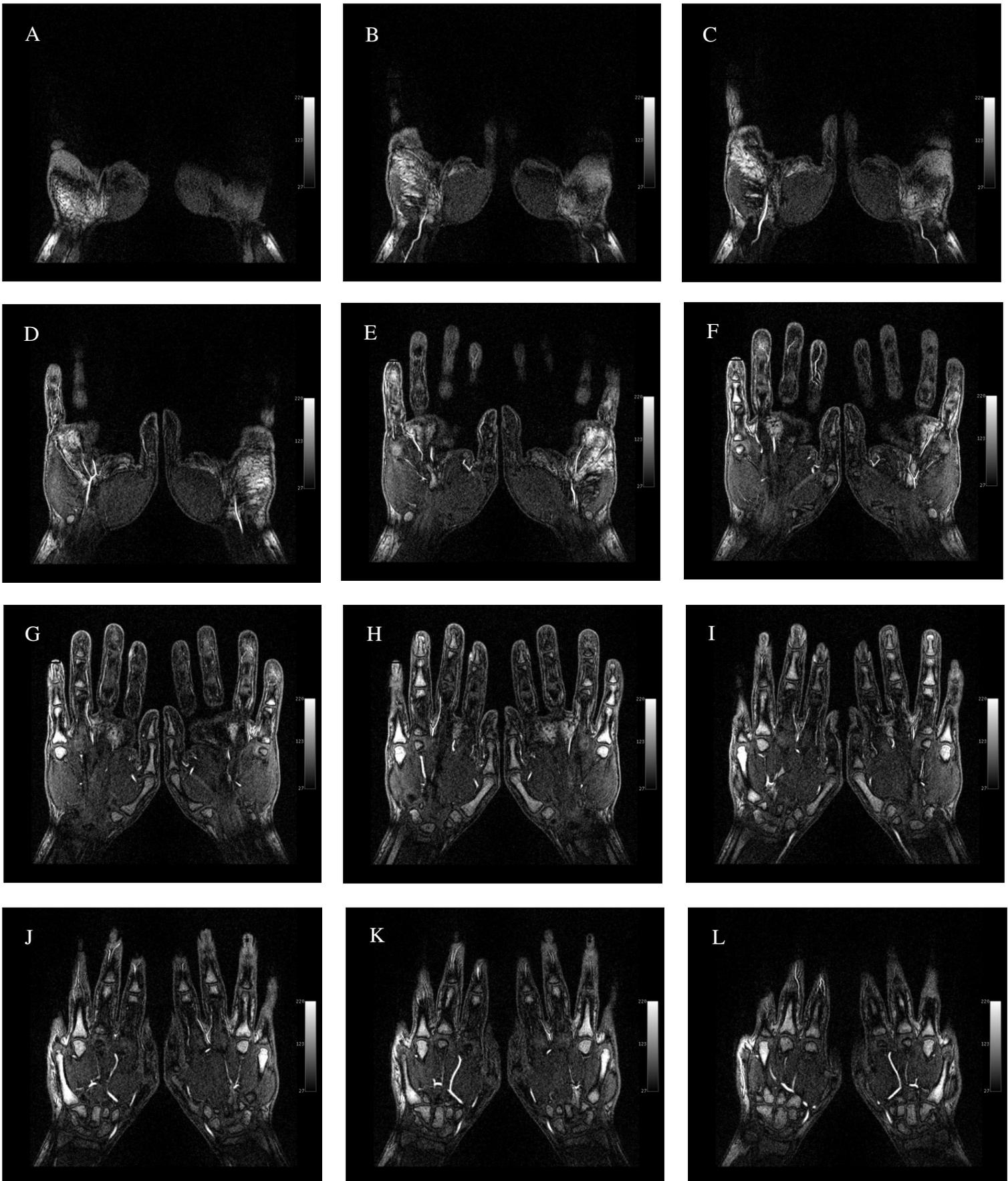


Abb. 20A-L: Ausschnitt von 12 Bildern aus einer Serie von 52 Bildern der koronaren „first pass“ CE-MRA der Hände eines 28-jährigen Probanden; Darstellung der physiologischen Gefäßanatomie in den koronaren Volumendatensätze (n=52).



2.5.3 Bewertung der angiologischen Befunde

Gesundheitszustand und Funktion der Handgefäße werden in der Angiologischen Ambulanz des Zentrums für Geriatrie und Gerontologie Freiburg (ZGGF, Professor Schulz) oder alternativ in der Angiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Freiburg (Professor Bode) wie folgt ermittelt:

1. Anamnese
2. Klinische Untersuchung der Pulse der Arterien und Venen
3. Allen-Test beidseits
4. Arm - Oszillogramm beidseits
5. Bestimmung der Doppler-Druckverhältnisse der A. radialis, A. ulnaris und A. brachialis
6. Fingerszillogramm beidseits vor und nach Intervention mit 0,8 mg Nitroglycerinspray zur lokalen Applikation an den Händen.

Das Subkollektiv 1 galt als gefäßgesund, wenn alle sechs Untersuchungsschritte altersgerechte, unauffällige Untersuchungsbefunde ergaben.

Für das Subkollektiv 2, gebildet aus Patienten mit klinischem Verdacht auf Raynaud-Phänomen, erfolgte die angiologische Beurteilung in Hinblick auf eine Diagnosesicherung mit Bestimmung des Schweregrades des Raynaud-Phänomens, als auch der Diagnostik assoziierter Krankheitsentitäten, wie z.B. PAVK, Hyperabduktionssyndrom, Thoracic-outlet-Syndrom und andere stenosierende Erkrankungen der oberen Extremität.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung umfasste laut Studienprotokoll:

1. Den Methodenvergleich für das SNR und CNR. Dieser erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben unter Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p: 0,05$).
2. Die Auswertung der diagnostischen Wertigkeit erfolgte mit dem Proportionstest (PR-Test), dichotomisiert für die zwei Zustände diagnostisch auswertbar und diagnostisch nicht auswertbar. Mit einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p:0,05$).
3. Die Beurteilung des „Scoring“ der diagnostischen Bildqualität erfolgte mit dem Vorzeichentest unter Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, verteilt auf beide Hände („two sided test“; $p:0,025$).

Die Statistik erfolgte mit freundlicher Unterstützung durch die Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik, Herrn Prof. Dr. J. Schulte-Mönting, Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg, sowie in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. M. Briel und Herrn Dr. M. Wolbers (PhD), Statistiker am Institut für Evidenzbasierte Medizin am Universitätsspital Basel, Schweiz. Verwendete Software: STATA 9.1 (STATA® Corporation, Texas, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der angiologischen Untersuchung

Von den 33 eingeschlossenen Untersuchungspersonen haben insgesamt 25 Untersuchungspersonen erfolgreich die Studie abgeschlossen. Alle 25 Studienteilnehmer durchliefen ohne Komplikationen das im Studienprotokoll festgehaltene, funktionelle Untersuchungsprotokoll der angiologischen Basisdiagnostik, bestehend aus

1. Anamnese
2. Klinische Untersuchung der Pulse der Arterien und Venen
3. Allen-Test beidseits
4. Bestimmung der Dopplerverschlussdrücke in der Arteria radialis, Arteria ulnaris und Arteria brachialis
5. Armoszillogramm beidseits
6. Fingerszillogramm beidseits vor und nach Intervention mit Nitrolinguaspray zur lokalen Applikation an den Händen.

Die Untersuchungsergebnisse setzen sich wie folgt zusammen:

3.1.1 Subkollektiv 1

Aus dem Subkollektiv 1, gebildet von insgesamt 14 Probanden/innen (m=10; w=4), mit einem mittleren Alter von 27 Jahren (Altersspanne: 22 - 40 Jahre), Standardabweichung 4,50 Jahre, haben alle Probanden/innen komplikationslos das angiologische Untersuchungsprogramm durchlaufen.

Es wurde bei allen untersuchten Probanden/innen keine pathologischen Auffälligkeiten im festgeschriebenen, funktionellen angiologischen Untersuchungsprotokoll festgestellt.

Der Proband Nr. 33 wies eine anatomische Besonderheit auf, mit einer posttraumatischen akzidentellen Amputation des II. und III. Fingers der linken Hand, kurz oberhalb des MCP-Gelenkes. Die angiologische Basisdiagnostik zeigt jedoch keine pathologischen Befunde für die verbliebenen Finger.

Das Subkollektiv 1: Probanden/Probandinnen konnte somit, laut Definition im Studienprotokoll, insgesamt als gefäßgesund bezeichnet werden.

3.1.2 Subkollektiv 2

Das Subkollektiv 2 wurde gebildet aus insgesamt 11 Patienten/innen (m = 5; w = 6), mittleres Alter von 41 Jahre, Standardabweichung 19,24 Jahre, mit V.a. bzw. bereits gesicherter Diagnose eines primären oder sekundären Raynaud Phänomen. Die Patienten/innen wurden zugewiesen von:

- der Station Ehrlich und der Rheumatologischen Ambulanz der Rheumatologischen Abteilung der Universitätsklinik Freiburg, Professor Peter
- dem Zentrum für Geriatrie und Gerontologie (ZGGF, Prof. Schulz) des Universitätsklinikums Freiburg
- der Station Ecker des Zentrums für plastische Chirurgie, Handchirurgie, Professor Stark.

Bei 7 weiteren Patienten/innen musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden (Pat.-Nr.: 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15). Ein Patient (Nr.: 19) wurde nachträglich aufgrund ferromagnetischer Metallsplitter in der Daumenmuskulatur der rechten Hand ausgeschlossen.

Die hohe Anzahl der ausgeschlossenen Personen erklärte sich aus der Komplexität der Selektionskriterien und den hohen Ansprüchen des Untersuchungsprotokolls. Hierbei führten folgende Konstellationen zum Studienabbruch/-ausschluss ("Drop-Out"):

- Patient Nr. 3, klinisch vorgestellt mit Verdacht auf Raynaud-Syndrom, zeigte in der nachfolgenden angiologischen Diagnostik sowohl die klinischen Zeichen eines Hyperabduktionssyndroms beidseits mit pathologischen oszillographischen Messungen unter Provokation (Schultergürtelmanöver), als auch das Bild einer fortgeschrittenen, peripheren arteriovenösen Verschlusskrankheit (PAVK) der unteren und oberen Extremität, mit

persistierenden pathologischem Amplitudenniveau nach Gabe eines Vasodilatators.

- Patientin Nr. 4 wurde primär handchirurgisch zugewiesen, zeigte in der angiologischen Abklärung jedoch eine ausgedehnte, rasch progrediente Gangrän von PIII, Dig. IV der rechten Hand mit der Indikation zur akuten chirurgischen Intervention.
- Patientin Nr. 5 mit der gesicherten Diagnose eines sekundären Raynaud Phänomens auf der Basis einer Rheumavaskulitis, erlitt im Studienverlauf einen massiven Befundprogress mit der Indikation zur vasoaktiven Medikation mit i.v.-Prostasin-Therapie, so dass bei Studienausschluss keine angiologische Basisdiagnostik erfolgte.
- Patientin Nr. 6 mit klinischem V.a. Raynaud Phänomen, musste aufgrund eines technischen Problems während der Untersuchung M1, aus der Studie ausgeschlossen werden, es erfolgte keine angiologische Abklärung.
- Patientin Nr. 8 mit klinischem V.a. Raynaud-Phänomen, erlitt im weiteren Verlauf ebenfalls einen massiven Befundprogresses, mit fortschreitender Ischämie der Digitalarterien und Gefahr der beginnenden Gangrän, so dass die Zweituntersuchung und die funktionelle angiologische Diagnostik nicht mehr durchführbar waren.
- Patientin Nr. 10 mit klinischer Verdachtsdiagnose eines Raynaud-Phänomens bei Sklerodermie und Overlap-Syndrom, wurde nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, da die Zweituntersuchung am 1.5 Tesla-Scanner (M2), aufgrund einer zeitintensiven Diagnostik auf Station Ehrlich, nicht innerhalb des vom Studienprotokoll vorgeschriebenen Zeitfensters erfolgen konnte.
- Patient Nr. 15, vorgestellt mit der Verdachtsdiagnose auf Raynaud-Phänomen zeigte das klinische und laborchemische Bild eines Morbus Wegener, mit einer immunologisch nachgewiesenen ANCA-positiven Vaskulitis, daher „Drop out“.

Alle 11 eingeschlossenen Studienpatienten/innen, wiesen in der funktionellen, angiologischen Basisdiagnostik charakteristische Veränderungen im Rahmen eines primären / sekundären Raynaud-Phänomen auf, mit:

- Trikolore-Phänomen,
- symmetrisch ausgeprägter Reduzierten des Amplitudenniveau einzelner, oder auch mehrerer Finger beider Hände,
- Verlust der physiologischen dikroten Pulswelle,
- verzögerten Revaskularisationszeiten in der Lichtrheographie nach vorausgegangener Provokation einzelner Finger an beiden Händen.

Für alle 11 Patienten/innen konnte die Diagnose Raynaud-Phänomen anhand des funktionellen angiologischen Untersuchungsprotokolls gesichert werden, ohne jedoch eine sichere Differenzierung zwischen PRP und SRP zuzulassen.

3.2 Vergleichende Signal- und Kontrastmessungen

3.2.1 ROI-Messungen des Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR)

Die statistischen Erhebungen zum Signalverhalten der durchgeführten ROI-Messung in der Arteria radialis und Arteria ulnaris für die Untersuchung M1 MRT-Trio 3,0 Tesla und Untersuchungszeitpunkt M2 MR-Sonata 1,5 Tesla wurden mit dem Wilcoxon ‚signed-rank test‘ für gepaarte Stichproben durchgeführt.

Die ermittelten Signalwerte (Mean) der einzelnen ROI-Messung der Arteria radialis und der Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla, sowie das daraus errechnete Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) für alle 25 Untersuchungspersonen sind in der (Tabelle 1) aufgeführt.

In der nachfolgenden (Tabelle 2) sich sowohl die ermittelten Signalwerte der ROI-Messungen im Referenz-Gewebe (Mean), die Standardabweichung (SD) des Hintergrund-Rauschens, als auch die errechneten Signal-zu-Rausch Werte (SNR) des Referenz-Gewebes bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla für alle 25 Untersuchungspersonen aufgeführt.

Die graphische Darstellung des rechnerisch ermittelten SNR für die Arteria radialis und die Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla veranschaulicht die (Abbildung 16) für alle 25 Untersuchungspersonen.

Eine Übersicht über die ermittelten CNR gibt die (Tabelle 3).

In den Balkendiagrammen der (Abbildung 17) sind die errechneten CNR-Werte für die Arteria radialis und die Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla für alle 25 Untersuchungspersonen dargestellt.

SNR [a.u.]								
Patienten/Probanden	3.0 Tesla				1.5 Tesla			
	A.radialis(Mean)	A.radialis(SNR)	A.ulnaris(Mean)	A.ulnaris(SNR)	A.radialis(Mean)	A.radialis(SNR)	A.ulnaris(Mean)	A.ulnaris(SNR)
1	162	43,8	484,7	131,0	127,8	33,6	236,7	62,3
2	191,5	36,8	525	101,0	106,4	16,1	317,9	48,2
3	164,2	34,2	344	71,7	94,8	18,6	154,3	30,3
4	216,2	43,2	236,3	47,3	110,6	18,1	146	23,9
5	176,7	27,2	357,3	55,0	87,2	14,1	127,3	20,5
6	277,9	33,1	318,6	37,9	111,8	18,0	237,8	38,4
7	234,9	44,3	327,3	61,8	79,9	16,3	163,1	33,3
8	256,8	45,9	295,2	52,7	130,3	27,7	171	36,4
9	247,8	38,1	214,4	33,0	142,0	24,9	97	17,0
10	224	41,5	375,4	69,5	92,2	23,1	197,1	49,3
11	169,3	29,2	396,6	68,4	106,4	23,1	213,3	46,4
12	211,6	32,1	285,8	43,3	128,8	24,8	195,4	37,6
13	191,8	28,6	370,7	55,3	90,4	16,4	190	34,5
14	339,2	45,8	582,5	78,7	139,3	28,4	244,8	50,0
15	176,6	29,4	176,6	29,4	78,2	13,0	78,2	13,0
16	212,3	34,2	329,1	53,1	154,3	25,3	223,7	36,7
17	295,0	47,6	413,7	66,7	156,7	28,0	257,1	45,9
18	131,8	31,4	164,4	39,1	83	16,9	113,4	23,1
19	214,6	40,5	330,9	62,4	90,2	18,0	120,7	24,1
20	447,6	69,9	563,1	88,0	158,5	26,9	275,2	46,6
21	230,8	25,6	244,4	27,2	96,2	19,2	89	17,8
22	274,3	51,8	496,6	93,7	239,5	17,1	320,8	22,9
23	180,7	34,8	262,8	50,5	95,7	18,8	136	26,7
24	237,3	42,4	518,2	92,5	102,9	16,6	229,5	37,0
25	171,8	35,1	380,2	77,6	99	18,3	155,2	28,7
Mean	225,5	38,7	359,8	63,5	116,1	20,9	187,6	34,0
SD	66,5	9,6	116,5	24,8	35,6	5,3	67,8	12,4

Tab. 1: Mittelwerte (Mean) der erhobenen ROI-Messungen mit dem errechneten Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) [a.u.] für die A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla

Signalwerte[a.u.] Referenz-Gewebe(Mean)(SNR); Hintergrund-Rauschen(SD)						
Patienten/Probanden	3.0T		1.5T		3.0 T	1.5 T
	Ref.Gewebe(Mean)	HG-Rauschen(SD)	Ref.Gewebe(Mean)	HG-Rauschen(SD)	Ref.Gewebe(SNR)	Ref.Gewebe(SNR)
1	32,5	3,7	34	3,8	8,8	8,9
2	55,5	5,2	41,5	6,6	10,7	6,3
3	34,6	4,8	31,7	5,1	7,2	6,2
4	44,8	5	40	6,1	9,0	6,6
5	65,5	6,5	34,3	6,2	10,1	5,5
6	79,6	8,4	40,7	6,2	9,5	6,6
7	46,6	5,3	44,4	4,9	8,8	9,1
8	56,8	5,6	40,2	4,7	10,1	8,6
9	43,5	6,5	34,1	5,7	6,7	6,0
10	52,9	5,4	35,2	4,0	9,8	8,8
11	52,9	5,8	27,2	4,6	9,1	5,9
12	48,4	6,6	28,2	5,2	7,3	5,4
13	47,4	6,7	29,8	5,5	7,1	5,4
14	61,2	7,4	34,4	4,9	8,3	7,0
15	72,6	6	34,5	6	12,1	5,8
16	53,2	6,2	51	6,1	8,6	8,4
17	65,0	6,2	45,7	5,6	10,5	8,2
18	40,6	4,2	42	4,9	9,7	8,6
19	47,8	5,3	29,9	5	9,0	6,0
20	79,2	6,4	45,9	5,9	12,4	7,8
21	68	9	36,6	5	7,6	7,3
22	37,2	5,3	16,4	14	7,0	1,2
23	56,4	5,2	67,8	5,1	10,8	13,3
24	44	5,6	43,7	6,2	7,9	7,0
25	39,6	4,9	53,2	5,4	8,1	9,9
Mean	53,0	5,9	38,5	5,7	9,0	7,2
SD	13,1	1,2	10,1	1,9	1,5	2,2

Tab. 2: Ermittelte Signalwerte des Referenzgewebes (Mean), die Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschens und das errechnete Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) [a.u.] bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla (n=25)

CNR [a.u.]				
Patienten/Probanden	3.0 Tesla		1.5 Tesla	
	A.radialis (CNR)	A.ulnaris (CNR)	A.radialis (CNR)	A.ulnaris (CNR)
1	35,0	121,5	24,7	53,3
2	26,2	95,9	9,8	41,9
3	27,0	66,0	12,4	24,0
4	34,3	40,4	11,6	17,4
5	17,1	52,3	8,5	15,0
6	23,6	35,1	11,5	31,8
7	35,5	55,1	7,2	24,2
8	35,7	46,3	19,2	27,8
9	31,4	28,1	18,9	11,0
10	31,7	63,7	14,3	40,5
11	20,1	64,9	17,2	40,5
12	24,7	39,6	19,3	32,2
13	21,6	52,1	11,0	29,1
14	37,6	73,6	21,4	42,9
15	17,3	26,5	7,3	7,3
16	25,7	48,9	16,9	28,3
17	37,1	60,7	19,8	37,8
18	21,7	34,0	8,4	14,6
19	31,5	56,5	12,1	18,2
20	57,6	79,0	19,1	38,9
21	18,1	25,1	11,9	10,5
22	44,7	85,3	15,9	21,7
23	23,9	45,9	5,5	13,4
24	34,5	86,4	9,5	30,0
25	27,0	72,1	8,5	18,9
Mean	29,6	58,2	13,7	26,8
SD	9,3	23,5	5,2	12,1

Tab. 3: Errechnete Kontrast-zu-Rauschverhältnisse (CNR) [a.u.] für die A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla (n=25)

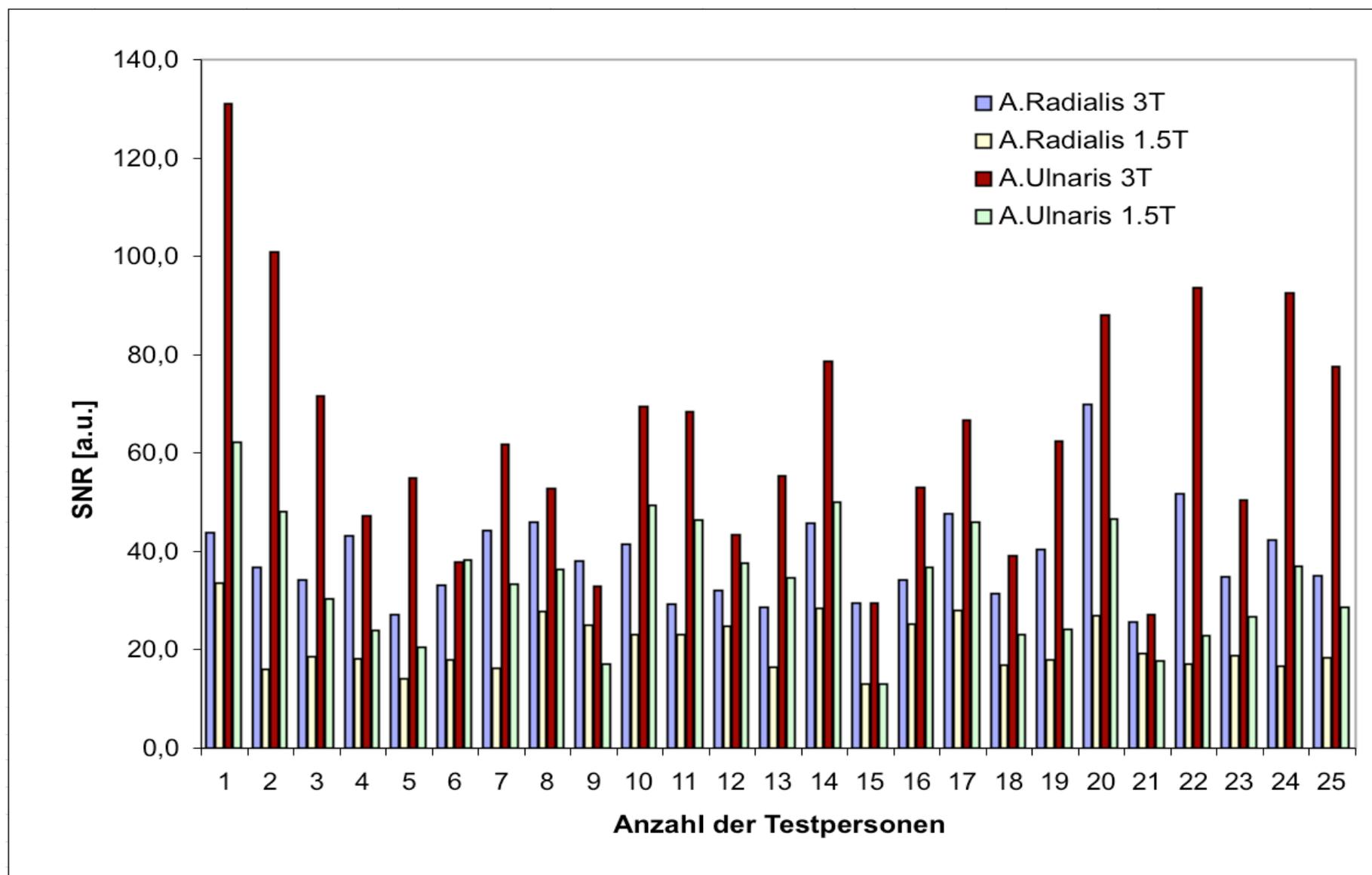


Abb. 16: Balkendiagramm der ermittelten Signal-zu-Rauschwerten (SNR) [a.u.] für A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla (n=25)

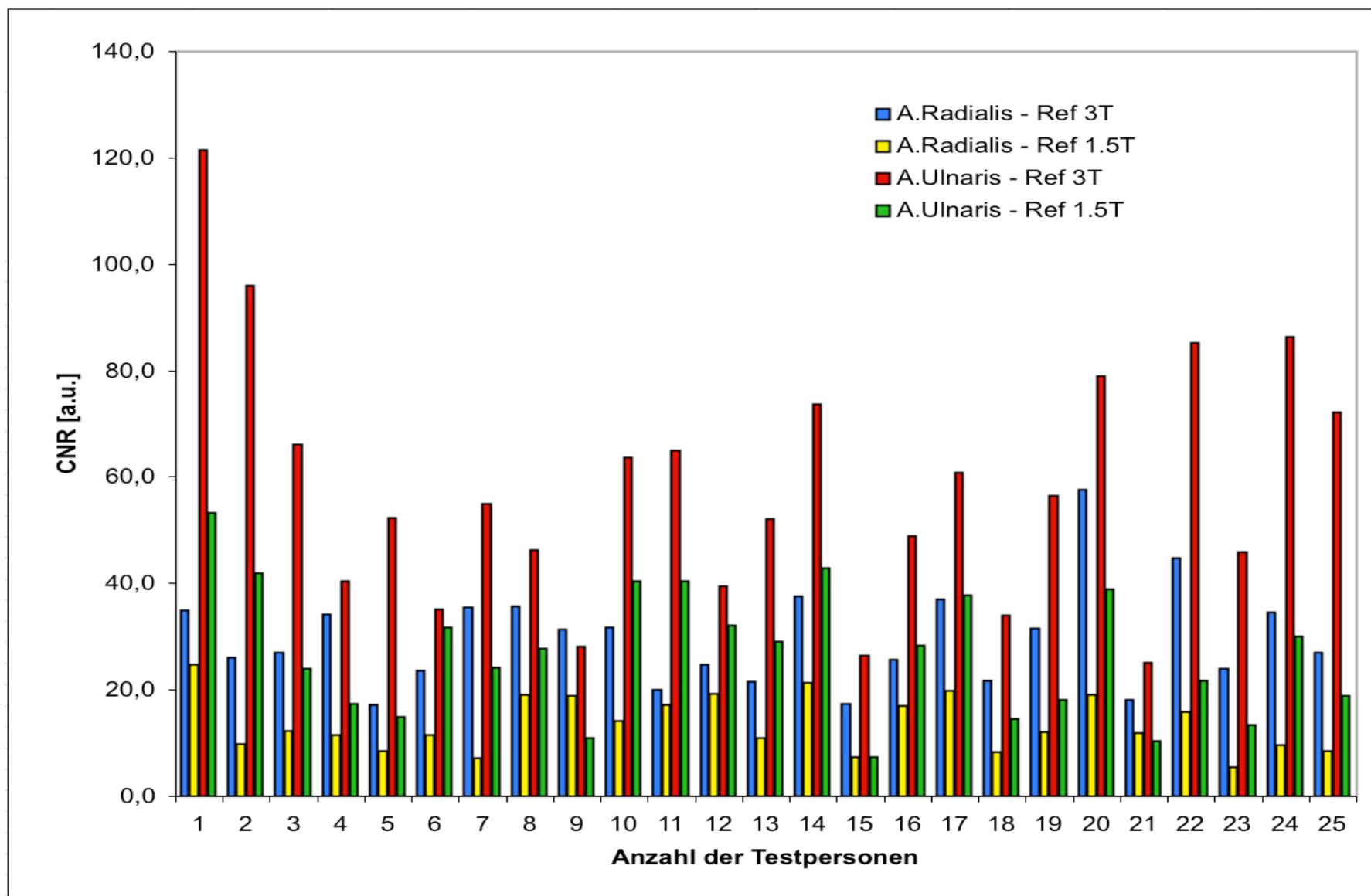


Abb. 17: Balkendiagramm der berechneten Kontrast-zu-Rauschwerte (CNR) [a.u.] für A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 Tesla u. 1,5 Tesla (n=25)

Tab. 4: Errechneter SNR-Gewinn [%] der CE-MRA für 25 Untersuchungspersonen der A. radialis, A. ulnaris, dem gemittelten Signalverhalten beider Arteriensegmente (Mean/SD) und des umgebenen Referenzgewebes bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla.

SNR [a.u.]	Art. Radialis	Art. Ulnaris	Mean/SD	Ref. Gewebe
3.0T	38,7	63,5	51,1 +/-17,6	9,0
1.5T	20,9	34,0	27,4 +/-9,3	7,2
SNR-Gewinn [%]	85,3	86,5	85,9 +/-0,9	25,9
P-Wert	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tab. 5: Ermittelter CNR-Gewinn [%] der CE-MRA für 25 Untersuchungspersonen, errechnet für die A. radialis, A. ulnaris und dem gemitteltem Signalverhalten beider Arteriensegmente (Mean/SD) bei 3,0 Tesla und 1,5 Tesla.

CNR [a.u.]	Art. Radialis	Art. Ulnaris	Mean/SD
3.0T	29,7	58,2	43,9 +/-17,6
1.5T	13,7	26,8	20,3 +/-9,3
CNR-Gewinn [%]	116,5	117,1	116,8 +/-9,7
P-Wert	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tab. 6: Beurteilung der diagnostischen Bildqualität für das Auftreten von Artefakten und venöser Kontamination; Beurteilung der Darstellung der einzelnen Arteriensegmente der Handvaskularisation mittels „Scoring“; Angabe der diagnostischen Wertbarkeit der CE-MRA für beide Hände bei 3,0 und 1,5 Tesla (n=25)

Bewertung		Artefakte	ven. Kontamination	Darstellung der Arterien / Digitalarteriensegmente						
				Art. Radialis	Art. Ulnaris	Arcus palmaris	Aa. Digitalis comm.	P1	P2	P3
3.0 T re. Hand	Mean	1,1	1,4	1,7	1,2	1,4	1,4	1,8	2,2	3,1
	SD	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	1,1	1,4	1,4
	Diagn. Wertbar [%]			96,0	100,0	100,0	100,0	96,0	88,0	80,0
li. Hand	Mean	1,4	1,5	1,9	1,2	1,6	1,5	2,0	2,6	3,2
	SD	0,7	0,8	1,1	0,7	0,6	0,7	1,2	1,4	1,4
	Diagn. Wertbar [%]			96,0	100,0	100,0	100,0	92,0	88,0	80,0
1.5 T re. Hand	Mean	1,4	1,2	2,7	1,8	2,6	2,1	2,7	3,6	4,5
	SD	0,5	0,4	0,7	0,8	0,6	0,9	1,1	1,2	0,7
	Diagn. Wertbar [%]			100,0	100,0	92,0	88,0	84,0	68,0	48,0
li. Hand	Mean	1,4	1,5	2,9	2,3	2,7	2,6	3,3	3,7	4,3
	SD	0,5	0,8	0,9	1,0	0,9	0,9	1,3	1,2	1,0
	Diagn. Wertbar [%]			92,0	96,0	88,0	84,0	68,0	60,0	44,0
P-Wert										
re. Hand		p=0,688	p=0,508	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
li. Hand		p=1,000	p=1,000	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

P1 proximale Phalanx; P2 intermediäre Phalanx; P3 distale Phalanx

4-Punkte-Skala für das Auftreten von Artefakten und venöser Kontamination: 1 = keine; 2 = leicht-; 3 = mittel-; 4 = hochgradig vorhanden.
6-Punkte-Skala zur Beurteilung der Darstellung der Arteriensegmente: 1 = sehr gut; 2 = gut; 3 = befriedigend; 4 = ausreichend diagnostisch beurteilbar; 5 = mangelhaft abgrenzbar, nicht diagnostisch beurteilbar; 0 = anatomisch nicht angelegt; statistisch nicht gewertet.

3.2.1.1 SNR-Vergleich A. radialis bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Gemittelt für alle Signalwerte (n=25) des Signal-zu-Rauschverhältnisses (SNR) der Arteria radialis ergibt sich für 3,0 Tesla ein Wert von 38,7 [a.u.] gegenüber 20,9 [a.u.] bei 1,5 Tesla.

Dieses entspricht einem SNR-Gewinn von 85,3% in der Arteria radialis von 1,5 Tesla auf 3,0 Tesla, mit einem höchst signifikanten P-Wert von $p < 0,001$, ermittelt mit dem Wilcoxon „signed rank test“ für gepaarte Stichproben, wie in (Tabelle 4) dargestellt.

3.2.1.2 SNR-Vergleich A. ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Die tabellarisch aufgeführten, einzelnen Messwerte der durchgeführten Untersuchung für 25 Untersuchungspatienten sowohl an der Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla, als auch 1,5 Tesla sind der (Tabelle 1), (Tabelle 2) und der (Tabelle 3) zu entnehmen.

Für die Arteria ulnaris zeigt sich bei 3,0 Tesla im Mittel ein Signal von 63,5 [a.u.] gegenüber 34,0 [a.u.] bei 1,5 Tesla (siehe Tabelle 3: SNR-/CNR-Gewinn).

Dieses entspricht einem SNR-Gewinn in der Arteria ulnaris von 1,5 auf 3,0 Tesla von 86,5%.

Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxon ‚signed-rank test‘ erbrachte ein höchst signifikantes Ergebnis, mit einem P-Wert von $p < 0,001$ (Tabelle 4).

3.2.1.3 Vergleich der gemittelten SNR-Messungen aus A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 T zu 1,5 T

Die errechneten Mittelwerte (Mean) der einzelnen ROI-Messungen für 25 Untersuchungspersonen für die Arteria ulnaris und Arteria radialis bei 3,0 und 1,5 Tesla sind in der (Tabelle 1) aufgeführt.

Den Vergleich der gemittelten (Mean) SNR [a.u.] aus Arteria ulnaris und Arteria radialis bei 3,0 Tesla, gegenüber dem gemittelten (Mean) SNR [a.u.] aus Arteria ulnaris und Arteria radialis bei 1,5 Tesla, zeigt die (Tabelle 4).

Das gemittelte SNR aus Arteria radialis und Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla beträgt 51,1 [a.u.] gegenüber 27,4 [a.u.] bei 1,5 Tesla, dieses entspricht somit insgesamt einem SNR-Gewinn von 85,9% bei 3,0 Tesla gegenüber 1,5 Tesla.

Die Auswertung mit dem Wilcoxon ‚signed-rank test‘ test erbrachte hierbei einen höchst signifikanten, methodisch bedingten Unterschied mit einem P-Wert von $p < 0,001$.

3.2.2 ROI-Messung des Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR)

3.2.2.1 CNR-Vergleich A. radialis bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Das Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR) berechnet sich wie folgt:

$$\text{CNR [a.u.]} = \text{SI-Gefäß} - \text{SI-Referenzgewebe} / \text{SD-Hintergrundrauschen}$$

Die zugrunde liegenden Signalmessungen zur Berechnung des CNR [a.u.] finden sich in der (Tabelle 1), (Tabelle 2) und (Tabelle 3) für alle untersuchten 25 Testpersonen. Die tabellarische Auflistung der ermittelten CNR-Werte für die Arteria radialis und Arteria ulnaris bei 3,0 und 1,5 Tesla zeigt die (Tabelle 3).

Die graphische Darstellung der ermittelten CNR-Werte für die Arteria radialis und Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla und bei 1,5 Tesla zeigt (Abbildung 17).

Für die Arteria radialis zeigt sich bei 3,0 Tesla im Mittel (Mean) ein CNR von 29,6 [a.u.], gegenüber 13,7 [a.u.] bei 1,5 Tesla, dieses entspricht einem höchstsignifikanten CNR-Gewinn von 116,5% (Tabelle 5) bei 3,0 Tesla (P-Wert, $p < 0,001$).

3.2.2.2 CNR-Vergleich A. ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Analog der vorherigen Auswertung für die Arteria radialis, ergibt sich für den CNR-Vergleich der Arteria ulnaris ein in (Tabelle 3) aufgeführter Signalwert des CNR von 58,2 [a.u.] bei 3,0 Tesla gegenüber 26,8 [a.u.] bei 1,5 Tesla (Tabelle 3).

Dieses entspricht einem CNR-Gewinn in der Arteria radialis von 1,5 Tesla auf 3,0 Tesla von 117,1%, mit einem höchst signifikanten, methodisch bedingten Unterschied, ermittelt im Wilcoxon ‚signed-rank test‘ mit einem P-Wert von $p < 0,001$ (Tabelle 5).

3.2.2.3 Vergleich der gemittelten CNR-Messungen aus A. radialis und A. ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Die ermittelten Signalwerte zeigt die (Tabelle 5).

Der gemittelte CNR-Wert (Mean) der Arteria radialis und Arteria ulnaris über alle 25 Untersuchungspersonen bei 3,0 Tesla beträgt 43,9 [a.u.] gegenüber 20,3 [a.u.] bei 1,5 Tesla.

Dieses entspricht einem CNR-Gewinn über die gemittelten Signalwerte (Mean/SD) von Arteria radialis und Arteria ulnaris von 116,8% bei 3,0 Tesla, mit einem höchstsignifikanten P-Wert von $p < 0,001$.

3.3 Monitorgestützte Beurteilung der diagnostischen Bildqualität

3.3.1 PR-Test zur Beurteilung der diagnostischen Wertbarkeit der rechten Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Die statistische Erhebung der Beurteilung der diagnostischen Auswertbarkeit, erfolgte mit dem Proportionstest (PR-Test). Hierbei wurden zwei Wertezustände 1 = die Untersuchung ist diagnostisch verwertbar; und 0 = die Untersuchung ist diagnostisch nicht verwertbar diskriminiert.

Die prozentualen Angaben [%], der diagnostisch auswertbaren Untersuchungen bei 3,0 Tesla und bei 1,5 Tesla für die rechte Hand sind in (Tabelle 5) aufgeführt.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die diagnostische Verwertbarkeit der Arteria radialis bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla der rechten Hand mit einem nicht-signifikantem P-Wert von $p = 0,3124$.

Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied in der diagnostischen Verwertbarkeit der Arteria ulnaris der rechten Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla, beim einen nicht zu bestimmenden P-Wert.

Die Überprüfung der Hypothese war aufgrund eines nicht vorhandenen Werteunterschiedes, jede Untersuchung wurde im Mittel mit 1 = diagnostisch verwertbar gewertet, möglich.

Die diagnostische Verwertbarkeit des Arcus palmaris superficialis et profundus der rechten Hand zeigte ebenfalls einen nicht signifikanten Unterschied mit einem P-Wert von $p = 0,1489$.

Demgegenüber zeigt sich jedoch ein statistischer Trend für die diagnostische Wertbarkeit der Bogenäste der rechten Hand bei 3,0 Tesla gegenüber 1,5 Tesla mit einem im Proportionstest ermittelten P-Wert von $p = 0,0740$.

Dieser Trend lässt sich ebenfalls für die diagnostische Wertbarkeit der Digitalarterien Subsegmente P1, P2 und P3 der rechten Hand im Proportionstest aufzeigen.

Der ermittelte P-Wert für die diagnostische Wertbarkeit der rechten Hand bei 3,0 Tesla gegen 1,5 Tesla beträgt für P1: $p = 0,1573$ und für P2: $p = 0,0878$.

Es findet sich somit kein signifikanter, methodisch bedingter Unterschied im Proportions-Test.

Hingegen weist das Arteriensegment P3 der rechten Hand 3,0 Tesla gegen 1,5 Tesla einen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Wertbarkeit mit einem ermittelten P-Wert von $p = 0,0184$ auf.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass:

1. die diagnostische Wertbarkeit bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla der rechten Hand für die Arteria radialis, Arteria ulnaris, des Arcus palmaris profundus et superficialis und die Bogenäste keinen signifikant, methodisch bedingten Unterschied aufweist.
2. die Digitalsegmente P1 und P2 der rechten Hand ein statistischen Trend aufzeigen.
3. sich erst ein signifikanter Unterschied für das Digitalarteriensegment P3 der rechten Hand, mit einem P-Wert von $p = 0,0184$, 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla zeigt.

Es findet sich somit keine grundsätzliche, sondern nur eine graduelle Verbesserung, bei der vorgenommenen Diskriminierung von den zwei Wertezuständen für die rechte Hand, aufgrund der Optimierung der Methode, mit Bestimmung des ‚Typ-Bolus-Timing‘ nach Earls JP et al. (1996) an der rechten Hand.

3.3.2 PR-Test zur Beurteilung der diagnostischen Wertbarkeit für die linke Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Die prozentualen Angaben [%], der diagnostisch auswertbaren Untersuchungen bei 3,0 Tesla und bei 1,5 Tesla für die rechte Hand sind in (Tabelle 5) aufgeführt.

Die statistische Auswertung für die Unterscheidung der diagnostischen Wertbarkeit der linken Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla, zeigte für die Arteria radialis keinen signifikanten Unterschied in der Wertediskriminierung mit einem ermittelten P-Wert von $p = 0,5515$, auf.

Ebenso findet sich kein signifikanter Unterschied für die Arteria ulnaris der linken Hand mit einem P-Wert von $p = 0,3122$.

Arcus palmaris superficialis et profundus zeigen einen statistischen Trend in der Unterscheidung der diagnostischen Wertbarkeit 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla mit einem ermittelten P-Wert von $p = 0,0740$, auf.

Ein signifikanter Unterschied in der diagnostischen Wertbarkeit der linken Hand 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla findet sich erst ab den Bogenästen.

Hierbei beträgt der P-Wert für die Bogenäste $p = 0,0371$, für das P1-Segment $p = 0,0339$, für das P2-Segment $p = 0,0240$ und für das P3-Segment der linken Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla P-Wert = $0,0087$.

Diese signifikant bessere diagnostische Wertbarkeit der Bogenäste und der nach geschalteten Digitalarteriensegmente der linken Hand, lässt sich mit der Optimierung der Methode für die rechte Hand und weniger optimalen Untersuchungsbedingungen für die linke Hand, aufgrund der unterschiedlichen Kreislaufzeiten des KM-Bolus für die CE-MRA erklären [Lee VS et al. 2002].

Somit kommt ein Unterschied im PR-Test überhaupt erst zu tragen, ohne eine grundsätzliche Verbesserung aufzeigen zu können.

3.4 Monitorgestützte Beurteilbarkeit der diagnostischen Bildqualität mittels „Scoring“ und Vorzeichentest

In dem vorher durchgeführten Proportionstest (PR-Test), erfolgt die Diskriminierung anhand von zwei Wertezuständen 1=ja; 0=nein.

Die nachfolgende statistische Auswertung mit dem Vorzeichentest, erfolgt hingegen auf der Grundlage eines „Scoring“, d.h. die Beurteilung erfolgt graduiert mit einer:

- Vier-Punkt-Skala für die Variablen Artefakte und venöse Kontamination
- Sechs-Punkt-Skala für die Abgrenzbarkeit der Arteriensegmente: Arteria radialis, Arteria ulnaris, Arcus palmaris superficialis et profundus, Arteriae digitalis communes (Bogenäste) und Digitalarteriensegmente P1, P2 und P3.

Die Beurteilung wurde von drei versierte Beobachter im Konsensusverfahren, separat für die rechte und linke Hand für die 3,0 Tesla und 1,5 Tesla CE-MRA, erhoben.

Die ermittelten Bewertungen sind mit Mittelwert (Mean) und Standardabweichung (SD) in der (Tabelle 6) aufgeführt.

Die statistische Aufwertung erfolgte mit dem „Vorzeichentest“ unter Annahme einer 5%-igen Irrtumswahrscheinlich ($p: 0,05$). Zur Erhöhung der Wertdiskriminierung wurde ein so genannter „two sided test“, mit Verteilung der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu gleichen Teilen auf die rechte und linke Hand, durchgeführt.

3.4.1 Beurteilung der diagnostischen Bildqualität für das Auftreten von Artefakten und venöser Kontamination

Eine Übersicht über die Bewertung des Auftretens von Artefakten und einer venösen Kontamination gibt (Tabelle 6), gewertet mit einer 4-Punkt-Skala, für alle 25 Untersuchungspersonen.

Es zeigt sich ein Mittelwert (Mean) für das Auftreten von Artefakten für die rechte Hand bei 3,0 Tesla mit einem „Score“ von 1,1 gegenüber 1,4 bei 1,5 Tesla. Dieses entspricht keinem signifikanten Unterschied, der ermittelte P-Wert im Vorzeichentest „two sided test“ beträgt $p = 0,6875$.

Ebenso findet sich kein signifikanter Unterschied der venösen Kontamination der rechten Hand bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla mit einem Mittelwert von 1,4 (Mean) zu 1,2 (Mean), P-Wert von $p=0,5078$.

Linke Hand analog, kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Artefakten bei 3,0 Tesla mit einem ‚Score‘ von 1,4 (Mean) zu 1,4 (Mean) bei 1,5 Tesla, $p = 1,0$.

Die venöse Kontamination der linken Hand zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla mit einem gemessenen Mittelwert von 1,5 (Mean) bei 3,0 Tesla zu 1,5 bei 1,5 Tesla.

3.4.2 Bewertung der Beurteilbarkeit der anatomischen Arteriensegmente mittels „Scoring“ bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla

Die statistische Auswertung erfolgte hierbei ebenfalls mit dem Vorzeichentest mit Verteilung der angenommenen, statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% auf beide Hände („two sided test“).

Hierbei zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied in der Beurteilung der diagnostischen Abgrenzbarkeit der Arteria radialis bei 3,0 Tesla der rechten Hand (Mean) 1,7 zu 2,7 (Mean) bei 1,5 Tesla, mit einem P-Wert von $p < 0,001$.

Ein gleiches höchst signifikantes Ergebnis zeigt sich für die Beurteilung der anatomischen Abgrenzbarkeit der Arteria radialis der linken Hand bei 3,0 Tesla, (Mean) 1,9 zu 2,9 (Mean) bei 1,5 Tesla, ermittelter P-Wert, $p < 0,001$.

Für die Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla, zeigt sich für die rechte Hand ein Mittelwert von 1,2 bei 3,0 Tesla zu 1,8 bei 1,5 Tesla, mit einem höchstsignifikanten Unterschied von $p = 0,001$.

Für die Arteria ulnaris der linken Hand ergibt sich mit einem Mittelwert von 1,2 bei 3,0 Tesla zu 2,3 bei 1,5 Tesla, ein höchstsignifikanter Unterschied, mit einem P-Wert von $p < 0,001$. Für das Arteriensegment Arcus palmaris superficialis et profundus zeigt sich für 3,0 Tesla rechte Hand ein Mittelwert von 1,4 bei 3,0 Tesla zu 2,6 bei 1,5 Tesla, ein höchstsignifikanter Unterschied von $p < 0,001$.

Für den Arcus palmaris superficialis et profundus der linken Hand ergibt sich bei 3,0 Tesla ein Mittelwert von 1,6 zu 2,7 bei 1,5 Tesla, somit ein höchstsignifikanter Unterschied mit einem P-Wert von $p < 0,001$.

Für das Arteriensegment der Bogenäste der rechten Hand ergibt sich ein Mittelwert von 1,4 bei 3,0 Tesla zu 2,1 bei 1,5 Tesla, mit einem höchstsignifikanten, Methodik bedingten Unterschied von $p = < 0,001$. Für die Bogenäste der linken Hand ergibt sich ein Mittelwert von 1,6 bei 3,0 Tesla zu 2,6 bei 1,5 Tesla, mit einem höchstsignifikanten Unterschied von $p < 0,001$. Für die Darstellung der einzelnen Subarteriensegmente der Digitalarterienäste P1 , P2 und P3 ergibt sich für alle Untersuchungsmodalitäten beider Hände ein höchstsignifikanter Unterschied in der diagnostischen Abgrenzbarkeit der Arteriensegmente bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla, mit einem ermittelten P-Wert von $p < 0,001$.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass:

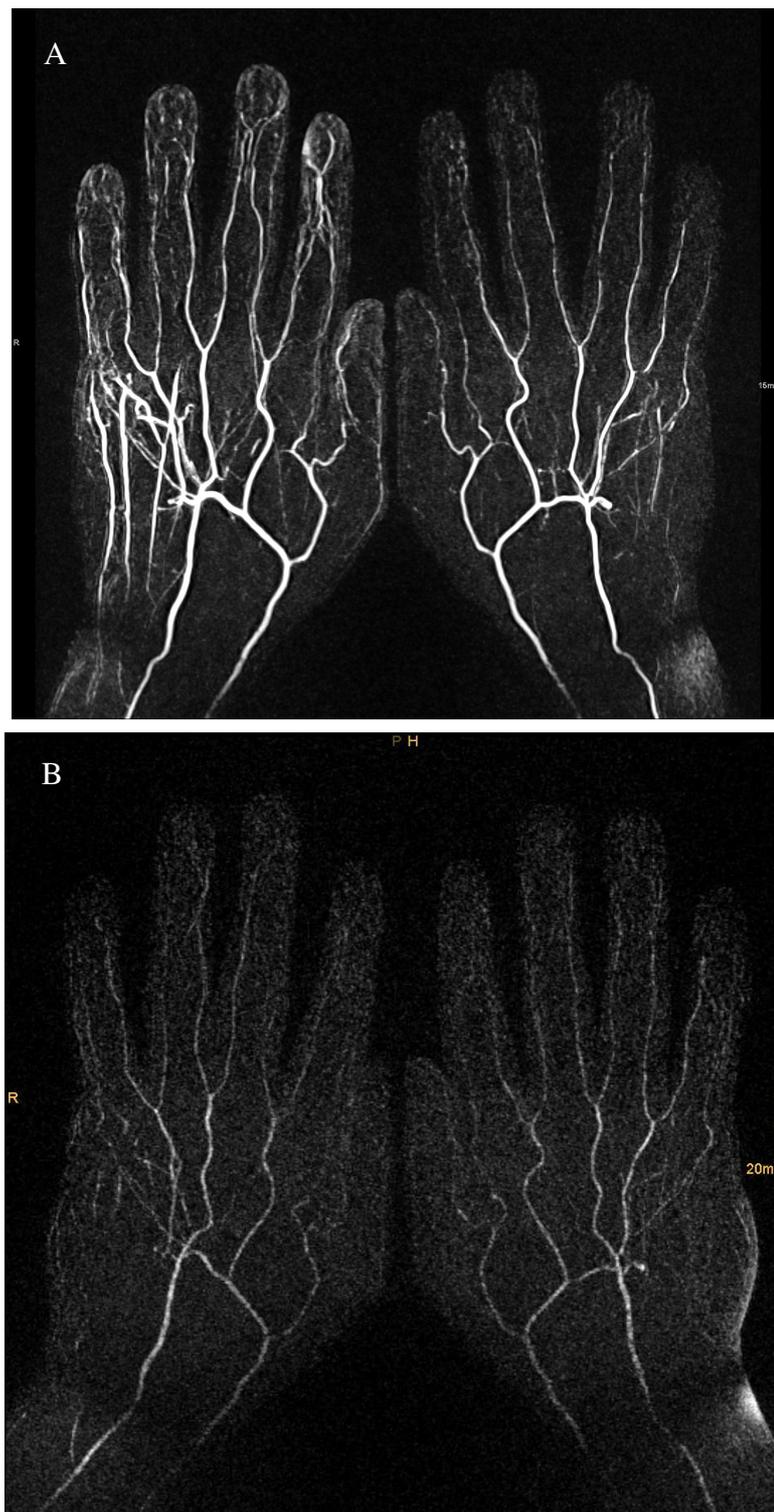
1. Es Methodik bedingt, zu keinem signifikanten Unterschied im Auftreten von Artefakten und einer venösen Kontamination bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla kommt.
2. Die Artefaktrate, als auch die venöse Kontaminationsrate, erwartungsgemäß bei identischen, standardisierten Untersuchungsbedingungen an beiden MR-Scannern und optimiertem „Typ-Bolus-Timing“ sehr gering ist und keinen signifikanten Unterschied aufweist.
3. Hingegen Methodik bedingt die Abgrenzbarkeit aller Arteriensegmente beider Hände, eine höchstsignifikant bessere Beurteilung bei 3,0 Tesla zu 1,5 zulässt ($p < 0,001$).
4. Die Qualität der Bewertung bei 3,0 Tesla für beide Hände von sehr gut (P1) bis befriedigend (P3) reicht, hingegen die Bewertung bei 1,5 Tesla mindesten einen ganzen Bewertungspunkt schlechter ausfällt und bei P3 beider Hände nur noch mangelhaft ist.

3.5 Fünf Kasuistiken der erhobenen CE-MRA

3.5.1 Normalbefunde

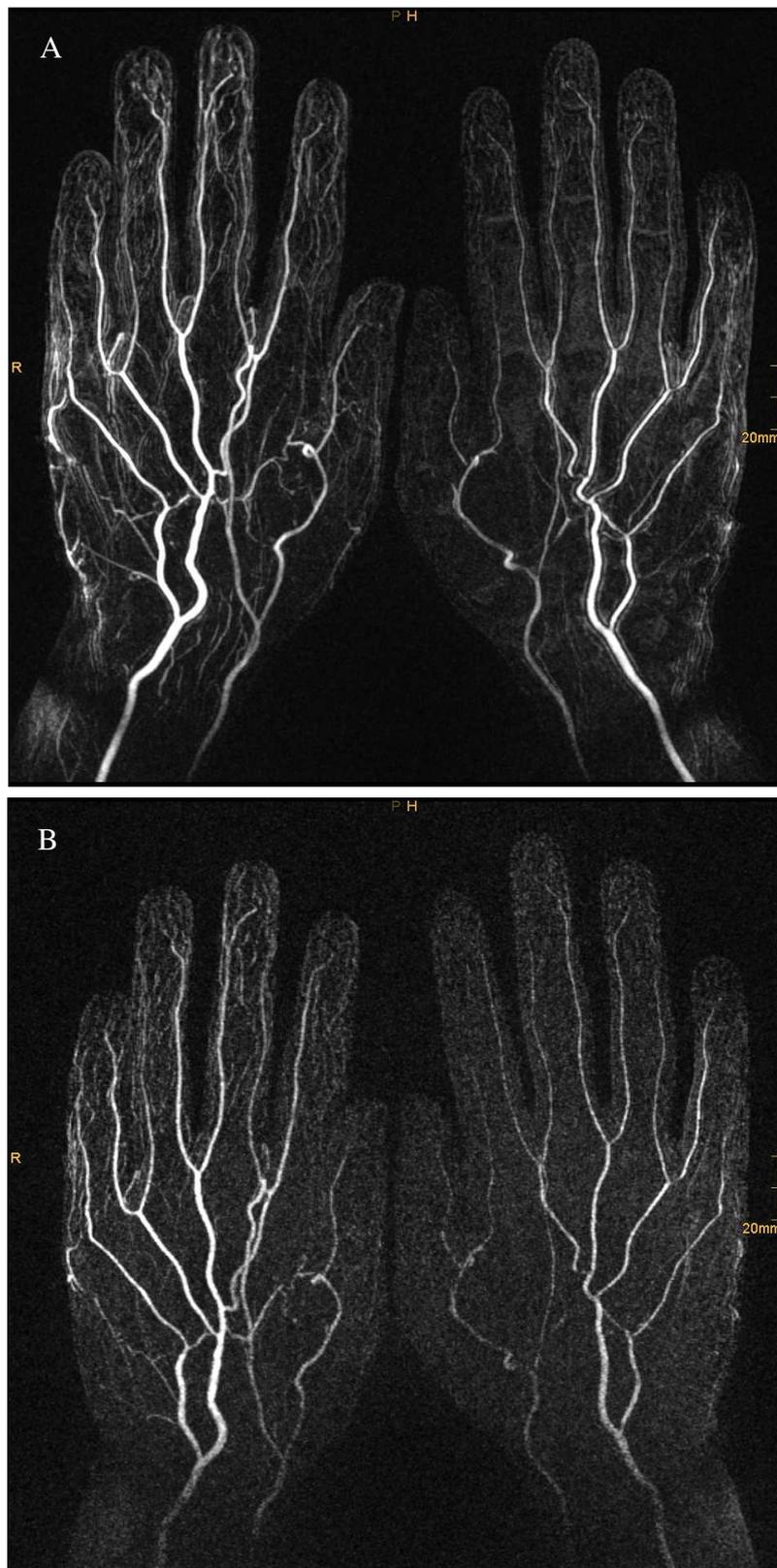
3.5.1.1 Erste Kasuistik

Abb. 18: Bilaterale Gd-BOPTA kontrastverstärkte „first pass“ MR-Angiographie der Hände eines 29-jährigen gefäßgesunden Probanden. Anterior-posterior Subtraktions-MIP bei **A:** 3,0 Tesla und **B:** 1,5 Tesla mit Darstellung einer physiologischen Gefäßanatomie.



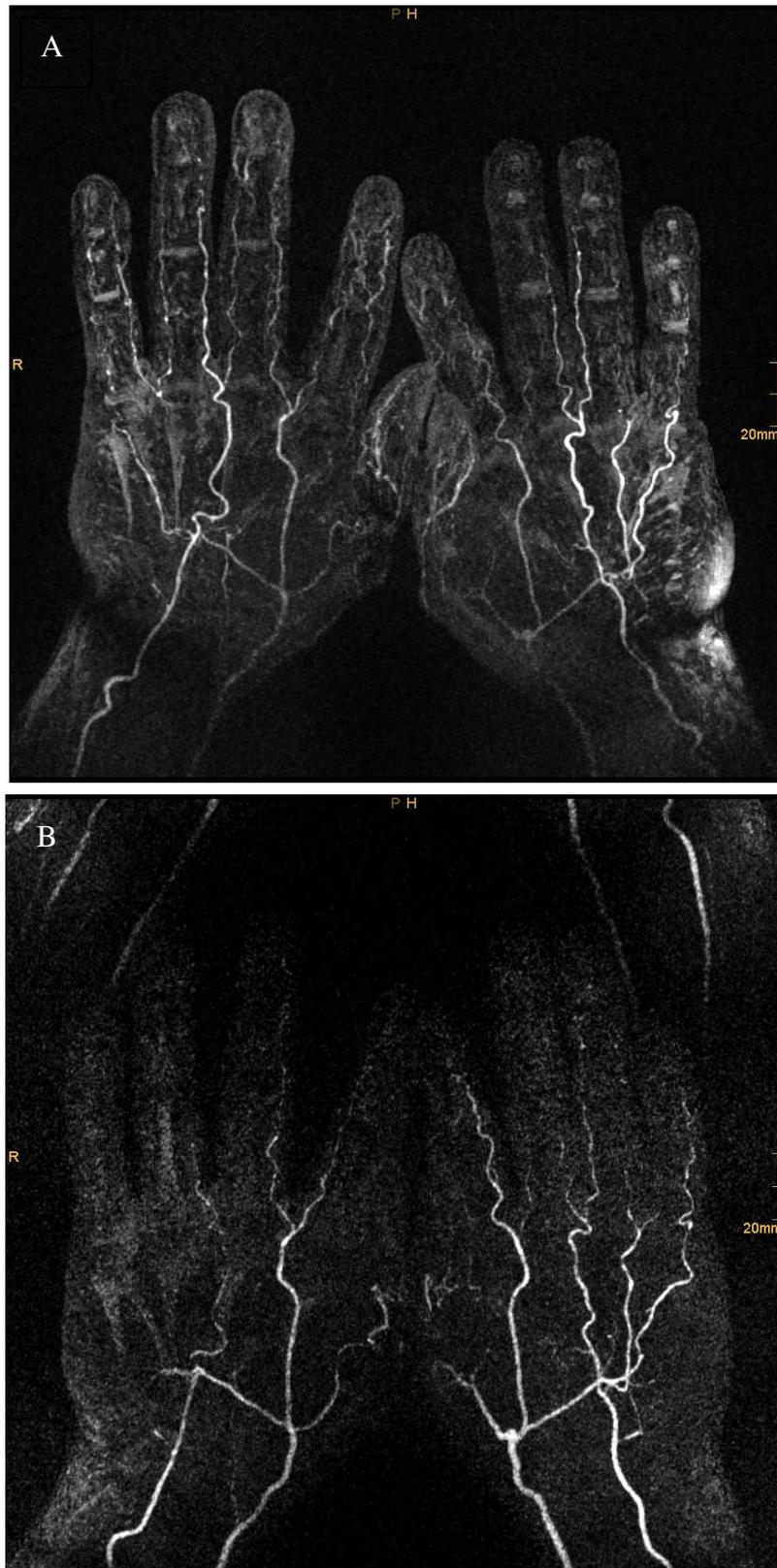
3.5.1.2 Zweite Kasuistik

Abb. 19: Bilaterale Gd-BOPTA kontrastverstärkte ‚first pass‘ MR-Angiographie der Hände eines 27-jährigen gefäßgesunden Probanden. Anterior-posterior Subtraktions-MIP bei **A**: 3,0 Tesla und **B**: 1,5 Tesla, mit Darstellung einer physiologischen Gefäßanatomie und Vorliegen einer Art. Medialis der rechten Hand als seltene Normvariante, ohne zugrunde liegende Gefäßpathologie.



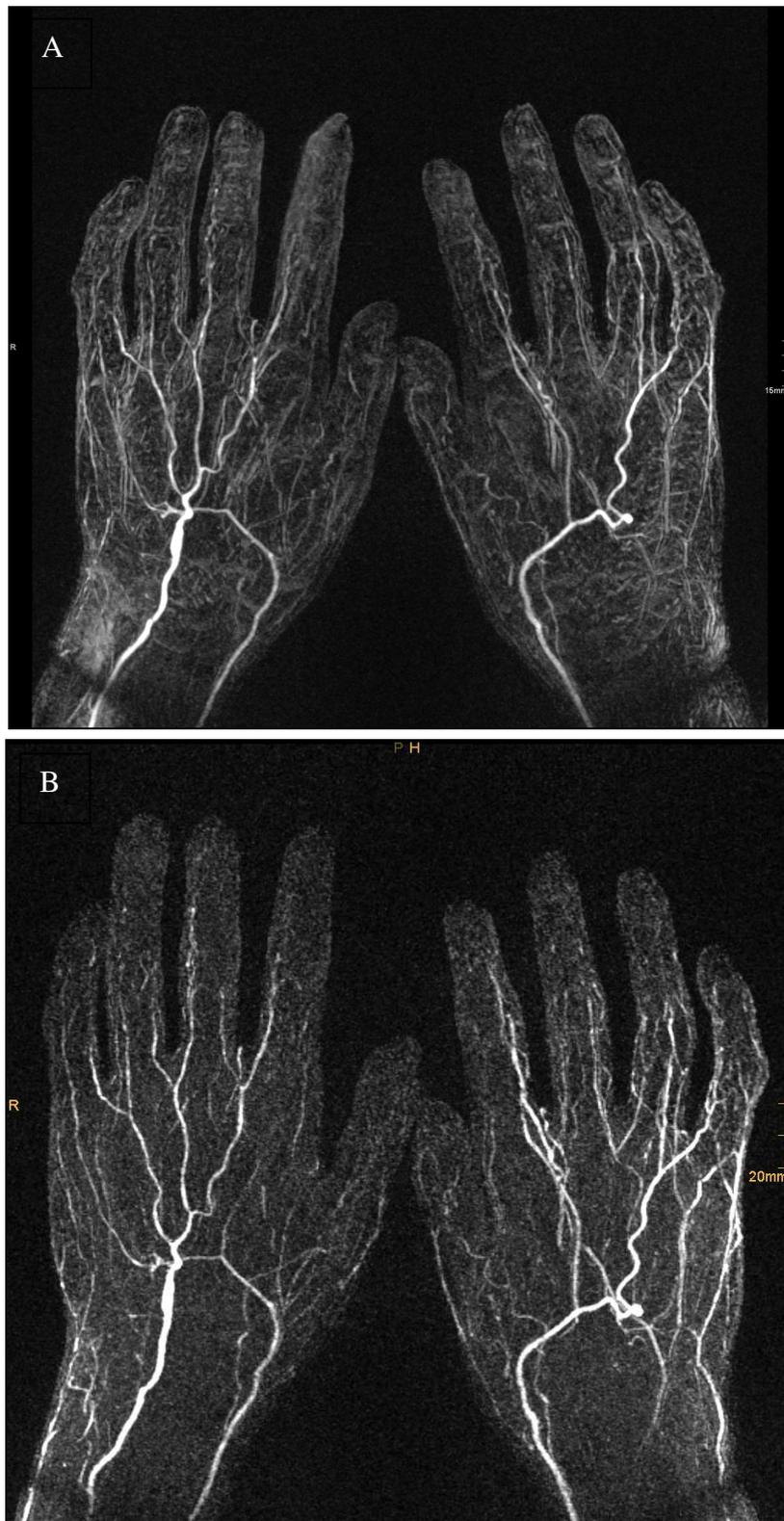
3.5.2 Kasuistik eines primären Raynaud-Phänomens

Abb. 20: Bilaterale Gd-BOPTA kontrastverstärkte ‚first pass‘ MR-Angiographie der Hände einer 61-jährigen Patientin mit *primären Raynaud Syndrom*. Anterior-posterior Subtraktions-MIP bei **A**: 3,0 Tesla und **B**: 1,5 Tesla. Darstellung charakteristischer, symmetrisch ausgebildeter Gefäßpathologien mit dem Vorliegen segmentaler Verjüngungen und Stenosierungen der Digitalarterien von Dig. II+III bds. als Zeichen der Ischämie. „Phase-wrapping“-Bewegungsartefakte bei 1,5 Tesla



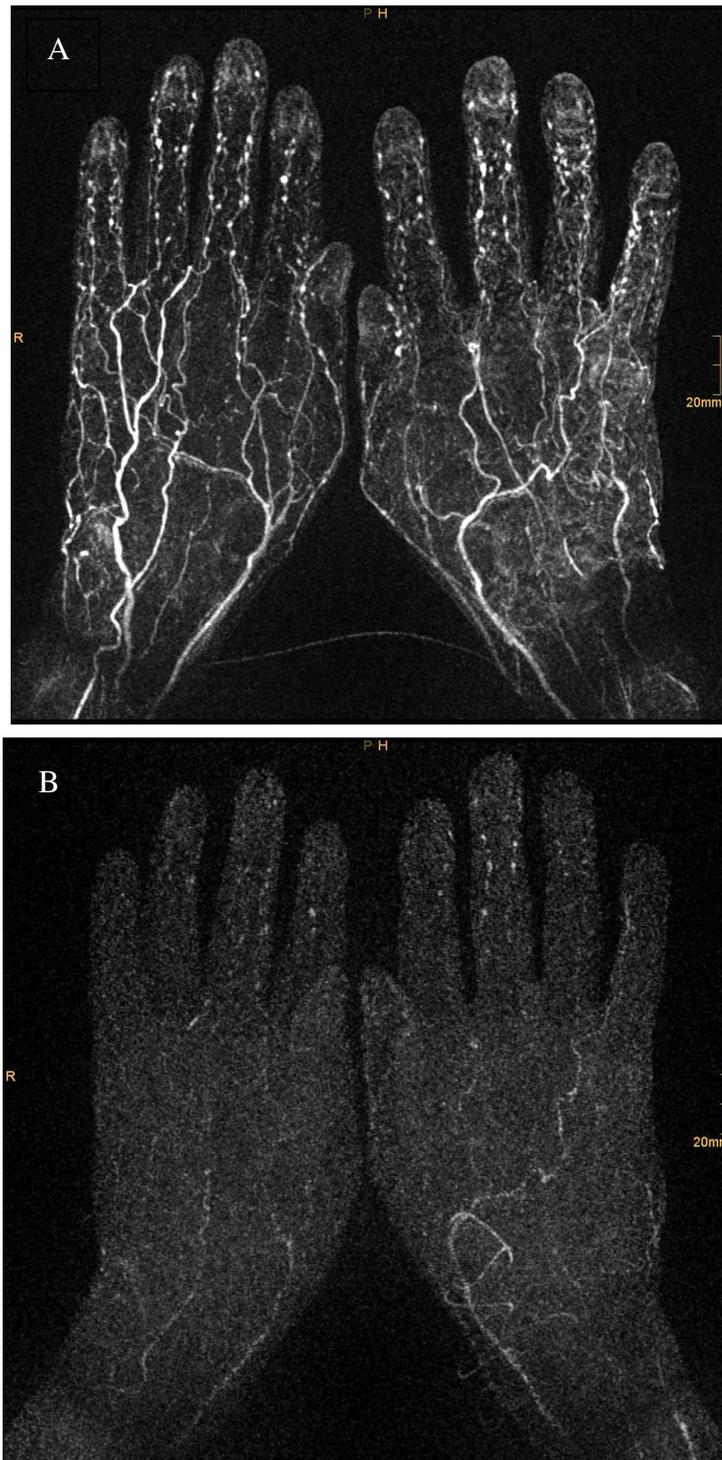
3.5.3 Kasuistik eines sekundären Raynaud-Phänomens

Abb. 21: Bilaterale Gd-BOPTA kontrastverstärkte ‚first pass‘ MR-Angiographie der Hände einer 55-jährigen Patientin mit *sekundärem Raynaud-Phänomen*, bei bekanntem CREST-Syndrom. Anterior-posterior Subtraktions-MIP bei **A**: 3,0 Tesla und **B**: 1,5 Tesla. Darstellung symmetrischer Digitalarterienabbrüche von Dig. II-V bds. bei akuter Ischämie; chronische Ulzerationen an den Fingerspitzen von Dig. II+III bds. mit kapillarer Kongestion von Dig. II rechts und passageren Spasmus der A. Ulnaris der linken Hand bei 3,0 Tesla.



3.5.4 Kasuistik eines SRP mit assoziierter Rheumavaskulitis.

Abb. 22: Bilaterale Gd-BOPTA kontrastverstärkte „first pass“ MR-Angiographie der Hände eines 76-jährigen Patienten mit *sekundärem Raynaud Phänomen* und Erstdiagnose einer Rheumavaskulitis. Anterior-posterior Subtraktions-MIP bei **A**: 3,0 Tesla und **B**: 1,5 Tesla. Darstellung symmetrischer Digitalarterienstenosen von Dig II-V bds. bei RP und Vorliegen pathognomonischer perlschnurartiger, symmetrischer Auftreibungen der Digitalarterien und segmentaler Stenosen von Dig. I-V bds. im Rahmen der Vaskulitis. Verstärkte synoviale KM-Aufnahme radiocarpal links bei Rheumatoider Arthritis in der 3,0 Tesla CE-MRA.



4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung eigener Ergebnisse

Nach unserer Erkenntnis ist dieses die erste durchgeführte Studie, welche die Durchführbarkeit und die Vorteile der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla im Vergleich zu standardisierten Techniken bei 1,5 Tesla für die „first pass“ CE-MRA der Hände bei Raynaud-Patienten und gefäßgesunden Probanden untersucht hat.

Zielparameter waren hierbei die vergleichende Messung des SNR der Arteria ulnaris, Arteria radialis und des umgebenden Referenzgewebes der rechten Hand, als auch die Ermittlung des resultierenden CNR der Arteria radialis und Arteria Ulnaris gegenüber dem umgebenden Referenzgewebe. Hierzu wurden ROI-Messungen in der Arteria radialis, Arteria ulnaris und in dem, die Gefäße umgebende Referenzgewebe unter Bestimmung der Mittelwerte und Standardabweichungen durchgeführt, als auch die Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschens ermittelt.

4.1.1 Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR)

Für die durchgeführten SNR-Messungen der Arteria radialis zeigt sich bei 3,0 Tesla Ultrahochfeld MRT ein Signalwert im Mittel von 38,7 [a.u.] gegenüber 20,9 [a.u.] bei 1,5 Tesla, dieses entspricht einem SNR-Gewinn von 85,3%, mit einem höchst signifikanten P-Wert von $p < 0,001$ (siehe Tabelle 4).

Für die Arteria ulnaris zeigt sich bei 3,0 Tesla ein Signalwert im Mittel von 63,5 [a.u.] zu 34,0 [a.u.] bei 1,5 Tesla, dieses entspricht einem SNR-Gewinn von 86,5%, mit einem höchstsignifikanten P-Wert von $p < 0,001$.

Das gemittelte Signalverhalten aus Arteria radialis und Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla beträgt im Mittel 51,1 [a.u.] gegenüber 27,4 [a.u.] bei 1,5 Tesla, dieses entspricht einem SNR-Gewinn von 85,9 %, mit einem höchst signifikanten Unterschied von Hochfeld-MRT zu Ultrahochfeld-MRT mit ermittelten P-Wert von $p < 0,001$.

Demgegenüber zeigt sich unter gleichen Untersuchungsbedingungen ein Zugewinn im Signalverhalten des umgebenden Referenzgewebes von 7,2 [a.u.] bei 1,5 Tesla auf 9,0

[a.u.] bei 3,0 Tesla, dieses entspricht einem statistisch signifikanten, jedoch geringeren Zuwachs von 25,9% unter Ultrahochfeldbedingungen ($p < 0,001$).

4.1.2 Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR)

In der durchgeführten statistischen Auswertung mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben findet sich ein höchstsignifikanter Unterschied im ermittelten CNR unter Ultrahochfeldbedingungen bei 3,0 Tesla sowohl für die Arteria radialis, als auch für die Arteria ulnaris (siehe Tabelle 5). Die ermittelten Signalwerte für das CNR [a.u.] der Arteria radialis betragen im Mittel bei 1,5 Tesla 13,7 [a.u.] zu 29,6 [a.u.] bei 3,0 Tesla. Der erzielte CNR-Gewinn, als Ausdruck einer Kontrastierung des von Kontrastmittelbolus durchströmten Gefäßlumens zum umgebenden Referenzgewebe, beträgt hochsignifikante 116,5%, mit einem der P-Wert von $p < 0,001$. Für die Arteria ulnaris zeigen sich vergleichbare Signalwerte mit einem CNR von 26,8 [u.a.] bei 1,5 Tesla zu 58,2 [a.u.] bei 3,0 Tesla. Dieses entspricht einem CNR-Gewinn von 117,1%, mit einem hochsignifikanten P-Wert von $p < 0,001$. Die gemittelten Signalwerte aus Arteria radialis und Arteria ulnaris über alle 25 Untersuchungspersonen, zeigen einen CNR-Gewinn von 116,8%, mit einem hochsignifikanten P-Wert von $p < 0,001$ unter Ultrahochfeld-MRT auf. Die einzelnen Ergebnisse sind in der (Tabelle 5) aufgeführt.

4.1.3 Auftreten von Artefakten und venöser Kontamination

Erwartungsgemäß zeigt sich bei absolut identischen Untersuchungsparametern für die CE-MRA bei 1,5 Tesla und 3,0 Tesla kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Artefakten der rechten Hand ($p = 0,6875$), als auch der linken Hand ($p = 1,000$).

Ebenso findet sich kein Methodik bedingter signifikanter Unterschied für das Auftreten einer venösen Kontamination sowohl der rechten Hand ($p = 0,5078$) als auch der linken Hand ($p = 1,000$) bei 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla (siehe Tabelle 6).

4.1.4 Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der durchgeführten CE-MRA von 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla

Es wurde zwei Werten im Proportionstest (PR-Test) dichotomisiert; diagnostisch verwertbar und diagnostisch nicht verwertbar.

Für die rechte Hand zeigte sich hierbei ein statistischer Trend, beginnend ab den Bogenästen mit einem ermittelten P-Wert von $p=0,0740$ und einem signifikanten Unterschied in der diagnostischen Wertbarkeit des Arteriensegment P3, mit einem P-Wert von $p=0,0184$. Dieses ist insofern interessant, als dass die diagnostische Wertbarkeit der linken Hand, bereits einen signifikanten Unterschied für die Bogenäste ($p=0,0371$), das Digitalarteriensegment P1 ($p=0,0339$), P2 ($p=0,024$) und P3 ($p=0,0087$) abgrenzen lässt. Die prozentuale Verwertbarkeit der durchgeführten CE-MRA bei 1,5 Tesla und 3,0 Tesla zeigt die (Tabelle 6).

4.1.5 Diagnostische Beurteilbarkeit anatomischer Segmente

Für die Darstellung der anatomischen Segmente der Handvaskularisation zeigt sich unter Ultrahochfeldbedingungen bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla ein höchst signifikanter Unterschied für alle Untersuchungsmodalitäten. Sowohl für die Arteria radialis, Arteria ulnaris, Arcus palmaris superficialis et profundus, den Bogenäste und die Digitalarteriensegmente P1, P2, P3 für beide Hände, mit einem ermittelten P-Wert von $p<0,001$. Der ebenfalls höchst signifikante Unterschied für die Arteria ulnaris der rechten Hand unter Ultrahochfeldbedingungen bei 3,0 Tesla betrug $p=0,001$ (Tabelle 6). Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage einer 6-Punkte-Skala.

4.2 Diskussion eigener Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Durchführbarkeit und den Vorteilen der Ultrahochfeld MRT bei Feldstärken von 3,0 Tesla im Vergleich zur Hochfeld MRT bei 1,5 Tesla, unter Einsatz paralleler Bildgebungstechniken für die „first pass“ kontrastverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA) der Hände. Zur Optimierung der Ausgangsvoraussetzung wird das hochrelaxive Kontrastmittel Gd-BOPTA (Multihance®) verwendet, dessen Vorzüge hinsichtlich des Signal-zu-Rauschverhältnisses (SNR) für die CE-MRA bereits in zahlreichen Arbeiten für die untere Extremität gezeigt wurden [Leiner T et al. 2003; Meany JFM et al. 2002; Knopp et al. 2000]. Hierzu wurden zwei Subkollektive gebildet. Das *Subkollektiv 1* bestand aus 14 gefäßgesunden Probanden, wohingegen das *Subkollektiv 2* aus 11 Patienten mit typischen Veränderungen im Rahmen eines primären oder sekundären Raynaud-Phänomens gebildet wurde.

Untersucht wurden hierzu, sowohl quantitativ das Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) und das Kontrast-zu-Rauschverhältnis (CNR) für ein Kollektiv von 25 Untersuchungspersonen, als auch in einem zweiten Abschnitt die diagnostische Bildqualität mittels Graduierung der vorliegenden CE-MRA durch drei unabhängige Beobachter. Diesem schloss sich die statistische Auswertung der erhobenen Befunde an. Das Potential und die Limitation der Methode der Ultrahochfeld CE-MRA bei 3,0 Tesla, wurde anschließend für das klinisch wichtige und mit einer Prävalenz von 12% in der männlichen und von bis zu 20% in der weiblichen Bevölkerung auftretende Raynaud-Phänomen (RP) untersucht.

Der Stellenwert der Angiographie liegt in der hohen epidemiologischen Bedeutung des RP begründet. Das RP ist charakterisiert durch wiederholte, reversible vasospastische Attacken, die mit einem charakteristischen Tricolore-Phänomen, bestehend aus initialer Blässe durch Ischämie, nachfolgender livider Hautverfärbung durch Zyanose und schmerzhafter hyperämischer Rötung einhergehen. Primäre Trägerfaktoren sind hierbei Kälte und emotionaler Stress. Typischerweise finden sich klinische Manifestationen des RP bei Patienten des rheumatischen Formenkreises und Kollagenosen [Wigley F et al. 2002]. Diese können Auslöser des sogenannten sekundären Raynaud-Phänomens (SRP) sein [Boin F et al. 2005; Maricq HR et al. 1997]. In der meisten Zahl der Fälle

stellt das RP, eine nicht adäquate Reaktion der Vasoregulation auf äußere Kältereize dar und ist charakterisiert durch das Fehlen von Ulzerationen und Gangränen im Fall des primären Raynaud-Syndrom (PRP). Die Ätiologie hierzu ist weithin ungeklärt. Demgegenüber entwickeln Patienten des SRP, auf dem Boden einer zugrunde liegenden Systemerkrankung, die sich initial mit dem gleichen klinischen Bild wie das PRP präsentiert, eine vermehrte Morbidität mit dem Auftreten von schwersten Ischämien, häufigen digitalen Ulzera und fortschreitenden Gangränen, die bis zu digitalen Amputationen führen können [Hummers LK et al. 2003].

Beide, sowohl das PRP, wie auch das SRP können mit Hilfe, der im Methodenteil vorgestellten, *funktionellen angiologischen Basisdiagnostik* in ihrer Schwere und Anzahl quantifiziert als auch in ihrem Verteilungsmuster und im Auftreten von Komplikationen charakterisiert werden [Boin F et al. 2005; Wigley FM 2002]. Eine Visualisierung der zugrunde liegenden Gefäßpathologie mit Darstellung und Präzisierung der Schwere der Gefäßbeteiligung ist mit funktionellen angiologischen Methoden, wie dem Allen-Test, der Armoszillographie beidseits, der Messung von Dopplerverschlussdrücken, der Dopplersonographie von Arteria radialis, Arteria ulnaris und den Digitalarterien beider Hände, sowie der Lichtreographie, nicht sicher möglich. Eine Differenzierung bezüglich einer harmlosen vaskulären Überreaktion und dem Vorliegen einer schweren, im Verlauf fortschreitenden Grunderkrankung, ist zur Zeit nur mit einem *erweiterten angiologischen Stufenmodell* und invasiven Verfahren, wie der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) möglich [Boin F et al. 2005; Hirschl et al. 2004].

Als Goldstandard gilt hierbei seit Jahren die Katheterangiographie, die heutzutage nahezu ausschließlich in Form der DSA durchgeführt wird [Whittemore AD et al. 1983; Guthaner DF et al. 1983; Takahashi M et al. 1984; Zeitler E et al. 1994]. Die Vorteile der DSA liegen in ihrer hervorragenden zeitlichen sowie örtlichen Auflösung, bei maximalem Gefäßkontrast und der Möglichkeit sowohl größere Gefäßsegmente, als auch kleinere Gefäßabschnitte selektiv darzustellen. Diese entscheidenden Vorteile der DSA werden allerdings durch die Invasivität des Verfahrens, der Anwendung einer relativ hohen Strahlenbelastung am Menschen und den methodisch bedingten Nachteilen, wie dem Risiko von Komplikationen wie Blutung, Ischämien, Infektion und katheterbedingter Gefäß-/Nervenläsion, relativiert [Hessel SJ et al. 1981; Steele HR et al. 1993].

Ein Ziel der Etablierung neuer minimal-invasiver bildgebender Verfahren, wie z.B. die CE-MRA, ist die Detektion und Diagnosestellung einer zugrunde liegenden Erkrankung bei SRP und deren Differenzierung gegenüber harmlosen Veränderungen im Rahmen eines PRP. Insbesondere ist dieses auch in Hinblick auf die prognostische und epidemiologische Bedeutung der Erkrankung sinnvoll, da eine Vielzahl der bestehenden Behandlungsoptionen, präventiven Maßnahmen, als auch therapeutischen Indikationen einer rationalen und differenzierten Diagnostik bedürfen [Boin F et al. 2005; Rofsky NM et al. 2000].

Die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie hat in den vergangenen Jahren, als eine alternative Methode in der minimal-invasiven Diagnostik peripherer Arterien, klinisch zunehmend an Bedeutung gewonnen [Ho KY et al. 1999; Reimer et al. 1998]. Weist sie doch eine hohe diagnostische Genauigkeit, annähernd vergleichbar zur DSA auf [Connel DA et al. 2002; Di Cesare E et al. 2001]. Die Technik hat bereits eine breite Anwendung in der Diagnostik und Bewertung der PAVK der Becken- und Beinstrombahn gefunden; allerdings existieren bisher relativ wenig Daten für die Diagnostik der Arm- und Handarterien [Lee VS et al. 1998; Rofsky NM et al. 1995]. Die DSA stellt weiterhin unverändert den angiographischen Goldstandard in der Diagnostik arterieller Gefäßpathologien der Hände dar. Bietet sie doch aufgrund der hervorragenden zeitlichen und örtlichen Auflösung die Möglichkeit auch kleinste Digitalarteriensegmente (P1, P2 und P3) mit einem maximalem Gefäßkontrast ggf. auch selektiv darzustellen. Der entscheidende Nachteil der DSA in der Gefäßdiagnostik der Hände, liegt sowohl in der beidseitigen Intubation supraaortaler Äste für die vergleichende Darstellung der Handgefäßversorgung, als auch den Methodik bedingten potentiellen Komplikationen [Joarder R et al. 2001; Hessel SJ et al. 1981].

Im Vergleich zur Diagnostik der großen Becken-Bein-Gefäße, weist die CE-MRA der Hände die Schwierigkeit auf, dass die Darstellung der Digitalarterienäste aufgrund des sehr kleinen Diameters hinsichtlich Kontrast und Ortsauflösung besonders anspruchsvoll ist. Ein weiteres Problem stellt die kurze arteriovenöse Transitzeit des Kontrastmittelbolus und der damit verbundenen Gefahr einer vorzeitigen venösen Überlagerung mit Reduktion des CNR, dar. Zudem findet sich eine große inter- und intraindividuelle Variabilität sowohl für die Gefäßanatomie, als auch in der arteriellen Kreislaufzeit [Winterer JT et al. 2000; Lee JL et al. 2001].

Verschiedene Ansätze wurden in der MR-Angiographie bisher durchgeführt. Verglichen mit zeitaufwendigen, nicht-invasiven flusssensitiven angiographischen Techniken wie der TOF (Time of flight) und PCA (Phasenkontrast-Angiographie), die aufgrund ihrer langen Untersuchungszeiten anfällig für Bewegungsartefakte sind, stellt die von Prince bereits 1994 vorgestellte Methode der minimal-invasiven kontrastmittelverstärkten MR-Angiographie (CE-MRA) eine kleine Revolution dar [Prince MR et al. 1994]. Vermag sie doch bis dato etablierte zeitaufwendige und artefaktanfällige Techniken wie die Phasenkontrast- und Flugzeitangiographie (TOF), durch die Schnelligkeit der Untersuchung und ihrem hervorragendem Signalverhalten, zunehmend in Frage zu stellen. Durch die Verwendung schneller und ultraschneller T1-gewichteter 3D Gradientenechosequenzen (GRE) in Kombination mit der Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels, konnte mit der CE-MRA eine maximale Verkürzung der Untersuchungszeit von zuvor mehreren Minuten (TOF) bis hin zu wenigen Sekunden (15-20 Sekunden) ermöglicht werden.

Die verwendeten, klinisch etablierten und exzellent verträglichen Kontrastmittel basieren auf einem nicht toxischen Gd-Chelat-Komplex, der (im Falle des Multihance®, gebunden an das Albumin des Blutplasmas) zu einer starken T1-Zeitverkürzung des strömenden Blutes führt und somit eine signifikante Signalzunahme bewirkt [Rieger J et al. 2002; Kirchin MA et al. 2003]. Nach intravenöser Gabe findet initial eine Verteilung im Intravasalraum statt, die für eine selektive Darstellung der Arterien genutzt werden kann. Von dem applizierten Kontrastmittel diffundiert ca. 50% der Substanz während der ersten Kontrastmittelpassage in das Interstitium, während das intravasal verbleibende Kontrastmittel schließlich über die Venen zum Herzen transportiert wird. Bereits nach der ersten Kapillarpassage treten somit für die Bildgebung zwei problematische Effekte auf. Erstens findet durch den Übertritt von Kontrastmittel ins Interstitium ein Kontrastausgleich zwischen den Arterien und dem Umgebungsgewebe statt. Zweitens bewirkt eine Kontrastierung der Venen, dass die unmittelbar angrenzenden Arterien nur noch eingeschränkt beurteilbar sind. Für eine kontrastreiche selektive Arteriographie der Handvaskularisation muss die Bildakquisition deswegen während der ersten, arteriellen KM-Passage erfolgen.

Dem Problem, dass die erforderliche Ortsauflösung der CE-MRA in einer linearen Funktion zur Akquisitionszeit steht, verlängerte Untersuchungszeiten jedoch mit einer

venösen Kontamination einhergehen, die zu einer Reduktion des Signalverhaltens führen, als auch dem Problem, dass das SNR und die Ortsauflösung bei gegebener Akquisitionszeit untereinander konkurrieren, wurde mit verschiedenen Ansätzen begegnet.

Wichtig ist hierbei herauszustellen, dass die Determinanten des SNR in der CE-MRA vielfältig sind, sodass die in der Literatur vorgestellten MR-Protokolle an verschiedensten Punkten ansetzen.

Die einzelnen Determinanten des SNR umfassen:

1. Schichtdicke und Bandbreite
2. Gesichtsfeld
3. Größe der Bildmatrix
4. Anzahl der Messung
5. die Bildparameter TR, TE
6. dem Flipwinkel
7. die Wahl der Sende- und Empfangsspulen, sowie
8. die Magnetfeldstärke.

Durch die von Earls et al. [Earls JP et al. 1996] eingeführte Methode des „Bolustiming“ zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes der Anflutung des Kontrastmittelbolus im zu untersuchendem Gefäß, ist es in Kombination mit ultrakurzen T1-gewichteten Sequenzen möglich, eine CE-MRA des ersten Kontrastmitteldurchflusses ohne venöse Überlagerung zu erzielen. Hieraus resultiert ein selektiver hoher Gefäßkontrast (CNR) gegenüber dem umgebenden Gewebe. Langsame Untersuchungssequenzen, mit einer langen KM-Bolus-Passage, sind aufgrund einer raschen venösen Kontamination und dem vorzeitigen Kontrastmittel-Übertritt ins Gewebe, nicht in der Lage ein vergleichbares Signalverhalten zu erzielen

Durch ultraschnelle Datenakquisition können komplette, dreidimensionale Datensätze mit einer extrem hohen Ortsauflösung, bei kleinem Gesichtsfeld in kurzer Zeit dargestellt werden. Die gewonnenen Rohdaten werden mittels Nachverarbeitungsroutinen, wie der maximalen Intensitätsprojektion (MIP), multiplanaren Rekonstruktionen (MPR) oder auch dem „Volume Redering“ (VR) für die Bildbeurteilung dargestellt.

In der Vergangenheit stand aufgrund der zentralen klinischen Bedeutung der PAVK, die angiographische Darstellung der Becken-Bein-Gefäße im zentralen Interesse. Hierbei

fanden neue Verfahren der MR-Angiographie Anwendung, wie z.B. die Methode der „Bolus Chase“-Technik, mit einer etagenweise fortschreitenden Messung der „first pass“ MRA. Hierbei erfolgen zeitlich hintereinander geschaltete Bildakquisitionen mit einem koordinierten, automatisiertem Tischvorschub „Multistep-Singleinjektion“-Technik [Wang Y et al. 1998]. Alternativ wurde eine Technik verwendet, die in zeitlich separaten Schritten überlappende Gesichtsfelder der Becken-Oberschenkel- bzw. Knie-Unterschenkel-Etage mit getrennten Kontrastmittel-Injektionen darstellt, mit dem Vorteil, dass die Messzeit lediglich durch die arterio-venöse Transitzeit und nicht durch die Propagationsgeschwindigkeit des Kontrastmittels limitiert wird („Multistep-Multiinjektion“-Technik) [Boos M et al. 1998]. Diese speziellen Techniken der MR-Angiographie lassen sich hingegen nicht für die kurzstreckige, feine Vaskularisation der Handarterien nutzen.

Zur Optimierung der Ortsauflösung und des Signalverhaltens fanden darüber hinaus spezielle Handspulen Verwendung [Connell DA et al. 2002], die in der CE-MRA eine exzellente einseitige Darstellung der Handarterien, aufgrund einer erhöhten Signalausbeute bei gleichem Signalverhalten aufwiesen.

Zahlreiche klinische Studien verwendeten dedizierte Handspulen zur Untersuchung umschriebener Gefäßpathologien der Hände. Diese ließen jedoch nur eine einseitige Diagnostik, z.B. vermuteter embolischer oder posttraumatischer Läsionen, wie auch das Aufdecken von AV-Malformationen zu [Connell et al.; Lee VS et al. 1998].

Dem Problem, dass die erforderliche Ortsauflösung der CE-MRA in einer linearen Funktion zur Akquisitionszeit besteht, sind neuere Arbeiten der Arbeitsgruppe von Wentz [Wentz U et al. 2003] durch Einführung neuer Untersuchungstechniken begegnet. Hierzu verwendete die Arbeitsgruppe von Wentz die neu eingeführte Methode der „timed arterial compression MRA“ (tac-MRA). Hierbei kommt es zu einer vollständigen Unterbindung der Blutzirkulation der oberen Extremität durch Anbringen einer Blutdruckmanschette und Aufbau von Druckverhältnissen über den systolischen Blutdruck für die Dauer der Untersuchung. Dieses Untersuchungsprotokoll resultierte in einer Vervierfachung der Untersuchungszeit von 23 Sekunden, der nicht komprimierten MRA, auf 95 Sekunden in der tac-MRA. Das prolongierte Untersuchungsintervall wurde verwendet zur Vervierfachung der Matrix von 320 x 512 Pixel auf 512 x 1420 Pixel und resultierte in einer vierfachen Erhöhung der Auflösung mit einer Voxelgröße von 0,59 x 0,29 x 0,7 mm bei konstantem Gesichtsfeld. Mit der Folge einer exzellenten

Abgrenzbarkeit auch feinsten Gefäßstrukturen der arteriellen Strombahn. Eine Übertragung dieser Technik auf das Kollektiv der Raynaud-Patienten ist hingegen kritisch zu beurteilen, da aufgrund vielfach vorliegender Kontrakturen im Rahmen der rheumatoiden Grunderkrankung und der spezifischen Pathophysiologie des Raynaud-Phänomens ein derartiges Untersuchungsprotokoll schwer zu übertragen ist. Eine vom Patienten sehr viel besser tolerierte Methode stellt die von Bilecen [Bilecen D et al. 2004] vorgestellte „Subsystolic continous compression technique“ dar. Durch die Anbringung einer Blutdruckmanschette und Aufbau eines Druckes von ca. 30% unterhalb des systolischen Blutdruckes drei Minuten vor, als auch für die Dauer der Untersuchung, wird eine Füllung der Venen bewirkt, dieses resultiert in einer verzögerten venösen Überlagerung in der CE-MRA. Die Untersuchungen wurden intraindividuell bilateral durchgeführt und zeigten eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Bildqualität, aufgrund der verzögerten venösen Kontamination. Bilecen et al. schlugen vor, dass das prolongierte kontaminationsfreien Intervall, alternativ für eine verlängerte Akquisitionszeit zu einer Erhöhung des SNR oder weiteren Erhöhung der örtlichen Auflösung genutzt werden kann.

Für die vergleichende Untersuchung beider Hände, in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens, sowie der Diagnostik systemischer rheumatischer Erkrankungen, wie die rheumaassoziierte Vaskulitis, den Kollagenosen mit Sklerodermie oder CREST-Syndrom, hat sich eine kürzlich eingeführte Technik zur Darstellung beider Hände mit einer Kopfspule etabliert [Winterer JT et al. 2000]. Diese optimierte Technik ermöglicht die Akquisitionen einer hochauflösenden Matrix von 230 x 512 Pixel, unter Verwendung eines rechteckig angeordneten Gesichtsfeldes von 200 x 400 mm. Dieses resultierte in einer Inschichtauflösung von 0,9 x 0,8 mm, bei einer gemessenen Schichtdicke von 1,5 mm und einer totalen Akquisitionszeit von 39 Sekunden. Dieses ermöglichte sowohl eine suffiziente Abgrenzbarkeit der Bogenäste, als auch des proximalen Abschnitts der Digitalarterien (P1), zeigte jedoch die Limitation der Methode für die Darstellung der feinsten Subsegmente der Digitalarterien (P2, P3) unter Hochfeldbedingungen bei 1,5 Tesla auf. Eine sichere Abgrenzbarkeit der Segmente P2 und P3 ist aufgrund der sehr kleinen Gefäßdurchmesser bei 1,5 Tesla und nicht ausreichendem SNR nicht mehr gegeben.

Die CE-MRA beider Hände stellt eigene Anforderungen in Hinblick auf die Notwendigkeit der selektiven Darstellung der Arterien, einer erforderlichen höchsten

Ortsauflösung bei einem ausreichenden SNR, dem Auftreten einer frühzeitigen venösen Kontamination und der suffizienten Abbildung der zu untersuchenden, beidseitigen feinsten Gefäße.

In einer vorausgegangenen, methodischen Arbeit zum Signalverhalten und der diagnostischen Bildqualität der CE-MRA unter Ultrahochfeldbedingungen bei 3,0 Tesla im Vergleich zu Hochfeldbedingungen bei 1,5 Tesla in der Diagnostik der Becken-Beinarterien [Leiner T et al. 2003], zeigte sich für die untere Extremität ein SNR-Gewinn von 36% und ein CNR-Gewinn von 44%. Hingegen zeigte sich für die Gefäßstrukturen des Fußknöchels ein SNR-Gewinn von 97% und CNR-Gewinn von 127%. Aufgrund dieser Publikation von Leiner T et al., als auch der vorliegenden Arbeit von Norris [Norris DG 1998] war in unserer Studie in etwa eine Verdopplung des SNR bei Verdopplung der Feldstärke zu erwarten gewesen.

Um den Einfluss der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla Standardhochfeldbedingungen in Hinsicht auf das Signalverhalten und die diagnostische Bildqualität evaluieren zu können, wurden identische Untersuchungsprotokolle auf beiden Scannern verwendet. Es kamen sowohl absolut identische Gradientensysteme, als auch identische Spulenarrays in der verwendeten 8-Kanal Kopfspule zur Anwendung. Der vergleichende Untersuchungsaufbau unterschied sich nur in der Magnetfeldstärke von 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla.

Das Gesichtsfeld der Messung wurde intraindividuell an die Handanatomie angepasst. Die kontrastverstärkte 3D-MR-Angiographie erfolgte in koronarer Schnittführung. Verwendet wurde eine stark T1-gewichtete, RF-gespoilte, elliptisch reorganisierte 3D-FLASH-Sequenz mit den folgenden Parametern: TE/TR: 1,4/3,7 ms, Bandbreite (BW): 545 Hz/Pixel, Flip-Winkel (FA): 20° - 24°, Gesichtsfeld: 200 x 200 mm bis 240 x 240 mm, 75%ige rechteckige Anordnung. Mittels partieller K-Raumakquisition von 6/8 in Phasenkodierrichtung und Matrix-Interpolation auf 512 x 512 x 52 Datenpunkten resultierte eine exzellente Ortsauflösung, mit einer effektiver Voxelgröße von 0,4 mm x 0,4 mm x 1,0 mm (0,16 mm³). Durch Verwendung paralleler Bildgebung (*GRAPPA*, Beschleunigungs-Faktor: 2, konnte die Akquisitionszeit auf 20 Sekunden / Volumendatensatz reduziert werden. Um SAR-Limitationen zu vermeiden wurde intraindividuell der Flip-Winkel bei 3,0 Tesla individuell angepasst und in der vergleichenden Messung bei 1,5 Tesla Feldstärke identisch eingestellt. Eine Anpassung des Flip-Winkels war notwendig, da die spezifische Absorptionsrate (SAR) zum

Quadrat des Flipwinkels und der Feldstärke ansteigt [Brix G et al. 2002]. Dieses kann ansonsten bei Überschreiten der Grenzwerte zu peripheren Nervenstimulationen führen [Schmitt F et al. 1998].

Für die spätere Datensubtraktion wurde vor Kontrastmittel-Applikation eine Basis-Messung (*Maske*) durchgeführt. Die multiphasische MR-Angiographie nach Kontrastmittel-Gabe umfasste die Akquisition von drei kontinuierlich aufeinanderfolgenden Volumendatensätzen. Zur Kontrastverstärkung wurden 0,1mmol/kg Körpergewicht Gd-BOPTA appliziert. Die individuelle Kreislaufzeit wurde nach dem Protokoll von Earls JP et al. (1996) mittels einer zeitaufgelösten, inversionspräparierten 2D-Projektionssequenz (IR-TurboFLASH, TR/TE/TI = 8 ms/3,2 ms/1,0 ms, Zeitauflösung: 1s) bestimmt. Für die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie der Hände wurde eine Gesamtdosis von 0,3 mmol pro kg Körpergewicht entsprechend der Richtlinien der FDA, nicht überschritten. Zahlreiche Studien belegen hierzu die hervorragende Verträglichkeit des extrazellulären Gd-BOPTA, auch bei sehr viel höheren Kontrastmitteldosen [Rieger et al. 2002; Kirchin et al. 2001].

Hervorzuheben ist die spezielle Positionierung der Hände, diese erfolgte auf einer Handauflage mit Lagerung in einem 30° Winkel zur Horizontalen, um eine möglichst komfortable, wenig belastende Positionierung für die Dauer der Untersuchung zu gewährleisten. Dieses geschah um Bewegungsartefakte durch Lagerungsfehler zu vermeiden.

In unserem methodischen Vergleich zeigte sich für das Signalverhalten ein höchstsignifikanter SNR-Gewinn von 85,3% bei 3,0 Tesla ($p < 0,001$) für die Arteria radialis und 86,5 % ($p < 0,001$) für die Arteria ulnaris. Mit einem SNR-Gewinn von 85,9 % ($p < 0,001$) gemittelt aus beiden Arteriensegmenten. Demgegenüber zeigte sich ein höchstsignifikanter, Methodik bedingter überproportionaler CNR-Gewinn von 116,5% ($p < 0,001$) für die Arteria radialis und 117,1% ($p < 0,001$) für die Arteria ulnaris bei 3,0 Tesla. Im Mittel betrug der CNR-Gewinn höchstsignifikant 116,8 % ($p < 0,001$). Dieser überproportionale Anstieg des CNR bei der Verwendung ultraschneller, T1-gewichteter kontrastmittelgestützter GRE, lässt sich dadurch erklären, dass der gemessene SNR-Gewinn in dem umgebenden Referenzgewebe der untersuchten Gefäßkompartimente bei 3,0 Tesla gegenüber 1,5 Tesla nur 25,9% ($p < 0,001$) beträgt. Der somit erzielte Kontrastunterschied zwischen kontrastmittelgestützten Gefäßlumen zum umgebenden Interstitium in der „first pass“ CE-MRA bei Ultrahochfeld MRT von 3,0 Tesla ist

maximal groß. Wie lässt sich dieses Signalverhalten in der CE-MRA bei 3,0 Tesla mit einem SNR-Gewinn kleiner dem Faktor 2 (85,9%) und der überproportionale CNR-Gewinn größer Faktor 2 (116,8%) bei Verdoppelung des statischen Magnetfeldes erklären?

Bei höheren Feldstärken kommt es zur Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeiten. Die T1-Relaxationszeiten bei 3,0 Tesla sind im Vergleich zu 1,5 Tesla verlängert. Dem gegenüber sind die T2-Zeiten bei 3,0 Tesla im Vergleich zu 1,5 Tesla verkürzt, wie sich an Phantommessungen zeigte [Norris DG et al. 1998].

Für biologische Gewebe zeigte sich hingegen, dass ein effektiver Gewinn an SNR, bei Erhöhung der Feldstärke von 1,5 Tesla auf 3,0 Tesla, nur dann erreicht werden kann, wenn der Einfluss der Relaxationsänderung im biologischen Gewebe klein bleibt [Baudendistel KT et al. 2004]. Ein verdoppeltes SNR wird in der Literatur nur an flüssigkeitsgefüllten Phantomen [Bernstein MA et al. 2001] als auch im Liquor cerebrospinalis an Patienten beschrieben [Frayne R et al. 2003].

Eine Übersicht über die in der Literatur aufgeführten, longitudinalen Relaxationszeiten biologischer Gewebe findet sich zusammengestellt in den Arbeiten von Mlynarik V et al. (2001) und Ethofer T et al. (2003). Im Vergleich zu 1,5 Tesla zeigt sich bei 3,0 Tesla eine Zunahme der longitudinalen Relaxationsrate (R1) um 25% - 40% für Hirnparenchym [Lin C et al. 2001], wohingegen die T1-Relaxationszeiten von Blut und Liquor cerebrospinalis unter nativen Bedingungen bei 3,0 Tesla im wesentlichen unverändert sind [Koenig SH et al. 1984; Bottomley PA et al. 1984], während die transversale Relaxation (R2) biologischer Gewebe bis zu 3,0 Tesla Feldstärke eher gleich bleibt [Bottomley PA et al. 1984].

In anderen Gewebekompartimenten, wie Muskel- und Bindegewebsstrukturen wurde dagegen ein Signalgewinn zwischen 30% und 60% bei Verdopplung der Feldstärke beobachtet [Frayne R et al. 2003]. Die Reduktion der gemessenen Signalintensität lässt sich auf die veränderten Relaxationszeiten und verstärkten Suszeptibilitätseffekte in biologischen Geweben zurückführen. Die Ultrahochfeld-MRT von 3,0 Tesla führt zu einer Verstärkung der Suszeptibilitätseffekte, die proportional zur Feldstärke sind. Diese Suszeptibilitätseffekte können insbesondere in Kombination mit GRE zu ausgewählten Bildverzerrungen führen und Einfluss auf das Signalverhalten nehmen.

Die uneinheitlichen Veränderungen der Relaxationszeiten biologischer Gewebe führen z.B. dazu, dass im Vergleich zu einer T1-gewichteten Spinecho-Aufnahme bei 1,5 Tesla

bei identischen Pulssequenzparametern der Kontrast sowohl zwischen grauer Hirnsubstanz und weißer Hirnsubstanz, als auch für Liquor cerebrospinalis verändert ist. Es kommt hierbei zu einer Signalabnahme aufgrund von Sättigungseffekten, die sich ihrerseits durch Verlängerung der Repetitionszeiten und damit der Akquisitionszeiten in Grenzen wieder erhöhen lassen.

Ein wesentlicher Unterschied im Signal zwischen 1,5 Tesla und 3,0 Tesla besteht in der Dephasierung, den die Spins aufgrund der Magnetfeldinhomogenitäten erfahren.

Diese gesteigerte Sensitivität auf Magnetfeldinhomogenitäten, resultiert bei gleicher Echozeit in einer Reduktion der Signalintensität für Gradientenechotechniken, sodass der SNR-Gewinn bei Verdoppelung der Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla kleiner 100% ausfällt.

Ein wichtiger Punkt für Messungen unter Ultrahochfeldbedingungen von 3,0 Tesla stellt die HF-Einstrahlung und die damit verbundene Energieabsorption im Körper dar. Diese steigt quadratisch zur Feldstärke und zum Flipwinkel an. Dieses ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch, dass es bei Ultrahochfeld-MRT schnell zur Überschreitung von SAR-Limitationen kommen kann. Dieses kann sowohl mit einem *variablen Flipwinkel* oder auch *Methoden der parallelen Bildgebung*, die die HF-Einstrahlung durch Reduktion der Refokussierungspulse des Echozuges bei gleicher Echozeit reduzieren, erreicht werden.

Ein entscheidender Punkt in der Diskussion der in der CE-MRA bei 3,0 Tesla gewonnen Signalwerte, stellt die veränderte Relaxivität des Gd-BOPTA bei 3,0 Tesla dar. Dezierte Arbeiten mit publizierten Daten zu in vivo Untersuchungen liegen zur Zeit noch nicht vor, sodass der Einfluss der veränderten Relaxivität des Gd-BOPTA in der CE-MRA der Hände aktuell noch nicht abzuschätzen ist.

Festhalten kann man somit, dass der zu erwartende SNR-Gewinn bei einer Verdopplung der Magnetfeldstärke nicht linear mit dieser unter Ultrahochfeldbedingung von 3,0 Tesla einhergehen kann.

Ein weiterer kritischer Punkt bei der Erhöhung der Feldstärke ist die Verkürzung der Wellenlängen bei Erhöhung der Resonanzfrequenz. Die Wellenlänge ist hierbei in der Größenordnung des zu untersuchenden Objektes oder gar noch kleiner, dieses bereitet insbesondere im Design von Sende- und Empfangsspulen Probleme. Bei extrem kurzen Wellenlängen, wie man sie bei der Ultrahochfeld-MRT von 3,0 Tesla vorfindet, führt dieses zur deutlichen Ausprägung des sogenannten „Field-Fokus“ oder auch genannt

dielektrischer Resonanzeffekt [Kangarlu A et al.1999] mit Verstärkung der Hochfrequenzamplitude, aufgrund der Reflexion der HF-Welle an der Oberfläche des Objektes. Dieses resultiert in einer räumlichen Variation des Flipwinkels. Im MR-Bild wird dieses oft als inhomogene Signalverteilung mit Überhöhung des Bildzentrums sichtbar.

Ein entscheidendes Problem der Ultrahochfeld-MRT stellt die spezifische Absorptionsrate (SAR) dar. Diese ist proportional zum Quadrat des Flipwinkels und zum Quadrat der Feldstärke des statischen Feldes im Bereich von 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla. Dieses führt dazu, dass bei gleichen RF-Impulsen, die vierfache Energie in der Hochfeld-MRT bei 3,0 Tesla deponiert wird. Hierdurch bedingt können schnell SAR-Limitationen erreicht werden, insbesondere beim Einsatz von Saturations- oder Magnetisierungstransferpulsen. Kompensationsmöglichkeiten bieten sich sowohl durch die Anpassung spezieller Pulse, welche die RF-Leistung über einen längeren Zeitraum abgeben [Conolly S et al. 1988; Busse RF et al. 2003; Zur Y et al. 2003] als auch durch die Verwendung spezieller Pulsschemata zur Erzeugung von Echos, wie z.B. der Einsatz von Hyperechos [Hennig J et al. 2001].

Eine weitere elegante Methode zur Reduktion der Akquisitionszeit, wie auch zur Verminderung der eingestrahlten radiofrequenten Energie stellt die parallele Bildgebungstechnik dar, da effektiv die Zahl der notwendigen Anregungen des Spinsystems und damit die totale applizierte Leistung verkleinert wird.

Verwendete parallele Akquisitionstechniken wie *SMASH* [Sodickson DK et al. 1999], *SENSE* [Pruessmann KP et al. 1999] und *GRAPPA* [Blaimer M et al. 2004] reduzieren effektiv die Zeit, die zur Akquisition eines Bildes benötigt wird. Diese schnelleren Bildakquisitionen gehen jedoch auf Kosten eines gering reduzierten SNR.

Ein ausgesprochener günstiger Effekt, der für die Bildgebung mit ultraschnellen T1-gewichteten kontrastmittelgestützten GRE (CE-MRA) bei 3,0 Tesla genutzt werden kann, findet sich in der Verlängerung der longitudinalen Relaxationsrate des statischen Gewebes im Vergleich zum Blut. Dieses bedeutet eine bessere Unterdrückung des statischen Gewebes aufgrund von Sättigungseffekten bei 3,0 Tesla, die unter Hochfeldbedingungen bei 1,5 Tesla nicht zum Tragen kommen. Die erhöhte Signaldifferenz spiegelt sich in dem ermittelten CNR-Gewinn von 116,8% in der CE-MRA der Hände bei 3,0 Tesla wieder. Die gewonnene SNR-Reserve mit konsekutivem CNR-Gewinn kann für eine weitere Erhöhung der Auflösung oder schnellerer

Akquisitionen genutzt werden [Bernstein MA et al.2001; Al Kwifi O et al. 2002; Campeau NG et al. 2001].

Ein wichtiger Punkt zum Verständnis der gewonnenen Signalwerte dieser Studie gibt zudem die Arbeitsgruppe von Bernstein et al. [Bernstein MA 2001], diese beobachteten unter Ultrahochfeld-MRT-Bedingungen von 3,0 Tesla eine um 4-7% verminderte Relaxivität eines auf gadoliniumchelatbasierten Kontrastmittels. Ein relativer Signalzuwachs war die Folge, der sich sowohl in T1-gewichteten Spinecho, als auch 3D GRE in einer Erhöhung des Kontrastes zeigte [Nobauer-Huhmann IM et al. 2002]. Für die Anwendung von Kontrastmitteln zur Angiographie ergibt sich somit für 3,0 Tesla gegenüber 1,5 Tesla eine weitere Kontraststeigerung aufgrund der Unterdrückung des statischen Gewebes durch Satturationseffekte.

Der in unserer Studie eindrucksvoll ermittelte Gewinn an SNR und respektive CNR bei 3,0 Tesla spiegelt sich insbesondere auch in der Beurteilung der diagnostischen Bildqualität der Gd-BOPTA gestützten CE-MRA der Hände wieder. Hierbei zeigt sich für alle Untersuchungsmodalitäten, d.h. sowohl für die Arteria radialis, Arteria ulnaris, dem Arcus palmaris profundus et superficialis, die Bogenäste, als auch für die feinen Digitalarteriensegmente P1, P2 und P3 ein höchstsignifikanter Unterschied in der Abgrenzbarkeit der anatomischen Strukturen bei 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla, mit einem höchstsignifikanten P-Wert von $p < 0,001$ beider Hände.

Demgegenüber ist aufgrund der identischen Sequenzparameter kein Unterschied sowohl im Auftreten von Artefakten, als auch der venösen Kontamination bei 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla zu beschreiben. Dieses ist auf die exzellente Ausrichtung der Sequenzparameter mit Bestimmung der individuellen Kreislaufzeit und optimierten K-Raumakquisition zurückzuführen. In den vorgestellten Kasuistiken spiegeln sich die gewonnenen Ergebnisse entsprechend wieder (Kapitel 3.5).

Anhand dieser Studie kann somit eindrucksvoll dargestellt werden, dass die CE-MRA beider Hände unter Ultrahochfeldbedingungen von 3,0 Tesla, sowohl zu einer signifikanten Verbesserung der Signalqualität als auch zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Abgrenzbarkeit der einzelnen anatomischen Segmente führt. Die minimal-invasive CE-MRA bei 3,0 Tesla stellt somit eine hilfreiche, ergänzende Methode zur funktionellen angiographischen Diagnostik des Raynaud-Phänomens dar.

4.3 Einschränkungen der durchgeführten Studie

Ein entscheidender Kritikpunkt am Studiendesign liegt in der Pathophysiologie des Raynaud-Phänomens selbst begründet. Aufgrund der großen Variabilität in der Ausprägung des Krankheitsbildes, von einer inadäquaten, überschießenden Reaktion mit Vasospasmen der Digitalarterien, bis hin zur fulminanten fortschreitenden Ischämie mit Gangrän im Bereich der Akren, ist eine Homogenität des Patientengutes nur schwer zu gewährleisten. Darüber hinaus zeigt das Raynaud-Phänomen eine fast schon sprunghaft auftretende Veränderung der Ausprägung der klinischen Beschwerden mit zum Teil nur sehr kurzen Episoden der Vasokonstriktion. Trotz der schon maximal standardisierten Untersuchungsbedingungen für die Messungen M1 und M2 in den klimatisierten Aufenthaltsräumen der Abteilung Röntgendiagnostik in der Chirurgischen und auch Medizinischen Klinik, konnte es trotz allem zu einer deutlich unterschiedlichen Ausprägung der Schwere der Symptome kommen. Dieses spiegelt sich auch in der statistischen Auswertung wieder. Bei Patientin Nr. 14 fand sich eine fehlende Abgrenzbarkeit der Arteria radialis der rechten Hand bei 3,0 Tesla, trotz der statistisch nachgewiesenen Überlegenheit der Ultrahochfeld CE-MRA. Dieses ist auf zwei Phänomene zurückzuführen. Aufgrund einer ausgeprägten heftigen Vasokonstriktion mit Tricolore Phänomen und schmerzhafter Reperfusion zeigt die Patientin in der 3,0 Tesla Messung M1 am MR-Trio ausgeprägte Bewegungsartefakte durch das schmerzhaft klinische Beschwerdebild. Diese Bewegungsartefakte durch schmerzhaften Vasospasmus fanden wir hingegen in viel milder ausgeprägter Form in der vergleichenden Untersuchung M2, trotz standardisierter Untersuchungsbedingungen mit erhaltener diagnostischen Wertigkeit der CE-MRA bei 1,5 Tesla vor. Zweitens kam es durch das Auftreten der aktiven Vasokonstriktion, analog der in der Literatur beschriebenen *Pulsatilität der Gefäße* aufgrund der Ausbreitung der systolischen Blutdruckamplitude, zu einem sogenannten „Ghosting-artefact“, der dass an sich anatomisch klar abgrenzbare Segment der Arteria radialis in diesem Fall diagnostisch nicht verwertbar erscheinen ließ.

Ein zweiter Kritikpunkt an dem Studiendesign besteht in der eingeschränkten Möglichkeit der Durchführung von Provokationstestungen. Die spezifischen Lagerung des Patienten/innen in Bauchlage, Kopf voran mit gestreckten Armen, positioniert und fixiert mit Leukosilk zur Vermeidung von Bewegungsartefakten, lässt eine topische Applikation von Nitrolingualspray als Vasodilatator nicht zu. Diese

Provokationstestungen sind hingegen in der angiologischen Basisdiagnostik mit im Vordergrund stehenden funktionellen Untersuchungen ein entscheidender diagnostischer Schritt. Eine vorzeitige Applikation von Nitrolingual vor der erfolgten Positionierung im Scanner ist hingegen nicht sinnvoll, insbesondere bei Patienten mit einer milden Ausprägung des PRP, da die charakteristischen Veränderungen bei dem Auftreten von Vasospasmen in der durchgeführten CE-MRA nicht mehr detektiert werden könnten. Die diskutierte Möglichkeit der sublingualen Gabe des Nitrolingualsprays, ist aufgrund der Lagerung des Patienten im MR-Scanner nicht möglich. Die systemische Applikation eines Vasodilatators durch z.B. Zerbeißen einer Nitrokapsel zu einem aufgeforderten Zeitpunkt im MR-Scanner ist kritisch zu sehen, da ein nicht unerheblicher prozentualer Anteil der Personen eine paradoxe systemische Reaktion mit Blutdruckabfall bis hin zum Kollaps zeigen kann. Derartige Notfallsituationen sind im MR-Scanner schwer zu managen.

Ein weiterer Kritikpunkt im Studiendesign liegt in der Pharmakokinetik des Kontrastmittels selbst begründet. Charakteristischerweise zeigen 50% des im direkten „first pass“ angefluteten Kontrastmittelbolus eine kurzzeitige physiologische arteriovenöse Passage mit anschließendem Abstrom des anteiligen Kontrastmittelbolus über das venöse Gefäßsystem zum Herzen und der nachfolgenden suffizienten Durchmischung im gesamten Blutpool auf. Jedoch ist von der Pharmakokinetik des Gd-BOPTA Kontrastmittel bekannt, dass es bereits während der ersten „first pass“ Angiographie zu einer Diffusion von ca. 50% des KM-Bolus aus dem Intravasalraum in das umgebende Interstitium mit nachfolgender Anreicherung kommt. Insbesondere bei Raynaud-Patienten aus dem rheumatischen Formenkreis zeigt sich hierbei eine maximale Kontrastmittelanreicherung der Synovia des interstitiellen Bindegewebes, wie auch der vaskulären Wandstrukturen selbst. Dieses verbietet in einer direkt nachfolgenden Untersuchung eine vergleichende Messung des SNR und CNR, aufgrund eines reduzierten Kontrastunterschiedes zwischen einem nachfolgend applizierten KM-Bolus zum umgebenden KM-angereicherten Referenzgewebe. [Winterer JT et al. 2000; Rofsky NM et al. 1995; Lee VS et al. 1998; Kirchin MA et al 2003]. Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung des Signalverhaltens ausschließlich für die „first pass“ CE-MRA.

Günstiger wäre es gewesen, dass gewählte Studiendesign mit der gleichzeitigen Untersuchung von zwei Subkollektiven, Subkollektiv 1 mit gesunden Probanden und

Subkollektiv 2 mit Patienten mit dem Raynaud-Phänomen in zwei Studienblöcke aufzuspalten. Erstens Validierung der Methode anhand des Signalverhaltens an einem reinen gesunden Probandenkollektiv und zweitens Überprüfung dieser Ergebnisse in Hinblick auf die diagnostische Bildqualität an einem definierten Raynaud-Patientenkollektiv.

Das vorliegende Studiendesign musste jedoch in dieser Form gewählt werden, da eine ausschließliche Untersuchung eines gesunden Probandenkollektives mittels einer kontrastmittelgestützten minimal-invasiven CE-MRA mit ihren geringen Risiken in keinem Verhältnis mit dem zu erwartenden Nutzen für den einzelnen gesunden Probanden steht. Ein positives Ethikvotum zur Validierung der Methode 1,5 Tesla zu 3,0 Tesla an einem reinen Probandenkollektiv wäre hiermit verwehrt geblieben.

Aus diesem Grund erfolgte für das vorliegende Studiendesign die Auswertung der Signalwerte für SNR und CNR, wie auch die Validierung der Methode in Hinblick auf die diagnostische Bildqualität für ein Untersuchungskollektiv von 25 Untersuchungspersonen, gebildet aus beiden Subkollektiven. Für das Signalverhalten ist dieses als unkritisch anzusehen, da die Bestimmung der Signalwerte für SNR und CNR intraindividuell bei 1,5 Tesla und bei 3,0 Tesla erfolgte. Die statistische Erhebung zur Auswertung der diagnostischen Wertigkeit der Ultrahochfeld-MRT von 3,0 Tesla zu 1,5 Tesla musste aus diesem Grund ungeachtet der zugrunde liegenden Gefäßpathologie, respektive physiologischen Gefäßkonstitution erfolgen, um eine objektive Abgrenzung zu ermöglichen.

4.4 Ausblick in die Zukunft

Zeigten bisher vorgelegte Arbeiten zur beidseitigen, kontrastmittelgestützten MR-Angiographie der Hände noch deutliche Limitationen im Signalverhalten, wie auch der diagnostischen Beurteilbarkeit der Digitalarteriensegmente P2 und P3 unter Standardhochfeldbedingungen bei 1,5 Tesla auf [Winterer et al. 2000], so zeigt die aktuell vorliegende Arbeit eindrucksvoll einen höchst signifikanten Zugewinn an SNR von 85,9% und überproportionalen Zugewinn an CNR von 116,8% unter Ultrahochfeld-MRT-Bedingungen bei 3,0 Tesla auf. Dieses spiegelt sich insbesondere in der zu erzielenden diagnostischen Bildqualität mit einer höchst signifikanten besseren Abgrenzbarkeit aller Arteriensegmente wieder. Somit ist erstmals eine suffiziente Diagnostik aller Digitalarteriensegmente von P1, P2 und P3 möglich. Diese Beurteilung ist essentiell für die Diagnostik des Raynaud-Phänomens.

Die Indikationsstellung zur invasiven Katheterangiographie mit all ihren Risiken und Problemen der Methode muss somit in Zukunft kritisch gestellt werden. Zeigt doch die vorliegende Arbeit das Potential der Ultrahochfeld-MRT bei 3,0 Tesla in der beidseitigen minimal invasiven Darstellung der Handvaskularisation auf.

Um eine weitere Optimierung der Ortsauflösung und der diagnostisch verwertbaren Bildqualität der CE-MRA in Zukunft zu erzielen, sollten bisher vorgestellte Techniken, wie die der „*time arterial compression MRA*“, vorgestellt von Wentz KU et al. (2003), wie auch die Methode der „*Subsystolic continuous compression technique*“, vorgestellt von Bilecen et al. (2003), mit der Methode der Ultrahochfeld-MRT, unter Anwendung paralleler Bildgebungstechniken (GRAPPA), einer zentralen elliptische K-Raumakquisition, und dem von Earls GP et al (1996) etablierten Methode des „Bolustiming“, kombiniert werden.

Weitere Studien sollten sich zudem mit dem Einfluss der Ultrahochfeld-MRT auf die veränderte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der verwendeten gadoliniumchelatbasierten Kontrastmittel beschäftigen, um auch hier eine weitere Optimierung des diagnostisch nutzbaren Signalverhaltens für vielfältige Krankheitsspektren nutzbar zu machen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, als mögliche Alternative zur invasiven Katheterangiographie (DSA), in einer prospektiven, klinischen Studie intraindividuell die Bildqualität und die diagnostische Wertigkeit der Ultrahochfeld-MR-Angiographie der Hände bei 3,0 Tesla, im Vergleich zu den etablierten Techniken bei 1,5 Tesla Hochfeld-MRA zu evaluieren. Hierzu wurden vergleichende Signal-zu-Rausch (SNR) und Kontrast-zu-Rausch (CNR)-Messungen durchgeführt und die gewonnene CE-MRA bezüglich dem Auftreten von Artefakten, einer venösen Kontamination und der Abgrenzbarkeit der anatomischen Arteriensegmente der Handvaskularisation, anhand von angiographischen Bildkriterien graduiert und in Hinblick auf die diagnostische Wertigkeit bei Vorliegen eines Raynaud-Phänomens gewertet. Es wurden zwei Subkollektive, erstens Personen mit angiologisch unauffälligem Handarterienstatus und zweitens Patienten mit pathologischen Gefäßprozessen im Rahmen eines Raynaud-Phänomens, mit identischen Untersuchungsprotokollen an beiden Geräten untersucht. Trotz einer maximalen Optimierung der MR-Sequenztechnik sind bisherige Untersuchungen der Hochfeld-MRA bei 1,5 Tesla in der Diagnostik feinsten Digitalarterien limitiert gewesen.

Die neu angewandte Methode der Ultrahochfeld-MRA bei 3,0 Tesla konnte hingegen zeigen, dass es bei einer Verdopplung der Feldstärke unter Anwendung aller bisher gegebenen technischen Optimierungsschritte der CE-MRA zu einem signifikanten SNR-Gewinn von 85,9% ($p < 0,001$) und einer signifikanten Zunahme des CNR von 116,8% ($p < 0,001$) gegenüber 1,5 Tesla kommt. Dieses ist auf zunehmende Sättigungsphänomene des umgebenden Referenzgewebes und die veränderten T1-Relaxationszeiten biologischer Gewebe, sowie des Gd-BOPTA Kontrastmittels zurückzuführen. In der vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine suffiziente Diagnostik aller Arteriensegmente inklusive der feinen Digitalarteriensegmente P1, P2 und P3 in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens möglich ist. Die Indikationsstellung zur invasiven Katheterangiographie im Rahmen der Stufendiagnostik des Raynaud-Phänomens ist somit in Zukunft vor dem Hintergrund der möglichen Alternative einer minimal invasiven Ultrahochfeld-MR-Angiographie beider Hände kritisch zu stellen.

6 Literaturverzeichnis

- Al Kwifi O, Emery DJ, Wilman AH (2002) Vessel contrast at three Tesla in time-of-flight magnetic resonance angiography of the intracranial and carotid arteries. *Magn Reson Imaging* 20:181-187.
- Allen EV, Brown GE (1932) Raynaud`s disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 183:187.
- Banci L, Bertini I, Luchinat C (1991) (Hrsg.) Nuclear and electron relaxation. Vol.1 VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, p 22-25.
- Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, Scamardi R, Larosa D, Sottilotta G, Raffa A, Barbera N (1999) Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud`s phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 47:137-143.
- Baudendistel KT , Heverhagen JT, Knopp MV (2004) Klinische MRT bei 3 Tesla: Aktueller Stand. *Radiologe* 44:11-18.
- Bernstein MA, Huston J, III, Lin C, Gibbs GF, Felmler JP (2001) High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0 T: technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med* 46:955-962.
- Bilecen D, Aschwanden M, Heidecker HG, Bongartz G (2004). Optimized Assessment of Hand Vascularization on Contrast-Enhanced MR Angiography with a Subsystemic Continuous Compression Technique. *AJR* 182:180.
- Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agastoni A (1991) Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud`s phenomenon. *N Engl J Med* 324:1139-1140.
- Blaimer M, Breuer F, Müller M, Heidemann RM, Griswold MA, Jakob PM. (2004) SMASH, SENSE, PILS and GRAPPA: how to choose the optimal method. *Top Magn Reson Imaging* 15(4):223-226.
- Block JA, Sequeira W (2001) Raynaud`s phenomenon. *Lancet* 23; 357:2042-2048.
- Boin F, Wigley FM (2005) Understanding, assessing and treating raynaud`s phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 17:752-760.
- Boos M, Lentschig M, Scheffler K, Bongartz GM, Steinbrich W (1998) Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of peripheral vessels; Different contrast agent applications and sequence strategies: A review. *Invest Radiol* 33: 538-546
- Bottomley PA, Foster TH, Argersinger RE, Pfeifer LM (1984) A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. *Med Phys* 11:425-448.
- Bowling JC, Dowd PM (2003) Raynaud`s disease. *Lancet* 14:2078-2080.
- Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McGuirk JM (1997) The occurrence of Raynaud`s phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med* 2:296-301.

- Brix G, Schulz O, Griebel J (2002) Restriction of high frequency exposure of patients in MR examination. *Radiologe* 42:51-59.
- Bron K (1983) Femoral angiography. In: Abrams HL (ed) *Abrams angiography: vascular and interventional radiology*. Little Brown, Boston: 1835-1876.
- Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jason MIV (1996) Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud`s phenomenon and systemic sclerosis. *BR J Rheumatol* 35:1127-1131.
- Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes N, Foreman JC, Dowd PM (1996) Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud`s phenomenon. *Br J Dermatol* 134:399-406.
- Busse RF, Zur Y, Body XL (2003) Lower SAR fields improved coverage with VERSE and modulated angle refocusing trains. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 11:206.
- Campbell PM, LeRoy EC (1975) Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 4:351-368.
- Campeau NG, Huston J, III, Bernstein MA, Lin C, Gibbs GF (2001) Magnetic resonance angiography at 3.0 Tesla: initial clinical experience. *Top Magn Reson Imaging* 12:183-204.
- Charkoudian N (2003) Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 78:603-612.
- Cherkas LF, Carter L, Spector TD, Howell KJ, Black CM, MacGregor AJ (2003) Use of thermographic criteria to identify Raynaud`s phenomenon in a population setting. *J Rheumatol* 30:720-722.
- Connell DA, Koulouris G, Thorn DA, Potter HG (2002) Contrast-enhanced MR angiography of the hand. *RadioGraphics* 22:583-599.
- Conolly S, Nishimura D, Mackowsky A (1988) Variable rate selective excitation. *J Mag Res* 78:440-458.
- Di Cesare E (2001) MR-angiography with contrast bolus vs digital angiography in peripheral arterial occlusive disease of the legs. *Radiol Med* 102(1-2):55-61.
- Dorffler-Melly J, Luscher TF, Wenk M, Wen S, Bollinger A, Franzeck UK (1996) Endothelin-1 and cold provocation in health, primary Raynaud`s phenomenon, and progressive systemic sclerosis. *Microvasc Res* 52:193-197.
- Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC (1996) Breath-hold single-dose gadolinium-enhanced three-dimensional MR aortography: usefulness of a timing examination and MR power injector. *Radiology* 201:705-710.
- Ethofer T, Mader I, Seeger U, Ludolph A, Grodd W, Klose U (2003) Comparison of metabolite T1 relaxation times in different brain regions at 1.5 and 3 Tesla. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 11:434.
- Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA (2003) The vasculopathy of Raynaud`s phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 29:275-291.

- Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Evans SR, Wilson PW, Felson DT (1998) The association of estrogen replacement therapy and the Raynaud phenomenon in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 129:208-211.
- Frayne R, Goodyear BG, Dickhoff P, Lauzon ML, Sevick RJ (2003) Magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: challenges and advantages in clinical neurological imaging. *Invest Radiol* 38:385-402.
- Freedman RR, Mayes MD (1996) Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 39:1189-1191.
- Gasser P (1991) Clinical syndromes with vasoconstrictor response. *Wien Klin Wochenschr* 103:217-221.
- Gemne G (1997) Diagnostics of hand-arm system disorders in workers who use vibrating tools. *Occup Environ Med* 54:90-95.
- Guthaner DF, Wexler L, Enzmann DR (1983) Evaluation of peripheral vascular disease using digital subtraction angiography. *Radiology* 147:393-398.
- Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, Louton T, Schuhmann-Giamieri G, Clauss W, Junge W (1992) Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 27:153-156.
- Hennig J, Scheffler K (2001) Hyperechoes. *Magn Reson Med* 46:6-12.
- Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CR, Hollis S, Jayson MI (1996) Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 55:122-127.
- Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL (1981) Complications of angiography. *Radiology* 138:273-281.
- Hirschl M, Kundi M (1996) Initial prevalence and incidence of secondary Raynaud's phenomenon in patients with Raynaud's symptomatology. *J Rheumatol* 23:302-9.
- Hirschl M (2004) Das Raynaud-Phänomen. *Journal für Kardiologie* 11(3):90-99
- Ho KY, Leiner T, de Haan WM, van Engelshoven JMA (1999) Peripheral MR angiography. *Eur Radiol* 9:1765-1774.
- Hummers LK, Wigley FM (2003) Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 29:293-313.
- Joarder R, Gedroyc WM (2001) Magnetic resonance angiography: the state of the art. *Eur Radiol* 11:446-453.
- Kangarlu A, Baertlein BA, Lee R, Ibrahim T, Yang L, Abduljalil AM, Robitaille PM (1999) Dielectric resonance phenomena in ultra high field MRI. *J Comput Assist Tomogr* 23:821-831.
- Kirchin MA, Pirovano GP, Spinazzi A (1998) Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA). An Overview. *Investigative Radiology* 33:798-809.

- Kirchin MA, Runge VM (2003) Contrast Agents for Magnet Resonance Imaging. *Top Magn Reson Imaging* 14:426-435.
- Knopp MV, Schoenberg SO, Rehm C, Floemer F, von Tengg-Kobligk H, Bock M, Hentrich HR (2002) Assessment of gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) for MR angiography: phase I studies. *Invest Radiol* 37:706-715.
- Knopp MV, von Tengg-Kobligk H, Floemer F, Schoenberg SO (1999) Contrast agents for MRA: future directions. *J Magn Reson Imaging* 10:314-316.
- Koenig SH, Brown RD, III, Adams D, Emerson D, Harrison CG (1984) Magnetic field dependence of 1/T1 of protons in tissue. *Invest Radiol* 19:76-81.
- Lambrecht LJ, Davies BE, McCloud S, Parker JR, Swan SK (1998) Safety and pharmacokinetics of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Therapeut* 63:229.
- Landry GJ, Edwards JM, Porter JM (1996) Current management of Raynaud's phenomenon. *Adv Surg* 30:333-347.
- Lau CS, McLaren M, Belch JJ (1993) Baseline plasma fibrinolysis and its correlation with clinical manifestations in patients with Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 52:443-448.
- Lau CS, McLaren M, Belch JJ (1991) Factor VIII von Willebrand factor antigen levels correlate with symptom severity in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 30: 433-436.
- Leclerc L (1867) De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Doctoral thesis. Libraire-Editeur. Also, Paris, Rignoux: 15-20.
- Lee JL, Yongmin C, Tirman PJ, Hun-Kyu R, Sang-Kwon L, Yong-Sun K, Duk-Sik K (2001) Optimizing of gadolinium-enhanced MR angiography by manipulation of acquisition and scan delay times. *Eur Radiol* 11:754-766.
- Lee VS, Lee HM, Rofsky NM (1998) Magnetic resonance angiography of the hand. A review. *Invest Radiol* 33:687-698.
- Leiner T, de Vries M, Hoogeveen R, Vasbinder GB, Lemaire E, von Engelshoven JM (2003) Contrast-enhanced peripheral MR angiography at 3.0 Tesla: initial experience with a whole-body scanner in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 17(5):609-614.
- Levy Y, George J, Langevitz P, Harats D, Doolman R, Sela BA, Shoenfeld Y (1999) Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 26:2383-2385.
- Lin C, Bernstein MA, Huston J, Fein SB (2001) In-vivo and in-vitro measurements of T1 relaxation at 3.0 T. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 9:1391.
- Lindsell CJ, Griffin MJ (2002) Normative data for vascular and neurological tests of the hand-arm vibration syndrome. *Int Arch Occup Environ Health* 75:43-54.
- Mahler F, Saner H, Boss C, Annaheim M (1987) Local cold exposure test for capillaroscopic examination of patients with Raynaud's syndrome. *Microvasc Res* 33:422-427.

- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, Ponsot OC, Maines MV (1993) Geographic variation in the prevalence of Raynaud`s phenomenon: *J Rheumatol* 20:70-76.
- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I (1997) Geographic variation in the prevalence of Raynaud`s phenomenon. *J Rheumatol* 24:879-889.
- Maricq HR (1981) Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 24:1159-1165.
- Meany JFM (2002) Magnetic resonance angiography of the peripheral arteries: current status. *Eur Radiol* 13:836-852.
- Merla A, Di Donato L, Di Luzio S, Farina G, Pisarri S, Proietti M, Salsano F, Romani GL (2002) Infrared functional imaging applied to Raynaud`s phenomenon. *IEEE Eng Med Bio Mag* 21:73-79.
- Mirbod SM, Yoshida H, Komura Y, Fujita S, Nagata C, Miyashita K, Inaba R, Iwata H (1994) Prevalence of Raynaud`s phenomenon in different groups of workers operating hand-held vibrating tools. *Int Arch Occup Environ Health* 66:13-22.
- Mlynarik V, Gruber S, Moser E (2001) Proton T (1) and T (2) relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. *NMR Biomed* 14:325-331.
- Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH (1985) A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud`s syndrome. *Ann Rheum Dis* 44:754-760.
- Niendorf HP, Alhassa A, Balzer Th, Clauß W, Cornelius I (1994) Safety and risk of gadolinium-DTPA: Extended clinical experience after more than 5,000,000 applications. In: Felix R, Heshiki A, Hoston N, Hricak H, Hrsg. *Magnevist monograph*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Niendorf HP, Balzer T (1997) Kontrastmittel. In: Reiser M, Semmler W (Hrsg.) *Magnet-Resonanz-Tomographie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag:95-112.
- Nobauer-Huhmann IM, Ba-Ssalamah A, Mlynarik V, Barth M, Schoggl A, Hemberger K, Matula C, Fog A, Kaider A, Trattnig S (2002) Magnetic resonance imaging contrast enhancement of brain tumors at 3 tesla versus 1.5 tesla. *Invest Radiol* 37:114-119.
- Norris DG (1998) High field human imaging. *Journal of magnetic resonance imaging* 18:519-529.
- Olsen N (2002) Diagnostic aspects of vibration-induced white finger. *Int Arch Occup Environ Health* 75:6-13.
- Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR (1999) Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud`s phenomenon. *J Clin Epidemiol* 52:321-328.
- Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D (2000) Prevalence of Raynaud`s phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Health* 57:448-452.
- Prince MR (1994) Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 191:155-164.

- Prince MR, Grist TM (1999) Debatin JF (Hrsg.) 3D Contrast MR Angiography. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P (1999) SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 42:952-962.
- Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Somers E, Pavlic R, Mukherjee D, Brook R, D'Alecy LG, Kaplan MJ (2003) Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum* 48:1992-2000.
- Reimer P, Landwehr P (1998) Noninvasive vascular imaging of peripheral vessels. *Eur Radiol* 8: 858-872.
- Rhedda A, McCans J, Willan AR, Ford PM (1985) A double blind placebo controlled crossover randomized trial of diltiazem in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 12:724-727.
- Rieger H (1998) Funktionelle Durchblutungsstörungen. In: Rieger H, Schoop W (Hrsg.). *Klinische Angiologie*. Springer Verlag. 611-626.
- Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffl H (2002) Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 17:824-828.
- Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO (1980) Morphological changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Medicine* 59:393-408.
- Rofsky NM (1995) MR angiography of the hand and wrist. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2:345-359.
- Rosati G, Pirovano G, Spinazzi A (1994) Interim results of phase II clinical testing of gadobenate dimeglumine. *Invest Radiol* 29:183-185.
- Runge VM, Bradley WG, Brant-Zawadski MN (1991) Clinical safety and efficacy of gadoteridol: a study in 411 patients with suspected intracranial and spinal disease. *Radiology* 181:701-709.
- Runge VM (2000) Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imaging* 12:205-213.
- Runge VM (2001) Safety of magnetic resonance contrastmedia. *Top Magn Reson Imaging* 12:309-314.
- Sauza J, Kraus A, Gonzalez-Amaro R, Alarcon-Segovia D (1984) Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double blind trial. *J Rheumatol* 11:362-364.
- Schmitt F, Stehling MK, Turner R (1998) Physiological side effects of fast gradient switching. *Echo-Planar Imaging* ISBN 3-540-63194-1, p. 201.
- Shellock FG, Kanal E (1999) Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 10:477-484.

- Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P (1990) Prevalence of symptoms of Raynaud`s phenomenon in general practice. *BrMed J* 22:590-592.
- Smith PJ, Ferro CJ, McQueen DS, Webb DJ (1998) Functional studies in small arteries do not support a primary role for endothelin in the pathogenesis of Raynaud`s disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 31:473-476.
- Sodickson DK, Griswold MA, Jakob PM (1999) SMASH imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 7:237-viii.
- Spinazzi A, Davies A, Villa A, Campani R, Meloni G, Cavagna F (1997) Current status and future perspectives of research for new MR contrast media. *Radiol Med* 93:36-45.
- Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G (1999) Safety, tolerance, biodistribution and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine. *Acad Radiol* 6:282-291.
- Steele HR, Temperton DH (1993) Technical note:patient doses received during digital subtraction angiography. *Br J Radiol* 66:452-456.
- Stehling MK, Niedermeyer M, Laub G (1997) Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie. Theorie, Technik und praktische Durchführung. *Radiologe* 37:501-507.
- Susol E, MacGregor AJ, Barrett JH, Wilson H, Black C, Welsh K, Silman A, Ollier B, Worthington J (2000) A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud`s phenomenon. *Arthritis Rheum* 43:1641-1646.
- Takahashi M, Koga Y, Bussaka H, Miyawaki M (1984) The Value of digital subtraction angiography in peripheral vascular diseases. *Br J Radiol* 57:123-132.
- Tan FK, Arnett FC (2000) Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 12:511-519.
- Trunkey D, Lim R (1982) Vascular trauma. In: Miller D, Roon A. *Diagnosis and management of peripheral vascular disease*. Lincoln Park: Addison Wesley.
- Turton EP, Kent PJ, Kester RC (1998) The aetiology of Raynaud`s phenomenon. *Cardiovasc Surg* 6:431-440.
- Van der Elst L, Laurent S, Muller RN (1998) Multinuclear Magnetic Resonance Characterization of Paramagnetic Contrast Agents. The Manifold Effects of Concentration and Counterions. *Investigative Radiology* 33:828-834.
- Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos AA (2000) Prevalence of Raynaud`s phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 59:206-210.
- Wagner A, Wieczorek I, Plug M, Kruse HJ (2002) Physiology and pathophysiology of the vascular endothelin system: clinical implications. *Vasa* 31:143-151.
- Walcher J, Strecker R, Goldacker S, Winterer J, Langer M, Bley TA (2005) High resolution 3 Tesla contrast-enhanced MR angiography of the hands in Raynaud`s disease. *Clin Rheumatol*

-
- Wang Y, Lee HM, Khilnani NM (1998) Bolus-chase MR digital subtraction angiography with a rolling table platform: Initial clinical experience. *Radiology* 224:270-277.
 - Wentz KU, Fröhlich JM, von Weymarn C, Patak MA, Jenelten R, Zollikofer CL (2003). High-resolution magnetic resonance angiography of hands with timed arterial compression (tac-MRA). *Lancet* 361:49-50.
 - Whitemore SE, Wigley FM, Wise RA (1995) Acute effect of topical minoxidil on digital blood flow in patients with Raynaud`s phenomenon. *J Rheumatol* 22:50-54.
 - Whittmore AD (1983) Digital subtraction angiography in peripheral vascular disease – a surgeon`s view. *Cardiovasc Intervent Radiol* 6:250-251.
 - Wigley FM (2002) Clinical practice. Raynaud`s Phenomenon. *N Eng J Med* 26; 347:1001-1008.
 - Winterer JT, Scheffler K, Paul G (2000) Optimization of contrast-enhanced MR angiography of the hands with a timing bolus and elliptically reordered 3D pulse sequence. *J Comput Assist Tomogr* 24:903-908.
 - Winterer JT, Ghanem N, Roth M, Schaefer O, Lehnhardt S, Thürl C, Horch RE, Laubenberger J (2002) Diagnosis of the hypothenar hammer syndrome by high-resolution contrast-enhanced MR angiography. *Eur Radiol* 12:2457-2462.
 - Zeitler E (1994) Diagnostic angiography and digital subtraction angiography in peripheral vascular disorders. *Internist* 35:457-464.
 - Zur Y, Hugg J, Montag A, Outmezguine D, Busse R (2003) Clinical 3T SAR reduction using VERSE pulses. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 11:958.

7 Ethikvota



ALBERT-LUDWIGS-
UNIVERSITÄT FREIBURG

Ethik-Kommission, Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A, 79110 Freiburg

Herrn
Dr. Jan Winterer
Radiologische Universitätsklinik
Abt. Röntgendiagnostik

Hauspost

Ethik-Kommission
der Albert-Ludwigs-Universität
Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A, 79110 Freiburg
Tel. 0761/270-7260 * Fax 0761/270-7263

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. H. Just
Geschäftsführer: Prof. Dr. F. J. Illhardt

Telefon-Durchwahl: 0761/270-7261 Prof. Just
0761/270-7262 Prof. Illhardt
0761/270-7260 Sekretariat
E-mail: heide@sfa.ukl.uni-freiburg.de
Internet: www.ukl.uni-freiburg.de/ethik-kommission

Datum: 24. November 2003 ih
I. Heidenreich Tel. 0761/270-7264

Forschungsvorhaben Nr. 267/03 (bitte stets angeben)

Antragsteller:

Dr. Jan Winterer, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Röntgendiagnostik

Forschungsvorhaben:

Kontrastverstärkte MR-Angiographie der Hände. Intraindividuelle Vergleich der Bildqualität und diagnostische Validierung bei 3.0 Tesla und 1.5 Tesla

V O T U M

Sehr geehrter Herr Kollege Winterer,

die Ethik-Kommission hat über Ihren Antrag beraten. Danach bestehen keine ethischen Bedenken gegen die Durchführung Ihres Forschungsvorhabens. Selbstverständlich verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Wir gehen davon aus, dass die an der Studie teilnehmenden Patienten bzw. Probanden *nicht* in andere Studien eingeschlossen werden. Auch muss eine vorausgegangene Teilnahme an einer Studie mehr als zwei Monate zurückliegen.

Die Ethik-Kommission *muss* informiert werden bei:

- Änderungen des Untersuchungsprotokolls (Amendments)
- Eintreten schwerer, unerwarteter Ereignisse und/oder Nebenwirkungen
- Abschluss oder Abbruch der Studie

Wir wünschen Ihnen bei Ihrem Vorhaben guten Erfolg und bitten nach Abschluss Ihrer Studie um Zusendung Ihrer Publikation in Form eines Sonderdrucks.

Mit den besten kollegialen Empfehlungen

Prof. Dr. H. Just
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALBERT-LUDWIGS-
UNIVERSITÄT FREIBURG

Ethik-Kommission, Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A, 79110 Freiburg

Herrn
Dr. Jan Winterer
Radiologische Universitätsklinik
Abt. Röntgendiagnostik

Hauspost

Ethik-Kommission

der Albert-Ludwigs-Universität
Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A, 79110 Freiburg
Tel. 0761/270-7260 * Fax 0761/270-7263

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. H. Just
Geschäftsführer: Prof. Dr. F. J. Illhardt

Telefon-Durchwahl: 0761/270-7261 Prof. Just
0761/270-7262 Prof. Illhardt
0761/270-7260 Sekretariat
E-mail: heide@sfa.ukl.uni-freiburg.de
Internet: www.ukl.uni-freiburg.de/ethik-kommission

Datum: 17. Juni 2004
Bearbeitet durch: I. Bürtin Tel. 0761/270-7260
E-mail: buertin@sfa.ukl.uni-freiburg.de

Forschungsvorhaben Nr. 267/03 *(bitte stets angeben)***Antragsteller:**

Dr. Jan Winterer, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Röntgendiagnostik

Forschungsvorhaben:

Kontrastverstärkte MR-Angiographie der Hände. Intraindividuellem Vergleich der Bildqualität und diagnostische Validierung bei 3.0 Tesla und 1.5 Tesla

Sehr geehrter Herr Kollege Winterer,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 04.06.04 und die Zusendung des Amendments zusammen mit einem geänderten Studienprotokoll (Version 4 vom 04.06.2004) zu dem o. g. Forschungsvorhaben. Die Änderungen sind aus ethischer Sicht unbedenklich.

Unser zustimmendes Votum vom 24. November 2003 wird dadurch nicht beeinträchtigt. Sie können die Studie weiterführen.

Bitte senden Sie uns einen Aufklärungstext für die Probanden zu, in dem die Vorteile für die Patienten anders formuliert werden.

Nach Abschluss der Verhandlungen über die Versicherung senden Sie uns bitte auch eine Kopie der Police oder der Absage zu.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. F. J. Illhardt
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Langer für die Förderung und Unterstützung meiner Arbeit und Herrn PD Dr. J. Winterer für die hilfreiche Betreuung und konstruktive Unterstützung in der Vollendung des Projektes.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der MR-Physik Herrn Dr. R. Strecker, Herrn Dr. J. Leupold und Herrn Dr. M. Markl sowohl für ihre Hilfe bei theoretisch-physikalischen Fragestellungen, als auch für die zahlreichen anregenden Diskussionen und die konstruktive Unterstützung in der Durchführung der Studie.

Einen besonderen Dank möchte ich Frau K. Elsner und Frau M. Keckeis aussprechen, für ihre hilfreiche Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten und Probanden und der anschließenden Auswertung der Studie.

Den Mitarbeitern der angiologischen Ambulanz, Frau R. Haas, Frau S. Becherer und Herrn Dr. D. Dürschmidt danke ich für die exzellente Durchführung des angiologischen Untersuchungsprotokolls.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. M. Briel und Herrn Dr. M. Wolbers (PhD) vom Institut für Klinische Epidemiologie des Universitätsspitals Basel, sowie Herrn Prof. Dr. J. Schulte-Mönting vom Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg, für die Erhebung der Statistik danken.

9 Lebenslauf

Angaben zur Person

Familiennamen: Moske-Eick
Vorname: Olaf
Geboren am: 17.10.1971
Geburtsort: Hamburg
Wohnort: Cornelia-Schlosser-Allee 19
79111 Freiburg i. Br.
Familienstand: verheiratet
Ehefrau: Dr. med. Franziska Eick
Kinder: Tochter: Carlotta Eick, geb. am 07.08.1999
Sohn: Maximilian Eick, geb. am 29.06.2002
Zwillingsöhne: Ferdinand und Constantin Eick;
geb. am 30.05.2005
Nationalität: deutsch

Schule

08/78 – 06/82 Grundschule Nydamer Weg / Hamburg-Rahlstedt
08/85 – 05/92 Walddorfer-Gymnasium / Hamburg-Volksdorf
20. Juni 1991 Abitur

Zivildienst

08/91 – 10/92 Betreuungstätigkeit / Behörde für Arbeit, Gesundheit und
Soziales (BAGS) / Hamburg

Hochschule / Beruf

10/92 – 09/95 Vorklinisches Medizinstudium an der Universität Hamburg
10. Okt. 1995 Physikum
10/95 – 09/98 Klinisches Studium an der Medizinischen Universität zu
Lübeck
17. April 1997 1. Staatsexamen
01. Okt. 1998 2. Staatsexamen
10/98 – 09/99 Praktisches Jahr, davon:
10/98 – 11/98 University of Oxford, The John Radcliffe Hospital, Oxford,
UK / Innere Medizin. Consultants Dr. R. Chapman
(Gastroenterologist) und J. Littlewood (Haematologist)
12/98 – 02/99 Städtisches Krankenhaus Süd, Lübeck / Innere Medizin
Chefarzt Prof. Dr. T. H. Hütteroth
02/99 – 05/99 Rätisches Kantons- und Regionalspital Chur, Schweiz
(Lehrkrankenhaus der Universität Basel) / Chirurgie
Chefarzt Prof. Dr. Th. Rüedi

05/99 – 09/99	Medizinische Universität zu Lübeck / Wahlfach Pädiatrie Ärztlicher Direktor Prof. Dr. K. Kruse
10. Okt. 1999	3. Staatsexamen
03/00 - 09/01	Arzt im Praktikum an der Universitäts-Kinderklinik Freiburg Ärztlicher Direktor Prof. Dr. M. Brandis
15. Sept. 2001	Approbation
09/01 – 04/02	Wissenschaftliche Forschungsstelle als Assistenzarzt an der Universitäts-Kinderklinik Freiburg; Allergieprojekt Prof. Dr. J. Kühr
07/02 – 06/05	Weiterbildungsassistent in der Abteilung Röntgendiagnostik der Radiologischen Universitätsklinik Freiburg; Ärztlicher Direktor Prof. Dr. M. Langer
Seit 07/2005	Weiterbildungsassistent in der Sektion Neuroradiologie, Abteilung Neuchirurgie, Neurozentrum der Universitätsklinik Freiburg; Sektionsleiter: Prof. Dr. M. Schumacher

Studiums begleitende Tätigkeiten

1994 - 1995	Studentische Aushilfskraft / Chirurgie und Innere Medizin / Barmbek, Hamburg
1995 - 1999	Studentische Aushilfskraft / Intensivstation der Inneren Medizin, Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg
1995 - 1996	Notfallmedizinisches Kolloquium / Medizinische Universität zu Lübeck
1998 - 1999	Mitarbeit bei klinisch-pharmakologischen Phase-I- Studien im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.-U. Schulz. LAFAA (Laboratory for Contract Research in Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical Analytics GmbH), Bad Schwartau

Publikationsleistungen

Abstracts & Posters

Moske-Eick O, Elsner K, Leupold J, Strecker R, Ghanem N, Winterer J: Benefits of 3 T contrast-enhanced MR Angiography (CE-MRA) of the hands using parallel imaging compared to 1.5 T technique in patients with Raynaud's phenomenon. (Symposium Radiological Society of North America (RSNA), 27.11.02.12.2005, Chicago)

Strecker R, Moske-Eick O, Elsner K, Leupold J, Winterer JT.: Comparison of CE MRA of the Hand Vasculature at 3T vs. 1.5 T *Book of Abstracts*, 2005:216 (17th International MR Angiography Workshop, Beijing, 22.09.2005)

Moske-Eick O, Winterer J, Elsner K, Leupold J, Strecker R, Langer M: Benefits of 3 Tesla vs. 1.5 Tesla contrast-enhanced MR Angiography of the hands using parallel imaging. 2005 (13th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 07. - 13.05.2005, Miami Beach)

Moske O, Winterer J, Elsner K, Leupold J, Strecker R, Ghanem N, Duerschmidt D, Kotter E, Langer M.: Benefits of 3T versus 1,5T Contrast-Enhanced MR Angiography (CE-MRA) of the Hands using Parallel Imaging: Intraindividually comparison of signal behaviour and image quality in healthy volunteers and patients with Raynaud's Phenomenon. *Supplement to European Radiology*, 2005 Suppl. 1 (ECR 2005, Vienna)

Kambeck I, Kühn J, Krüger M, Moske O, Hasse J, Hentschel R: Kongenitales lobäres Emphysem bei einem 4 Wochen alten Säugling. 2004 (100. Jahrestagung d. Dt. Gesellsch. f. Kinderheilkunde u. Jugendmedizin, Berlin 2004)

Strauch E, Moske O, Thoma S, Storm Van's Gravesande K, Ihorst G, Brandis M, Kuehr J.: A Randomized Controlled Trial on the Effect of Montelukast on Sputum Eosinophil Cationic Protein in Children with Corticosteroid-Dependent Asthma. *Pediatr Res*, 2003

Strauch E, Moske O, Thoma S, Storm Van's Gravesande K, Ihorst G, Brandis M, Kuehr J: A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependent asthma. *Pediatr Res*, 2003; 54 (2):198-203

Strauch E, Moske O, Thoma S, Storm Van's Gravesande K, Ihorst G, Brandis M, Kuehr J: A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependent asthma. *Pediatr Res*, 2003; 53 (2):198-203

Strauch E, Moske O, Thoma S, Storm van's Gravesande K, Ihorst G, Brandis M, Kuehr J: A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependent asthma. *Pediatr Res*, 2003; 54:198-203

Henschen M, Isler R, Albietsch M, Baars J, Moske O, Kuehr J: Measurement of functional residual capacity (FRC) determined by gasdilution in infants using an ultrasonic flowmeter and a sulfur-hexafluoride (SF6) washin/washout technique. *Eur Respir J*, 2001; 18 Suppl. 33:117 (nn)

F. Brinkmann, O. Moske, V. Mall, M. van Buijen, R. Berner, M. Brandes: „Denguefieber nach Indonesienaufenthalt: Eine Fallvorstellung“
Poster: 51. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Augsburg, 03. -05. Mai 2002

Moske O, Strauch E, Thoma S, Moseler M, Kuehr J: Korrelation von ECP im induziertem Sputum mit Asthmabeschwerden bei Kindern unter Budesonidbehandlung *Monatsschr Kinderh*, 2001 Suppl. 2, S181 (nn)

Moske O, Strauch E, Thoma S, Storm van's Gravesande K, Kuehr J: Correlation between ECP in induced Sputum and asthma symptoms in children treated with budesonide. *Eur Respir J*, 2001; 18 Suppl. 33:450

Strauch E, Moske O, Thoma S, Ihorst G, Storm van's Gravesande K, Kuehr J: Antiinflammatory effect of an additional therapy with Montelukast on steroid dependent children with asthma. 2001; 18 Suppl. 33:492

Strauch E, Moske O, Storm K, Thoma S, Ihorst G, , Kuehr J: Änderung der bronchialen Inflammation unter Kombinationstherapie mit Budesonid und Montelukast bei Kindern mit Asthma. *Monatsschr Kinderh*, 2001 Suppl. 2:180 (nn)

Vorträge

Moske-Eick O, Winterer J, Ghanem N, Elsner K, Leupold J, Strecker R, Kotter E, Langer M: Bilateral contrast-enhanced MR angiography of the hands at 3.0 Tesla versus 1.5 Tesla using parallel imaging: Intraindividual comparison of signal behaviour and image quality with angiological correlation in patients with severe ischemic hand disease. 2005 (European Congress of Radiology (ECR), 04.-08.03.2005, Vienna, Austria)

O. Moske, E. Strauch, S. Thoma, G. Ihorst, K. Storm van's Gravesande, J. Kuehr „Randomisierte, doppelblinde und Placebokontrollierte Studie zur Änderung der bronchialen Inflammation unter einer Kombinationstherapie mit inhalativem Budesonid und Montelukast bei Asthma“, 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, Bochum, 14. März 2002

Paper

Strauch E, Moske O, Thoma S, Storm Van's Gravesande K, Ihorst G, Brandis M, Kuehr J: A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependent asthma. *Pediatr Res*, 2003; 54 (2):198-203

Moske-Eick O, Winterer JT, Elsner K, Leupold K, Strecker R, Ghanem N, Duerschmidt D, Kotter E, Langer M
Department of Neurosurgery, Sektion Neuroradiology, NZ, University Hospital, Freiburg, Germany; Department of Diagnostic Radiology, University Hospital, Freiburg, Germany; Department of Radiology, MR Physics, University Hospital, Freiburg, Germany; Department of Internal Medicine III, Cardiology and Angiology, University Hospital, Freiburg, Germany

Benefits of 3 Tesla versus 1.5 Tesla Contrast-Enhanced MR Angiography (CE-MRA) of the Hands Using Parallel Imaging: Intraindividual comparison of signal behaviour and image quality in healthy volunteers and patients with Raynaud's Phenomenon. Clinical Innovation (AJR), Publikation in Vorbereitung

Drittmittelprojekte

Titel: DNCG + Reproterol vs. Montelukast bei Kindern mit Asthma
„Intraindividuelle, doppelblinde (double-dummy, crossover) Vergleichsstudie zur Bewertung der antiinflammatorischen Wirksamkeit und des protektiven Effektes vor Anstrengungsasthma der fixen Arzneimittelkombination aus Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz und Reproterolhydrochlorid im Vergleich zu Montelukast bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem bis mässiggradigem Asthma“ PAG 99019 / AAR.DE 1.406

Geldgeber: Industrie

Laufzeit: bis 2002

Projektleiter: Prof. Dr. J. Kühn; Studienarzt: O. Moske

Titel: LUKAST-Studie / Pharmakotherapie des Asthmas
„Die Reduktion der eosinophilen Inflammation bei mildem bis mittelschwerem Asthma bronchiale unter Kombinationstherapie mit inhalativem Budesonide und Montelukast“

Geldgeber: Industrie

Laufzeit: bis 2001

Projektleiter: Prof. Dr. J. Kühn; Studienarzt: O. Moske

Titel: Singulair® MOSAIC-Studie

„Eine doppelblinde, randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Studie zur Beurteilung und zum Vergleich von Montelukast mit inhalativem Fluticason zur Kontrolle des Asthmas bei Patienten im Alter von 6 bis 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma“ MK-476

Geldgeber: Industrie

Laufzeit: bis 2002

Projektleiter: Prof. Dr. J. Kühn; Studienarzt: O. Moske

Titel: CICLESONIDE®-Studie

“A comparative study of inhaled Ciclesonide 200µg/day and Fluticasone propionate 200/day in children with asthma” BY9010/FK1 202

Geldgeber: Industrie

Laufzeit: bis 2002; Projektleiter: Prof. Dr. J. Kühn; Studienarzt: O. Moske

Studien

Kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie der Hände: Intraindividueller Vergleich der Bildqualität und diagnostischen Validierung bei 3.0 Tesla und 1.5 Tesla

Laufzeit: bis 2006

Projektleiter: PD Dr. J. Winterer

Stellvertreter und Studienarzt: O. Moske-Eick

Weiterbildungskurse

Neuroradiologie Aktuell 2006; klinisch-neurologisches Symposium; 27. – 29. April 2006, Hamburg

Spezialkurs im Strahlenschutz bei der Untersuchung mit Röntgenstrahlen
Röntgen-Consult Dr. M. Heidenreich; 27. – 29.10.2005, Kirchzarten

Grundkurs im Strahlenschutz bei der Untersuchung mit Röntgenstrahlen -
Röntgendiagnostik - Röntgen-Consult Dr. M. Heidenreich; Kirchzarten

Pädiatrische Sonographie - Grundkursus Abdomen, DEGUM - Zertifikat
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg März 2002

Strahlenschutzkurs für Ärzte gem. § 23 Nr.2 Röntgenverordnung, Frühjahr 2001
Fortbildungsseminar ‚Weg zum Medikament‘, 3 Module

Zentrum für Klinische Studien Freiburg i. Br. (ZKS) in Kooperation mit dem
European Center of Pharmaceutical Medicine (ECPM), Universität und
Pharmazentrum Basel und Zürich, Okt., Nov. und Dez. 2001

NEF-Praktikum / Notarzteinsatz-Praktikum der Klinik für Anästhesie der
Medizinischen Universität zu Lübeck, 20 Einsatztage, 1997 – 1998

Mitgliedschaften

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Mitglied der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
(DGKJ)