

## 6 DISKUSSION

### 6.1 Thrombosemodell

Bei der Wahl eines geeigneten Thrombosemodells schied ein offenes chirurgisches Verfahren mit regionaler Traumatisierung und Reaktion des Umgebungsgewebes wegen der potenziellen Überlagerung mit der eigentlichen Thrombuspathologie im Vorfeld aus. Insbesondere bei kleinen Versuchstieren kann es zu solchen Überlagerungen kommen [11].

Eingehend auf die Anforderung der minimalen Invasivität empfahlen sich die endovaskulären Stasemodelle [157, 158]. In Vorexperimenten der Arbeitsgruppe erwiesen sich Modelle mit strominduzierten Endotheltraumen allerdings im Verhältnis zum Aufwand als wenig zuverlässig. Embolisationsmodelle mit Okklusionsspiralen erschienen für die geplante Versuchstierreihe wegen der zu erwartenden Metallartefakte und der hohen Kosten ungeeignet.

Die vorgestellte Kathetermethode orientiert sich an einem klinisch etablierten Embolisationsverfahren. Akrylkleber werden seit Beginn der 1970er Jahre in der endovaskulären interventionellen Neuroradiologie eingesetzt. Die aus der Chirurgie stammenden Gewebekleber verdanken ihre adhäsiven Eigenschaften der sekundenschnellen Polymerisation an geladenen Oberflächen wie Blutzellen oder Endothelium. Sie eignen sich hervorragend für die Embolisation von arteriovenösen Malformationen (AVM) sowie zur präoperativen Tumordevaskularisation [187]. Daneben wurde die Akrylkleber-Embolisation zur Therapie von gastrointestinalen Blutungen [188] und der varikozelenbedingten männlichen Sterilität [189] eingesetzt. Als Standardpräparat wird heute weltweit n-Butylzyanoakrylat (engl. n-butyl-cyanoacrylate, kurz: NBCA) verwendet. Zur röntgenologischen Visualisierung und Verzögerung der Polymerisation wird dem NBCA in der Regel ein öliges Kontrastmittel (jodiertes Oleum Papaveris, Lipiodol<sup>®</sup>) beigemischt. Das Mischungsverhältnis beider beeinflusst die Polymerisationszeit, Adhäsionsbereitschaft, intravasale Viskosität und Röntgendichte des Embolisates. In dem vorgestellten Modell wird mit einem Mischungsverhältnis von 1 : 1 gearbeitet, welches eine unmittelbare Polymerisation

an der Venenwand bewirken bzw. einem Abschwemmen des Embolisatmaterials vorbeugen soll.

Die anfängliche Thromboseinduktionsrate von 64 % war für das gänzlich neue Verfahren noch nicht zufriedenstellend. Mit zunehmender Erfahrung konnte die Erfolgsrate allerdings auf akzeptable 77 % gesteigert werden. Inakzeptabel dagegen ist die mit 18 % zu hohe Rate artifizieller Todesfälle von Versuchstieren vor Beendigung der Experimente. Die Prägnanz des ausgewählten Gefäßterritoriums könnte hierfür ursächlich sein, da die Vena jugularis externa den größten suprakardial-venösen Blutleiter im Kaninchen darstellt, dessen akuter Verschluss von einigen Versuchstieren offensichtlich nicht ohne weiteres toleriert wurde. Vergleichende Misserfolgsraten anderer Tiermodelle liegen aus Mangel an Veröffentlichung allerdings nicht vor, so dass eine abschließende Einstufung und Bewertung der Erfolgsrate nur subjektiv sein kann.

## **6.2 MR-Venographie**

### **6.2.1 Konventionelle MR-Venographie**

Die konventionelle MR-Venographie stellt eine nichtinvasive und strahlenfreie Alternative zu den etablierten Verfahren dar. Obgleich bereits die native MRT in der Lage ist Thrombosen im signalreichen Organisationsstadium nachzuweisen, lieferten erst flusssensitive Verfahren mit Time-of-flight- oder Phasenkontrast-Technik konkurrenzfähige Ergebnisse gegenüber der konventionellen Phlebographie und Pulmonalisangiographie [86, 88, 190, 191]. Limitierungen der TOF-Technik liegen allerdings gerade bei langstreckigen Gefäßen, in denen Sättigungsartefakte sowie Bewegungsartefakte infolge langer Akquisitionszeiten auftreten. Die für eine optimale Gefäßdarstellung erforderliche senkrechte Schichtangulierung zum Gefäß schränkt die Untersuchungsstrecke zusätzlich ein [192]. Der klinische Einsatz der Phasenkontrast-Technik wird durch ihre vergleichbar lange Untersuchungszeit limitiert.

### **Bewertung der eigenen Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Erkenntnisse. Die 2D-TOF konnte den kurzstreckigen und geraden Abschnitt der Vena jugularis externa des Kaninchens akkurat und artefaktfrei darstellen. Unsicherheiten in der Beurteilung entstanden

insbesondere durch Gefäßunschärfen und verminderten Gefäßkontrast im Bereich der zervikalen Gefäßschlinge dort, wo die orthogonale Schichtangulierung verloren geht. Auch die für die 2D-TOF typischen Treppenphänomene erwiesen sich hier als störend (siehe Abbildung 5-1a).

Gegenüber der TOF benötigte die 3D-PC mit einer Akquisitionszeit von zehn Minuten deutlich mehr Zeit, die sich jedoch weder in der quantitativen noch in der qualitativen Endabrechnung verbessernd auswirkte. Zwar kamen geschlungene Gefäßabschnitte und Kollateralgefäße besser zur Darstellung, das Auflösungsvermögen kleinerer Gefäße wie der Vena facialis war jedoch deutlich schlechter. Die 2D-PC mit ihrer schnellen Akquisitionszeit von nur 32 Sekunden konnte hinsichtlich Treffsicherheit und Bildqualität den diagnostischen Mindestansprüchen nicht genügen. Sie sollte nicht als schnelle Alternative für die langsame 3D-Technik eingesetzt werden. Im klinischen Alltag kann sie jedoch i. S. einer Plausibilitätskontrolle den Untersucher vor maskierten signalreichen Thromben in der vermeintlich unauffälligen TOF absichern.

Pathologische Flussverhältnisse, die teilweise in Form von Nullfluss in Erscheinung traten, führten in den flussabhängigen Sequenzen regelmäßig zu einer Überschätzung der Thrombusgröße. Im Falle einer Totalokklusion konnte bei beiden Verfahren nur schlecht zwischen thrombosierten und nichtthrombosierten Venenabschnitten, in denen eine komplette Blutstase vorherrscht, unterschieden werden. Auf die Praxis übertragen, sollte bei Unkenntnis der normalen Gefäßanatomie eines zu untersuchenden Individuums nicht zweifelsfrei zwischen thrombosierter Vene und Gefäßvariante wie etwa einer Hypo- oder Aplasie differenziert werden, noch kann letztlich eine Thrombusausdehnung bemessen werden. Dies erweist sich z. B. bei der kranialen Thrombosedagnostik, wo ein normvarianter hypoplastischer Sinus transversus keine Seltenheit darstellt, als hinderlich. In solchen Fällen sollten sich, um eine abschließende Sicherheit zu wahren, andere, ggf. auch kontrastverstärkte Sequenzen oder auch konventionelle Angiographieverfahren anschließen.

### 6.2.2 USPIO-verstärkte MR-Angiographie und MR-Venographie

Blood-pool-KM weisen gegenüber extrazellulären KM hinsichtlich ihrer Relaxivität und Pharmakokinetik, der Applikationsdosis und der Injektionsvolumina entscheidende Vorteile auf. Die lange Verweildauer im Blut, kombiniert mit dem Superparamagnetismus, ermöglicht die Verwendung einer größeren Matrix mit gleichem bzw. besserem Signal-Rausch-Verhältnis und konsekutiv höherer Auslösung. Der Zeitbonus in der Gleichgewichtsphase (engl. steady state) kann so in eine hochauflösende, sogenannte High-Resolution-MRA mit fraktionierter Akquisition während wiederholter Atemstillstandsphasen umgesetzt werden. Gefäßregionen wie die Koronarien, die trotz EKG-Triggerung bislang innerhalb einer Atemstillstandsphase nicht hochauflösend dargestellt werden können, könnten hiervon besonders profitieren. Als nachteilig wirken sich hingegen die simultane arterielle und venöse Kontrastierung in der Gleichgewichtsphase, die höhere Pharmakotoxizität und die vergleichbar höheren Herstellungskosten aus [193].

Verschiedene aus der Gruppe der superparamagnetischen Substanzen stammenden Blood-pool-KM wurden in ersten Experimenten zur Darstellung der großen thorakalen und abdominalen Gefäße [4, 5, 6] sowie des portalvenösen Systems erfolgreich eingesetzt [7, 8].

FeO-BPA, ein stärkegebundenes USPIO mit einem Durchmesser von weniger als 20 nm, wurde neben WIN 22181, einem Gadolinium-DTPA-Copolymer mittleren Molekulargewichts, im Tierexperiment erfolgreich zur Darstellung des abdominalen Gefäßsystems eingesetzt [194]. Die für USPIO charakteristische Kombination aus vaskulärem T1-Effekt und parenchymatösen T2\*-Effekt sorgte gerade im portalvenösen System für ein optimales und gegenüber dem Gd-Polymer signifikant besseres Kontrast-Rausch-Verhältnis. Die Autoren sprechen in Anlehnung an diesen Synergismus von einem doppelten Kontrastmitteleffekt der USPIO. Sie postulierten einen sinnvollen Einsatz der Blood-pool-KM insbesondere an MRT-Einheiten mit konventionellen Gradientensystemen, welche Repetitions- und Echozeiten kleiner 10 ms respektive 2 ms nicht bewerkstelligen können sowie im Zukunftsfeld der interventionellen MRA.

Reimer et al. konnten durch Gabe von SH U 555A (Resovist<sup>®</sup>) die Darstellbarkeit des portalvenösen Systems signifikant bis zur Ebene tertiärer Gefäßäste verbessern [7].

Im abdominopelvinen Abschnitt wurde NC100150 (Feruglose, Clariscan<sup>®</sup>, Amersham Health, Oslo), ein Stärke-ummanteltes USPIO, präklinisch für die MR-angiographische Detektion von Stenosen der renalen und aortoiliakalen Gefäße eingesetzt. Im direkten Vergleich zur konventionellen DSA erreichte die USPIO-verstärkte MRA eine Sensitivität und Spezifität von 82 % und 98 % für Stenosen der renalen Arterien sowie 86 % und 97 % für Stenosen der großen Iliakalgefäße [195].

Im Rahmen einer Phase II-Multicenterstudie wurde Feruglose zur Durchführung der kontrastverstärkten MR-Venographie bei 44 Patienten eingesetzt. Die Ergebnisse bei einer Kumulativdosis von 5,0 mg Fe/kg KG waren im Vergleich zur Röntgen-Phlebographie allerdings mit einer Sensitivität und Spezifität von 71 % und 76 % im suprapoplitealen sowie 34 % und 58 % im infrapoplitealen Abschnitt eher enttäuschend. Da es sich vielmehr um eine Studie zur Dosisfindung und Überprüfung der pharmakologischen Sicherheit handelte, wurde die Datennachbearbeitung vernachlässigt, was zu Problemen bei der Befundung der arteriell überlagerten MR-Venogramme führte [59].

MS-325, ein auf Gadolinium basierendes Blood-pool-KM, erwies sich in einer ersten präklinischen Probandenstudie als ebenbürtige Alternative zu den herkömmlichen extrazellulären KM und konnte, angewandt im peripheren und zervikalen arteriellen Gefäßsystem, mit exzellenten Signal-Rausch- und Kontrast-Rausch-Verhältnissen sowohl in der dynamischen als auch in der Gleichgewichtsphase gegenüber der konventionellen TOF-Technik überzeugen [196]. Eine jüngere Studie mit MS-325 konnte bei der Darstellung der iliakokavalen Strombahn sogar signifikante Vorteile gegenüber den herkömmlichen extrazellulären KM aufzeigen [58].

### **Bewertung der eigenen Ergebnisse**

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass USPIO-Partikel wie DDM43/34/102 als Kontrastmittel für die kontrastverstärkte MRV geeignet sind. Zusammen mit schnellen FISP-Gradientenechosesequenzen konnte das zervikale Venensystem von Kaninchen bei exzellentem Gefäßkontrast und guter Ortsauflösung dargestellt und hinsichtlich

dem Vorliegen von experimentell induzierten Thromben sicher beurteilt werden. Der Vorteil der kontrastverstärkten gegenüber den konventionellen MRA-Techniken lag in der signifikant besseren Beurteilbarkeit von kaliberschwachen Gefäßen des Kaninchens wie der Vena facialis (siehe Abbildung 6.1 a-d). Doch auch in größeren Venen wie der Vena jugularis externa konnte durch die Eliminierung venentypischer Flussartefakte eine bessere Übereinstimmung mit dem Goldstandard erzielt werden.

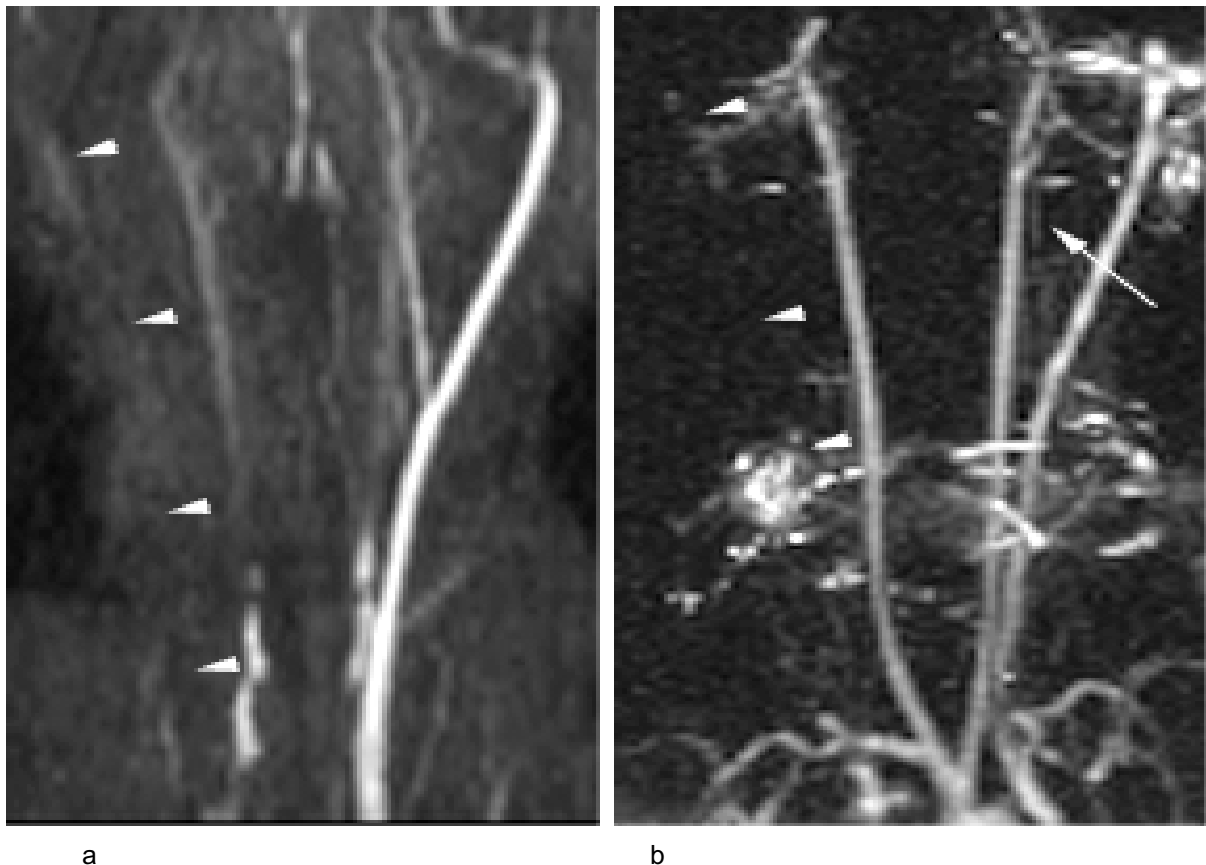
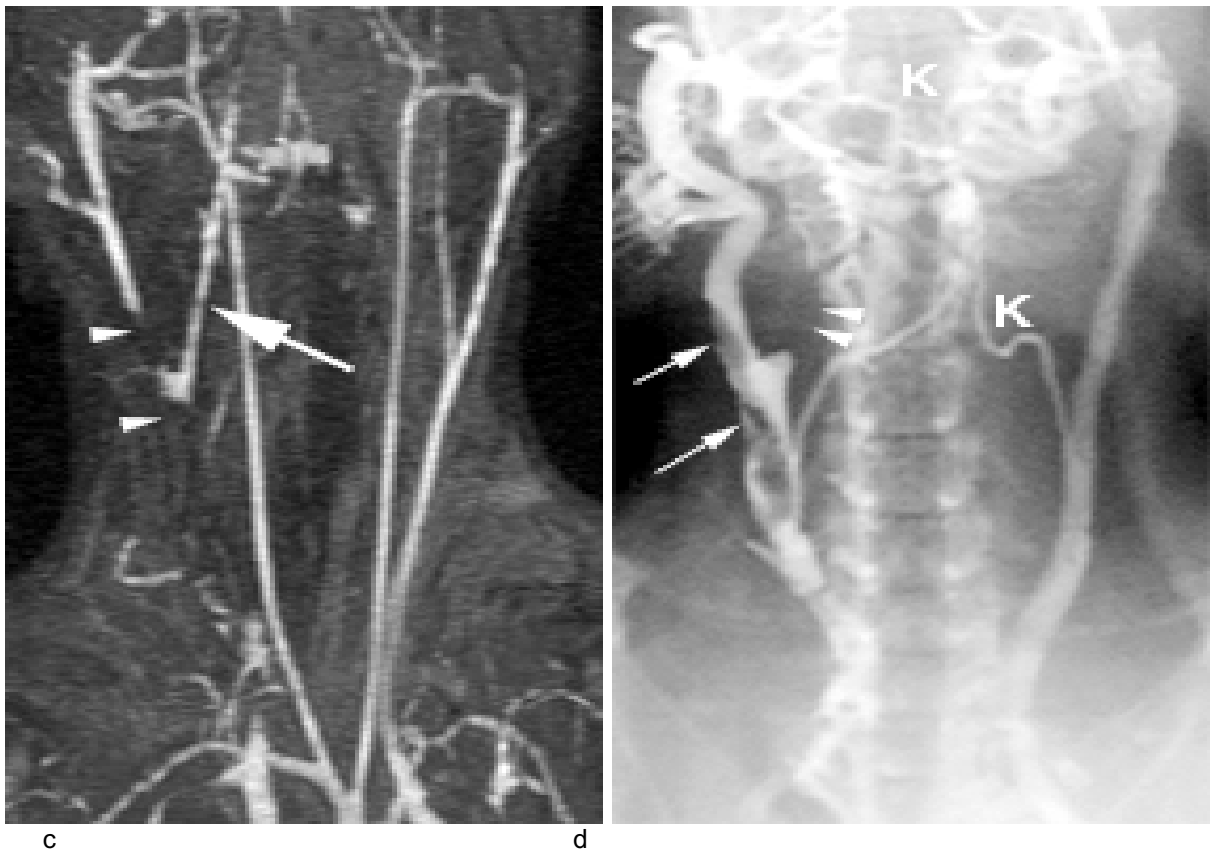


Abbildung 6-1a-d Vorteile der USPIO-verstärkten MR-Venographie; Aufnahmen eines Kaninchens mit einem histopathologisch nachgewiesenen Thrombus in der Vena jugularis rechts; die rechte Vena facialis war nachweislich nicht thrombosiert;

a) MIP einer 2D-TOF; nahezu kompletter Signalverlust in der thrombosierten Vena jugularis, deren Verlauf allenfalls zu erahnen ist (Pfeilspitzen); die Vena facialis stellt sich ebenfalls nicht dar.

b) MIP einer 3D-PC; ebenfalls keine Flussignale in den Venen der rechten Seite; die Vena facialis der Gegenseite lässt sich schwach abgrenzen (Pfeil).



c) MIP einer kontrastverstärkten 3D-FISP; abschnittsweise Kontrastierung der Vena jugularis ober- und unterhalb der Konfluenz (Pfeilspitzen); die Vena facialis kommt im Vergleich zur gesunden Gegenseite leicht erweitert, aber, als Hinweis auf ihre freie Durchgängigkeit, kontinuierlich zur Darstellung (Pfeil). Auch die Vena facialis der gesunden linken Seiten kommt deutlich zur Darstellung.

d) direkte Röntgenphlebographie der Vena jugularis rechts im posterior-anteriorem Strahlengang; umspülter Thrombus mit Silhouettenphänomen ober- und unterhalb der Konfluenz; Vena facialis kommt lediglich an ihrer Einmündung in die Vena jugularis, nicht jedoch im zervikalen Verlauf zur Darstellung; Abfluss zur Gegenseite über kraniale und zervikale Kollateralen (K).

Die durch den Blood-pool-Effekt bedingten arteriovenösen Gefäßüberlagerungen erwiesen sich bei entsprechender Vorkenntnis der Gefäßtopographie als nicht störend. Die Kontrastierung sämtlicher regionaler Venen verschaffte indes Zusatzinformationen über einmündende Gefäße wie z. B. die Venae faciales, die selbst im Rahmen einer direkten Venographie, ob nun MR-angiographisch oder röntgenphlebographisch, nicht zur Darstellung kamen.

### 6.2.3 Zukunftsaussichten

#### **Einsatz von Blood-pool-Kontrastmitteln in der MR-Angiographie**

Besonders bei der Darstellung des Koronararteriensystems sollten durch die fehlende Extravasation und ausbleibende Hintergrundkontrastierung Verbesserungen gegenüber extrazellulären Kontrastmitteln zu erwarten sein. Dies konnte unter Einsatz neuer verfügbarer Triggerungstechniken [197, 198] bereits mit P792, einem auf Gd-DOTA (Dotarem<sup>®</sup>) basierendem zyklischen Makromolekül, eindrucksvoll gezeigt werden [199].

Der Bedarf an einer langen intravaskulären Verweildauer wurde mit der Einführung ultraschneller Gradientenechosysteme weitgehend egalisiert. Durch entsprechend kurze Repetitions-, Echo- und Akquisitionszeiten kann das komplette extrakranielle arterielle Gefäßsystem Tischverschiebetechnik (AngioSURF, MR-Innovation GmbH, Essen) nunmehr innerhalb von 72 s hochauflösend dargestellt werden. Dabei werden in kraniokaudaler Richtung fünf 3D-Datensätze jeweils innerhalb von 12 s akquiriert. Zwischen den Einzelakquisitionen erfolgt die manuelle Positionierung über den jeweils nächsten Gefäßabschnitt [200]. In Anbetracht derartiger Zeitdimensionen erscheinen Plasmahalbwertzeiten im Stundenbereich in der Tat überflüssig. Für die Ganzkörper-MRA wäre eine KM-Verweildauer im intravasalen Kompartiment von maximal 15 – 20 Minuten ausreichend. Die Weiterentwicklung von Blood-pool-KM mit längeren Plasmahalbwertzeiten sollte dennoch in Vorbereitung auf eine zukunftsreiche interventionelle MRA mit Prozeduren wie der Anlage von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) oder Ballondilatationen von stenosierten Nieren- oder Beckenarterien [201] nicht vernachlässigt werden. Mit Hilfe von SH U 555 C (Resovist-S<sup>®</sup>), einem aus SH U 555 A (Resovist<sup>®</sup>) subfraktioniertem USPIO, konnten an Schweinen bereits MR-angiographische Katheterinterventionen in Form von Angioplastien und Stentimplantationen erfolgreich durchgeführt werden [202].

Als großer Vorteil der MR-Verfahren können sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen dargestellt werden. Eine Verknüpfung von korrespondierenden morphologischen Informationen der MRA und MRT mit funktionellen Infor-



mationen der fMRT wäre besonders für eine schonende interventionelle Therapie zerebraler arteriovenöser Malformationen von Interesse. Aber auch die Planung neurochirurgischer Eingriffe in eloquenten Arealen könnte im Vorfeld durch Lokalisation entscheidender vaskulärer Strukturen verbessert werden.

Eine weitere sinnvolle Einzelindikation könnte sich für die Detektion spinaler arteriovenöser Fisteln ergeben, bei denen bislang eine mühevoll und komplizierte multi-segmentale Interkostalangiographie die Methode der Wahl ist.

### **Einsatz von Blood-pool-Kontrastmitteln in der MR-Pulmonalisangiographie und MR-Venographie**

Die Durchführung einer Ganzkörper-MRA zur Abklärung von LAE und TVT in einer Sitzung wird durch die Blood-pool-Eigenschaften der USPIO-Partikel begünstigt, da Mehrfachapplikationen entfallen. Um Überlagerungen im Lungenkreislauf zu minimieren, könnte für die Diagnostik der LAE zunächst der First-pass-Effekt, für die Abklärung des ascendierenden Venensystems schließlich der Blood-pool-Effekt ausgenutzt werden. Die während der Steady-state- und der First-pass-Phase akquirierten Datensätze können anschließend in der Nachbearbeitung voneinander subtrahiert werden, um reine MR-Venogramme zu erhalten [83].

Ein Einsatz von intravasculären KM im Rahmen der Thrombosedagnostik ist in Anbetracht der hervorragenden Ergebnisse der direkten MRV mit extrazellulären KM allerdings nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Ein gezielter Einsatz von Blood-pool-KM scheint allenfalls in den zentralen Gefäßabschnitten mit multiplen regionalen Zuflüssen und konsekutiven Verdünnungseffekten aussichtsreich, eben solchen, bei denen die direkte und indirekte MRV mit extrazellulären KM keine optimalen Ergebnisse liefern kann. Von daher werden weiterführende Studien mit Blood-pool-KM am Portal- und Pulmonalgefäßsystem am aussichtsreichsten eingeschätzt. Dort wäre neben der MR-angiographischen Detektion von Thrombosen und Embolien in absehbarer Zukunft auch ein therapeutisches Monitoring während der Thrombolyse denkbar. Im Rahmen der Thrombolyse könnten USPIO beim Finden einer Lyse-Indikation helfen [185] und als direkte Gegenprobe den Lyse-Erfolg selbst dokumentieren [203].