

## **5 ERGEBNISSE**

### **5.1 Tiermodell**

#### **5.1.1 Zuverlässigkeit des Modells**

Im Zeitraum von Juli 1999 bis Mai 2000 wurden durch zwei Experimentatoren an 75 Kaninchen 84 Embolisationen vorgenommen. Davon waren 54 (64 %) Embolisationen im Sinne einer radiologisch bzw. histologisch nachweisbaren Thrombusformation erfolgreich. Bei den 30 (35 %) erfolglosen Embolisationen gelang es in 13 (15 %) Fällen nicht, einen phlebographisch nachweisbaren Thrombus zu induzieren. Die Versuchstiere überlebten aber jeweils. In den restlichen 17 (20 %) Fällen verstarb das Versuchstier unmittelbar während des Embolisationsgeschehens oder verzögert vor Beendigung aller Untersuchungen.

Das Tiermodell wurde von Beginn an weiterentwickelt und durch Modifikationen verbessert. Das Resultat der Optimierung ist das in 4.3 und 4.4 beschriebene Verfahren, mit dem insgesamt 22 Embolisationen vorgenommen wurden. Davon waren 17 (77 %) Thrombusinduktionen erfolgreich und 5 (23 %) erfolglos in der Hinsicht, dass in einem (5 %) Fall bei Überleben des Versuchstieres keine Thrombose induziert werden konnte und in 4 (18 %) Fällen die Versuchstiere im Rahmen der Embolisation verstarben.

#### **5.1.2 Histologische Thrombusdarstellung**

Anhand von seriellen histologischen Präparaten konnte die Progression der Thrombusreife aufgezeigt werden. Die histopathologischen Merkmale waren bei Thromben gleichen Alters homogen und charakteristisch. Das chronologische Reifungsmuster der katheterinterventionell induzierten Venenthromben entsprach insgesamt dem von humanen Phlebothrombosen. Hingegen war die Geschwindigkeit der Thrombusreifung im Tiermodell deutlich gesteigert, so dass die Thrombusorganisation nach etwa zwei Wochen abgeschlossen war.

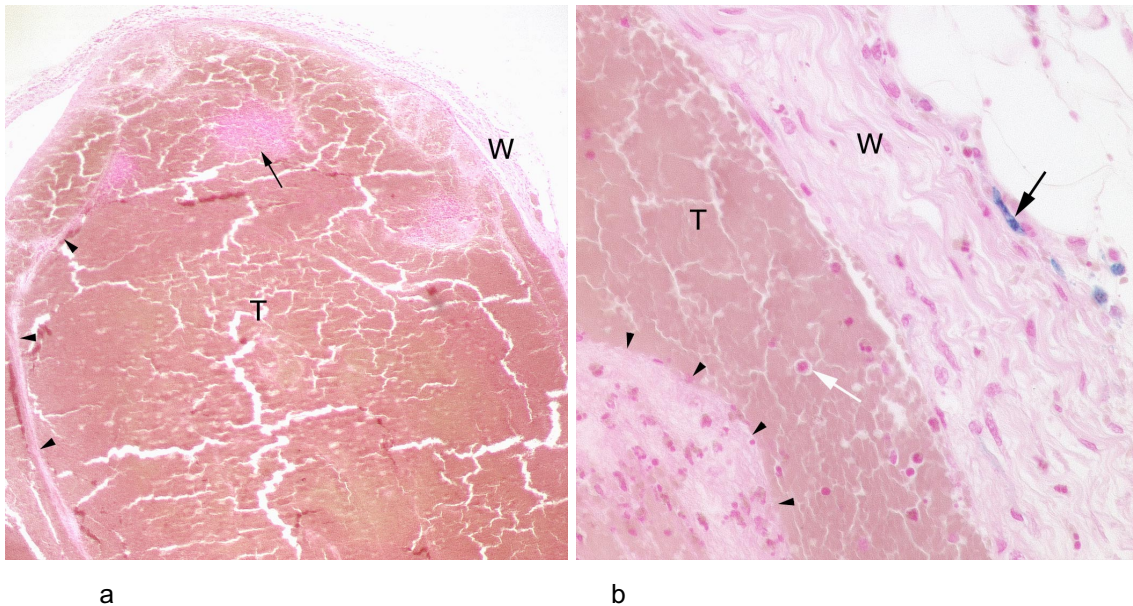


Abbildung 5-1 a-b Histologische Präparate eines einen Tag alten Thrombus; a) die Übersicht zeigt eine deutliche Abgrenzung von Thrombus (T) und Venenwand (W); Fibrinbälkchen (Pfeilspitzen) und Fibrinklumpen mit Leukozytenansammlungen (Pfeil) durchsetzen das Homogenisat aus dicht gepackten Erythrozyten; b) die Vergrößerung zeigt zudem vereinzelte mononukleäre Zellen (weißer Pfeil) und extrazelluläre Eisenablagerungen in der Venenwand (schwarzer Pfeil).

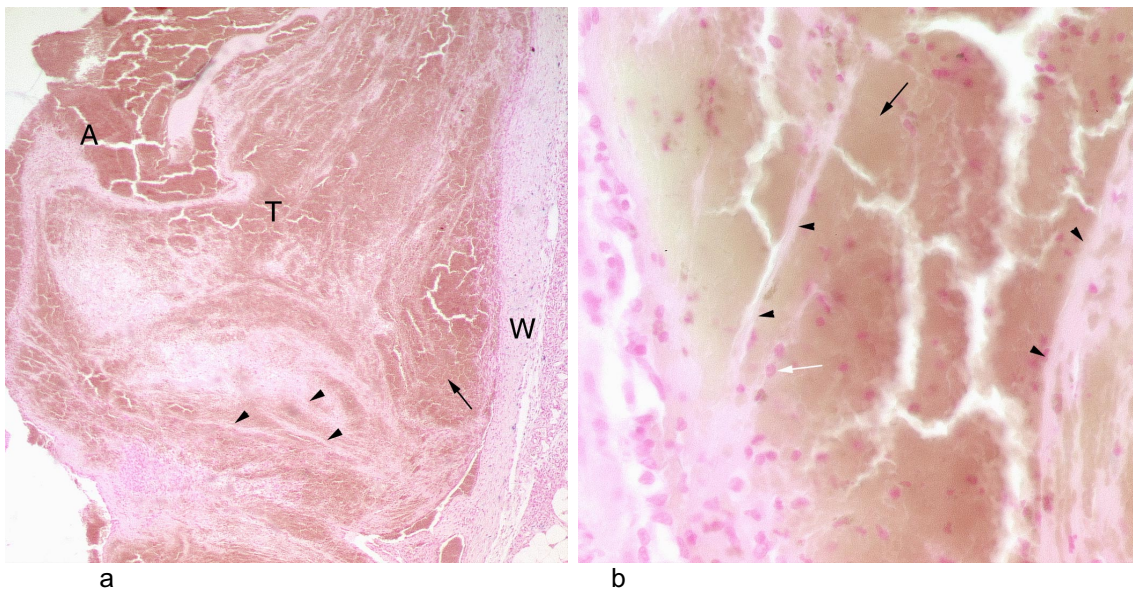


Abbildung 5-2 a-b Histologische Präparate eines vier Tage alten Thrombus mit jüngeren Appositionsteilen (A); a) und b) zunehmende bindegewebige Struktur des Thrombus (T) durch Einwanderung von Bindegewebszellen ausgehend von der Venenwand (W); dicht gepacktes Homogenisat zum Teil durchsetzt mit lysierten Erythrozyten (schwarzer Pfeil); b) die Vergrößerung zeigt das Einsprossen von mononukleären Zellen (weißer Pfeil) entlang der Fibrinbälkchen (Pfeilspitzen).



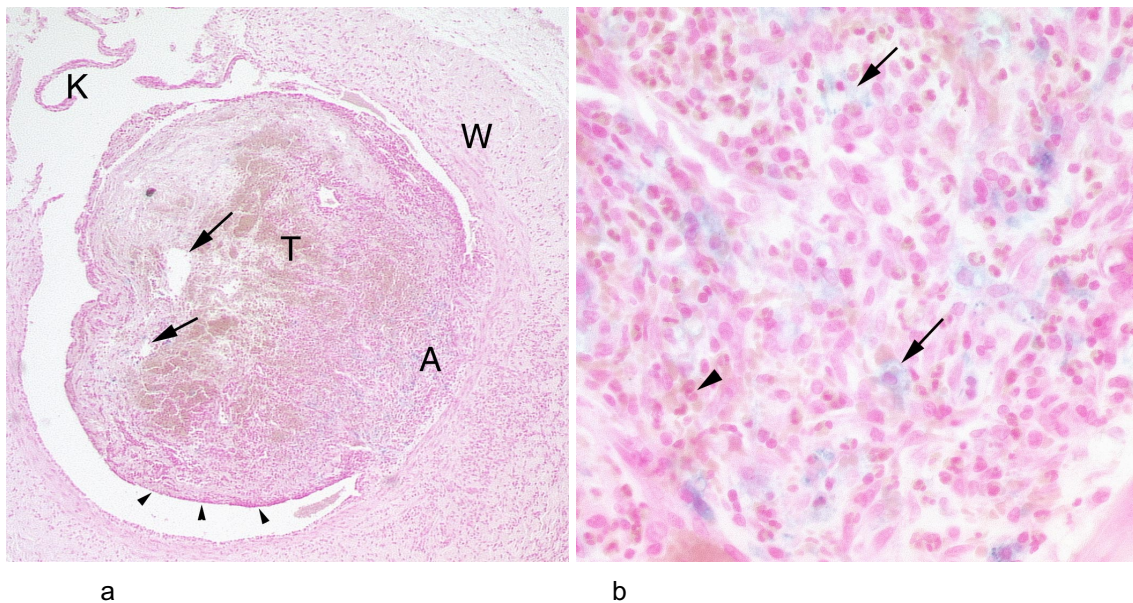


Abbildung 5-3 a-b Histologische Präparate eines acht Tage alten Thrombus mit Anschnitt einer Venenklappe (K); a) beinahe vollständig mit Bindegewebe durchbauter Thrombus (T); deutlich zu erkennen ist die von der proliferierenden Gefäßwand (W) ausgehende Thrombusorganisation über die Anheftungsstelle (A); beginnende Endothelialisierung und Thrombusretraktion (kleine Pfeilspitzen) sowie Rekanalisation (Pfeile); b) die Vergrößerung zeigt Bindegewebszellen und mit dem Abbau von Zellresten beschäftigte Makrophagen (große Pfeilspitze); nach vollzogenem Erythrozytenabbau bleiben blau angefärbte extrazelluläre Eisenpartikel zurück (Pfeile).

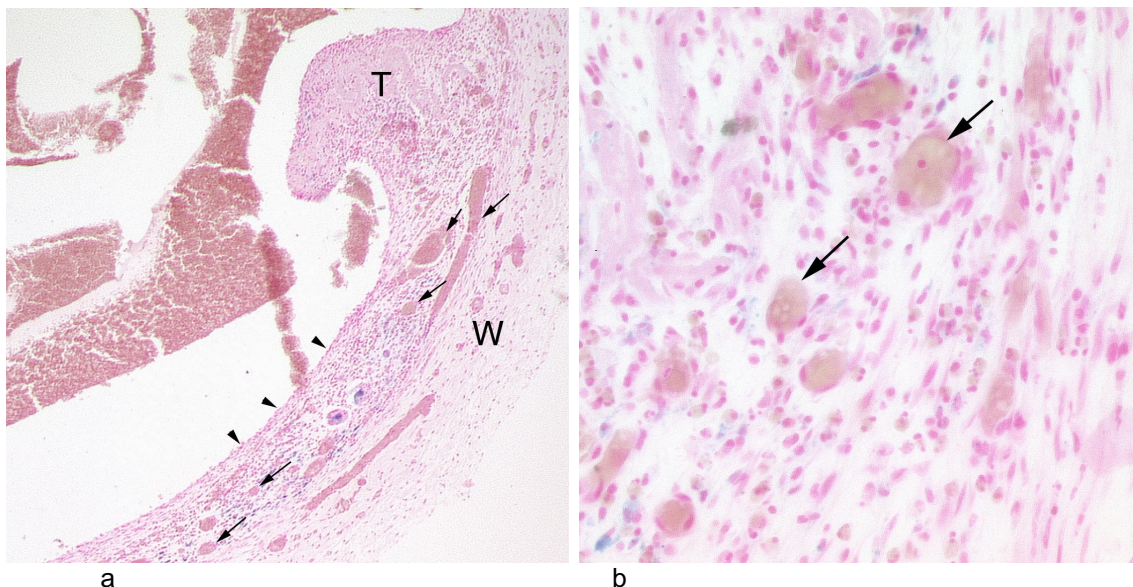


Abbildung 5-4 a-b Histologische Präparate eines zwölf Tage alten wandständigen Thrombus (T); a) zeigt die vollendete bindegewebige Durchbauung und Thrombusretraktion; ausgeprägte Endothelialisierung (Pfeilspitzen) und großlumige Kapillarisation (Pfeile); Abgrenzung von der Thrombuswand ist nicht mehr sicher möglich; b) kleinlumige Kapillaren (Pfeile) in festem Bindegewebe;

## **5.2 Bildanalyse Goldstandard**

Mit Hilfe des Goldstandards konnte für jeden Fall und für jeden Gefäßabschnitt eine eindeutige Diagnose entsprechend „4 - sichere Thrombose“ oder „0 - sicher keine Thrombose“ vergeben werden. In vier Fällen wurde die Diagnose allein anhand des phlebographischen Befundes gestellt, weil wegen mangelhafter Fixierung kein verwendbares histopathologisches Ergebnis vorlag.

Diskrepanzen zwischen phlebographischen und histologischen Befunden ergaben sich in sechs Fällen bei der Beurteilung der Vena facialis. In diesen Fällen zeigten die histopathologischen entgegen den phlebographischen Befunden jeweils eine Thrombose. Für die abschließende Diagnose war hier das histopathologische Ergebnis ausschlaggebend.

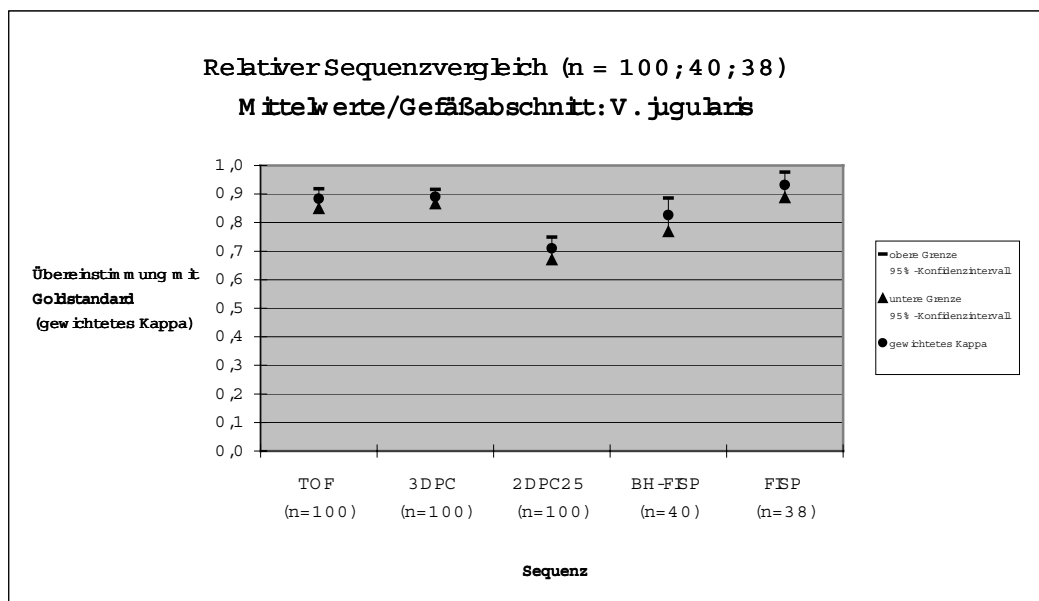
## **5.3 Bildanalyse MRA**

### **5.3.1 Quantitative Bildanalyse**

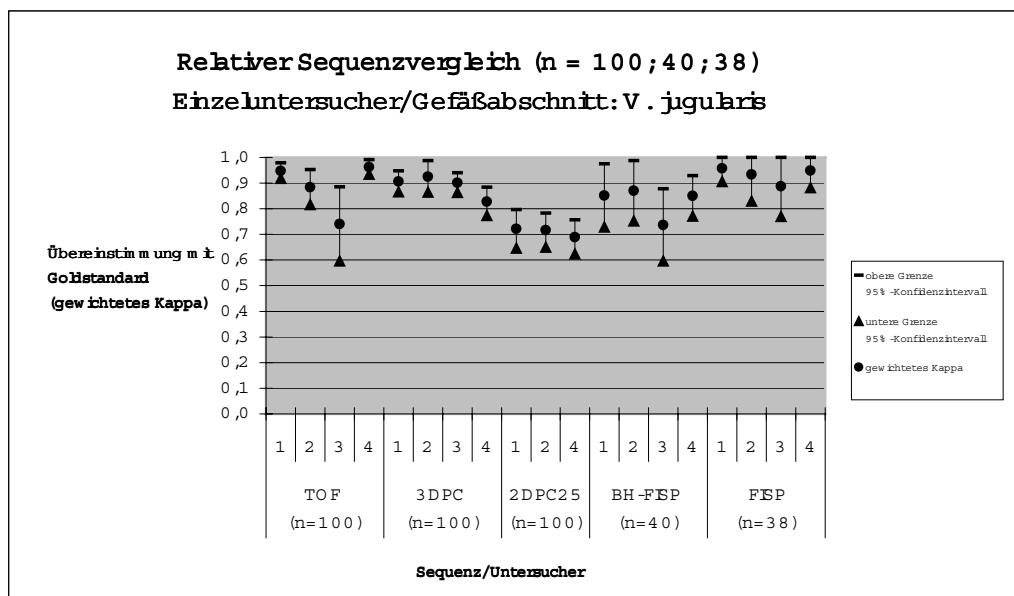
Die quantitative Bildanalyse vergleicht die von den Untersuchern getroffenen Diagnosen mit den Ergebnissen des Goldstandards. Als Maß der Übereinstimmung wird das gewichtete Kappa angegeben. Es wurden relative Sequenzvergleiche, d. h. indirekte Vergleiche von Sequenzen mit unterschiedlichen Fallzahlen und absolute Sequenzvergleiche, d. h. direkte Vergleiche von Fallpaarungen vorgenommen.

## Relativer Sequenzvergleich

Für den Gefäßabschnitt der Vena jugularis ergibt sich eine Übereinstimmung mit dem Goldstandard von  $0,88 \pm 0,03$  für die 2D-TOF ( $n = 100$ ),  $0,89 \pm 0,02$  für die 3D-PC ( $n = 100$ ),  $0,70 \pm 0,04$  für die 2D-PC ( $n = 100$ ),  $0,82 \pm 0,05$  für die 3D-BH-FISP ( $n = 40$ ) und  $0,93 \pm 0,04$  für die 3D-FISP ( $n = 38$ ).

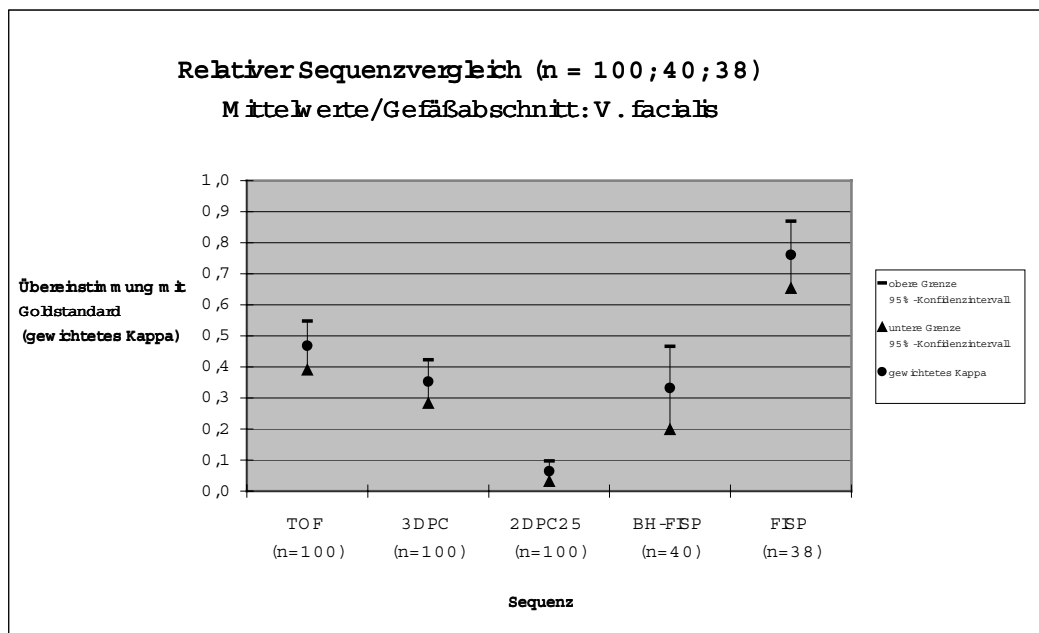


Grafik 5-1 Relativer Sequenzvergleich für die Vena jugularis (Mittelwerte)

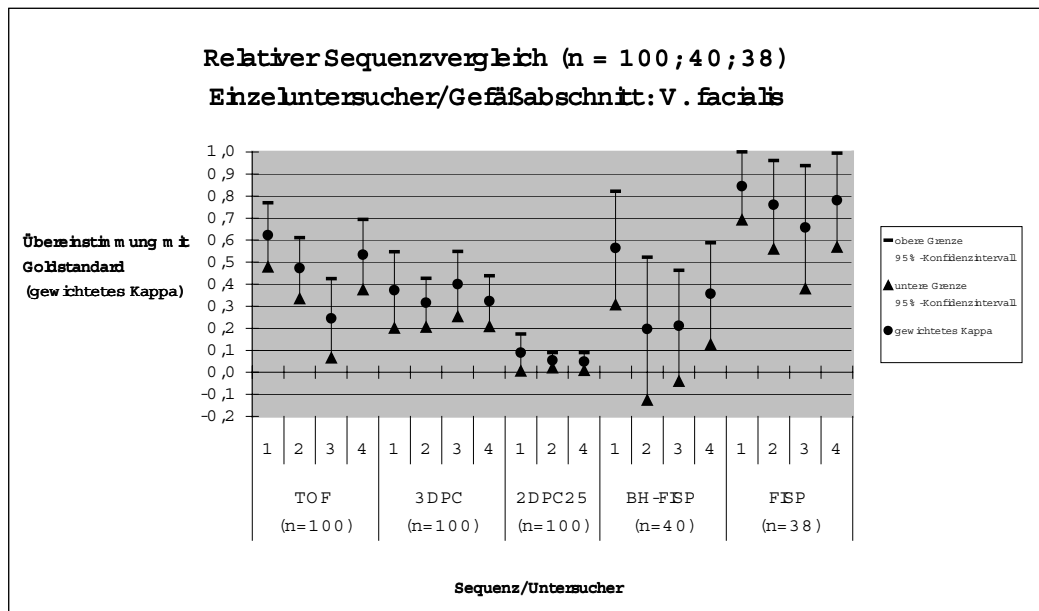


Grafik 5-2 Relativer Sequenzvergleich für die Vena jugularis (Untersucher 1 – 4)

Die Analyse für den Gefäßabschnitt der Vena facialis ergibt eine Übereinstimmung mit dem Goldstandard von  $0,46 \pm 0,07$  für die 2D-TOF ( $n = 100$ ),  $0,35 \pm 0,06$  für die 3D-PC ( $n = 100$ ),  $0,06 \pm 0,03$  für die 2D-PC ( $n = 100$ ),  $0,33 \pm 0,13$  für die 3D-BH-FISP ( $n = 40$ ) und  $0,76 \pm 0,10$  für die 3D-FISP ( $n = 38$ ).



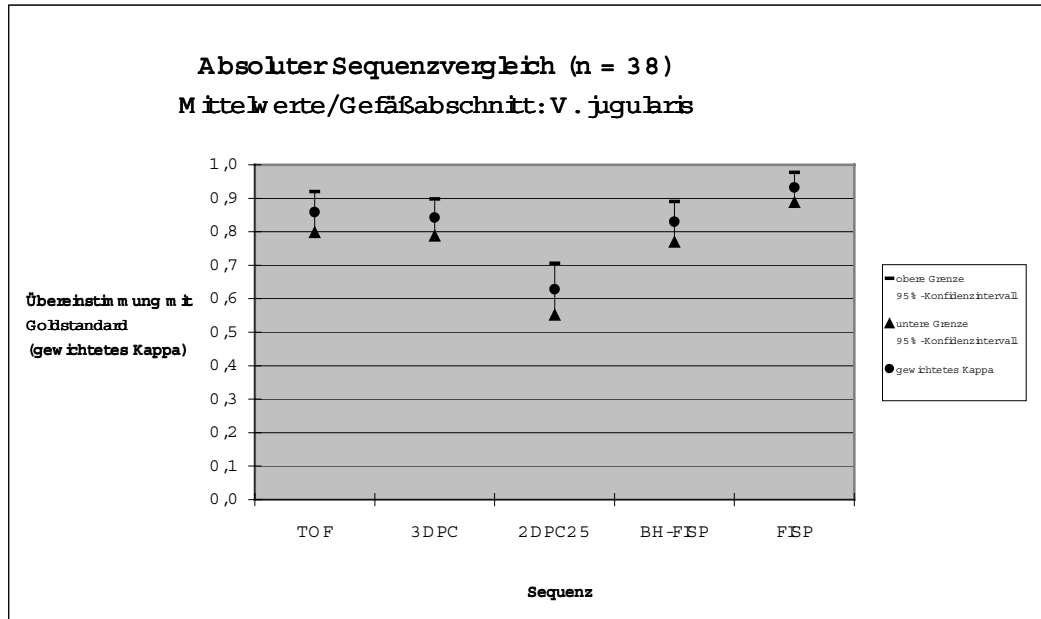
Grafik 5-3 Relativer Sequenzvergleich für die Vena facialis (Mittelwerte)



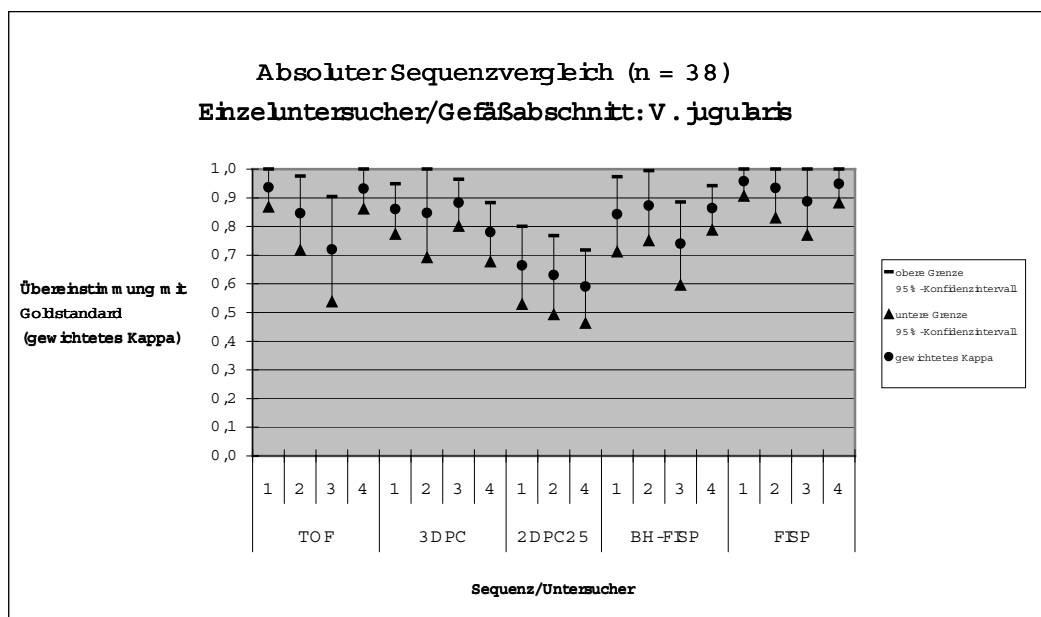
Grafik 5-4 Relativer Sequenzvergleich für die Vena facialis (Untersucher 1 – 4)

### Absoluter Sequenzvergleich

Im direkten Sequenzvergleich, nach Fallpaarung (n = 38) ergibt sich für die Vena jugularis eine Übereinstimmung mit dem Goldstandard von  $0,85 \pm 0,06$  für die 2D-TOF,  $0,84 \pm 0,05$  für die 3D-PC,  $0,62 \pm 0,07$  für die 2D-PC,  $0,82 \pm 0,06$  für die 3D-BH-FISP und  $0,93 \pm 0,04$  für die 3D-FISP.

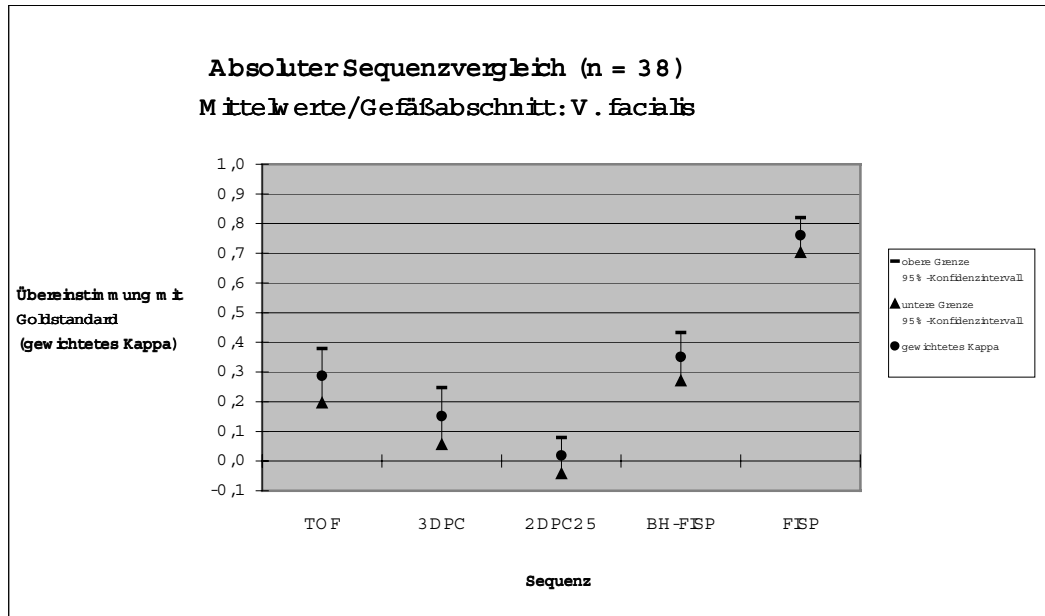


Grafik 5-5 Absoluter Sequenzvergleich für die Vena jugularis (Mittelwerte)

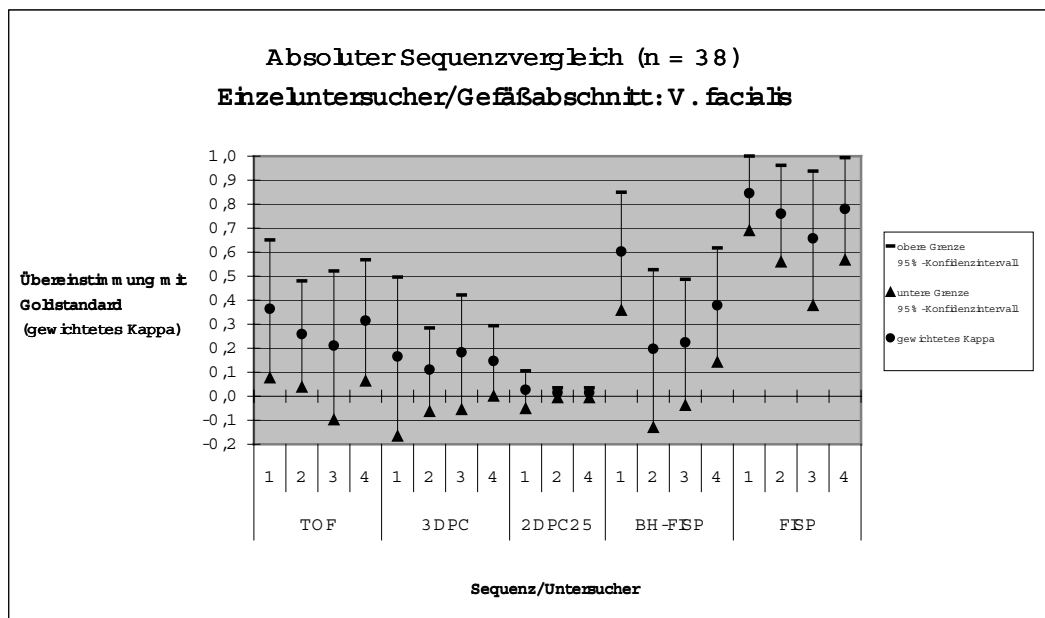


Grafik 5-6 Absoluter Sequenzvergleich für die Vena jugularis (Untersucher 1 – 4)

Für den Abschnitt der Vena facialis ergibt der direkte Vergleich (n = 38) eine Übereinstimmung mit dem Goldstandard von  $0,28 \pm 0,13$  für die 2D-TOF,  $0,15 \pm 0,11$  für die 3D-PC,  $0,01 \pm 0,02$  für die 2D-PC,  $0,35 \pm 0,13$  für die 3D-BH-FISP und  $0,76 \pm 0,10$  für die 3D-FISP.



Grafik 5-7 Absoluter Sequenzvergleich für die Vena facialis (Mittelwerte)

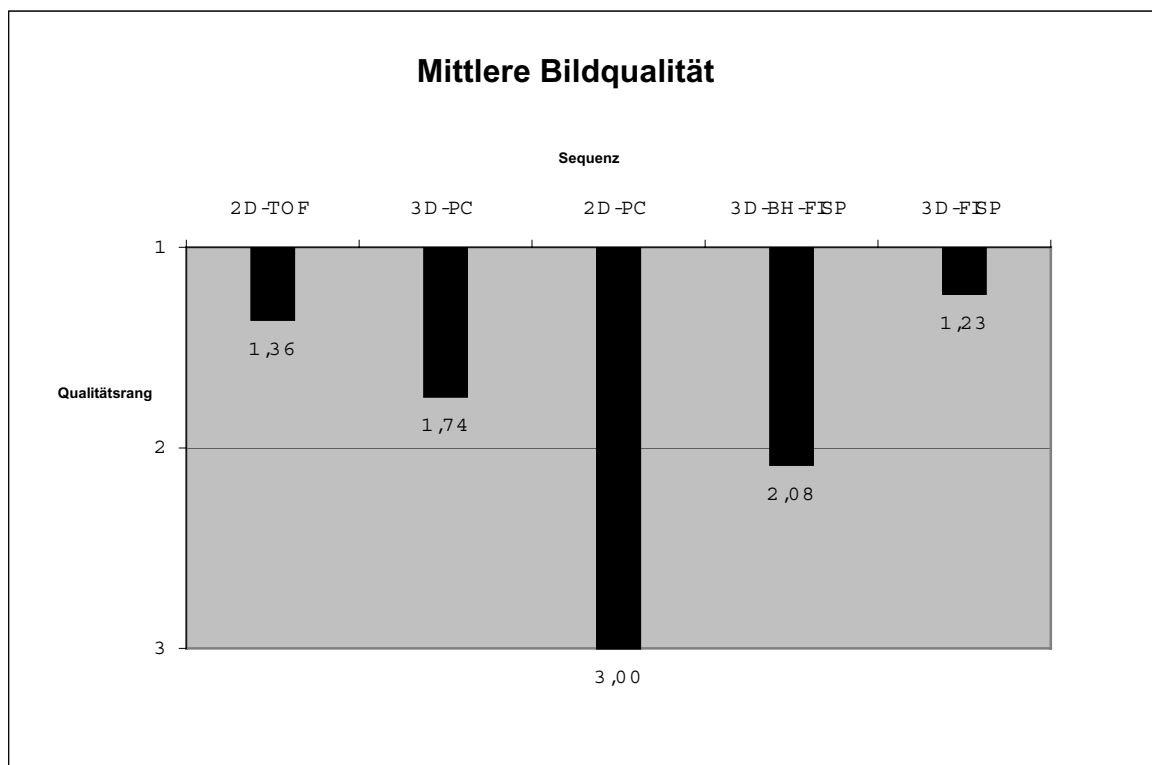


Grafik 5-8 Absoluter Sequenzvergleich für die Vena facialis (Untersucher 1 – 4)



### 5.3.2 Qualitative Bildanalyse

Die qualitative Bildanalyse erfasst die Qualität der MR-Angiogramme bzw. deren Sekundärrekonstruktionen. Insgesamt wurden 189 Einzelbilder von drei der vier Untersucher hinsichtlich ihrer Bildqualität beurteilt (siehe Kapitel 4.8.2 und 4.8.3). Von den konventionellen MRA-Sequenzen wurden jeweils 50, von den kontrastverstärkten 19 bzw. 20 Angiogramme pro Untersucher bewertet. Das Ergebnis der Qualitätsbewertung wurde aus der Summe der pro Sequenz durchgeführten Bewertungen gemittelt. Eine Signifikanzprüfung wurde wegen der teilweise erheblichen Abweichungen in der subjektiven Qualitätseinschätzung der einzelnen Untersucher letztlich unterlassen.



Grafik 5-9 Mittlere Bildqualität der MR-Angiogramme; deutlicher Qualitätssprung zwischen den beiden kontrastverstärkten Techniken sowie zwischen 2D-PC und den übrigen Sequenzen.

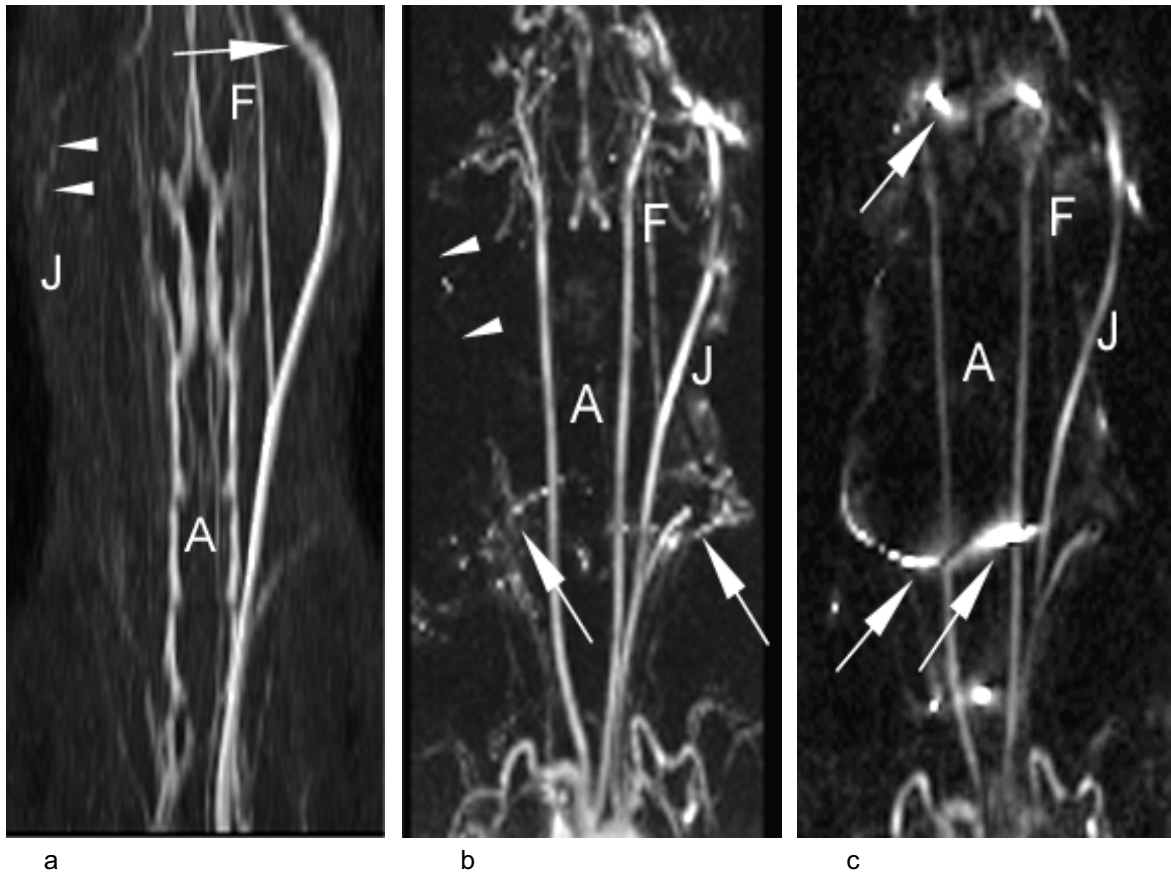


Abbildung 5-5 a-c MR-Venogramme eines Kaninchens mit einem einen Tag alten Thrombus in der rechten Vena jugularis externa;

- a) MIP einer axialen 2D-TOF; kaum Flusssignal (Pfeilspitzen) in der rechten Vena jugularis (J); Flussartefakte in der infrakraniellen Gefäßschlinge links (Pfeil); insgesamt guter Gefäß-Hintergrundkontrast; Vena facialis (F) der gesunden linken Seite stellt sich kontinuierlich dar; zervikale Arterien (A) durch Vorsättigungsimpuls nahezu vollständig ausgeschaltet
- b) MIP einer koronaren 3D-PC; sehr guter Gefäß-Hintergrundkontrast; Überlagerungen kleinerer Gefäße (Pfeile) und der großen zervikalen Arterien; fehlendes Flusssignal in der thrombosierte Vena jugularis rechts; Vena facialis beider Seiten kaum erkennbar
- c) koronare 2D-PC; schlechtes Signal-Rasch- und Signal-Hintergrund-Verhältnis; ausgeprägte Überlagerungen; Vena jugularis der gesunden Seite stellt sich unscharf und kontrastarm dar; Vena facialis ist nicht erkennbar;

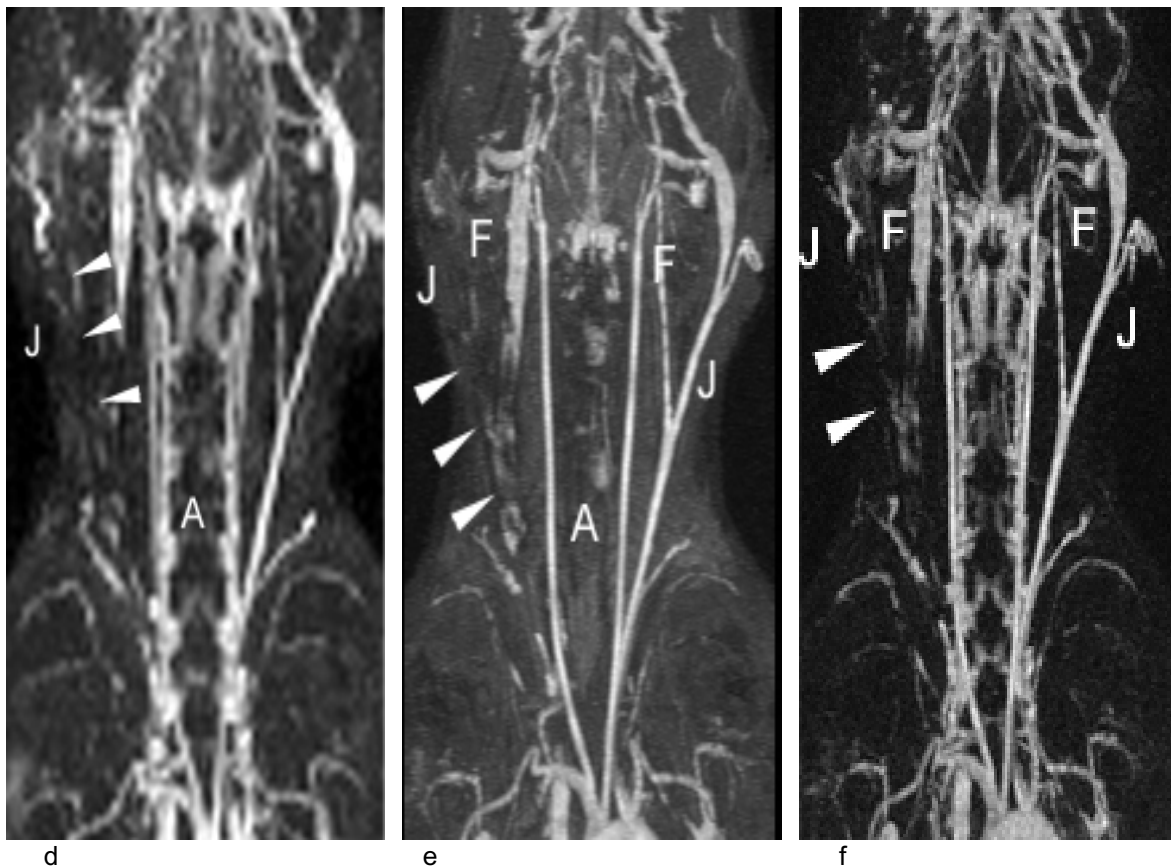


Abbildung 5-5 d-f MR-Venogramme eines Kaninchens mit einem einen Tag alten Thrombus in der rechten Vena jugularis externa;

- d) MIP einer schnellen kontrastverstärkten 3D-BH-FISP; diskontinuierliches Signal in der thrombosierte Vena jugularis rechts als direkter Thrombusnachweis (Pfeilspitzen); insgesamt schlechte Auflösung und mäßiger Gefäß-Hintergrund-Kontrast; Überlagerungen durch zervikale Arterien
- e) MIP einer kontrastverstärkten 3D-FISP; hervorragende Auflösung und sehr guter Gefäß-Hintergrundkontrast; direkte Darstellung des umspülten Thrombus (Pfeilspitzen) in der rechten Vena jugularis externa ober- und unterhalb der Konfluenz; freie Vena facialis rechts.
- f) MIP einer kontrastverstärkten 3D-FISP in Subtraktionstechnik (Aufnahme e abzüglich des Hintergrundsignals); hervorragendes Signal-Rasch- und Signal-Hintergrund-Verhältnis